

Quantenchemische Untersuchungen zu
Übergangsmetall-Verbindungen: Aktivierung kleiner
Moleküle und bioanorganische Chemie von
 $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Komplexen

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften

vorgelegt dem Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie
der Goethe-Universität Frankfurt am Main

von
Moritz Förster
aus Frankfurt am Main

24.05.2018

D30

Vom Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie der Goethe-Universität
Frankfurt am Main als Dissertation angenommen.

Dekan:
Prof. Dr. Clemens Glaubitz

Gutachter:
Prof. Dr. Max C. Holthausen
Prof. Dr. Sven Schneider

Datum der Disputation: 22.11.2018

Für Stefanie

„Don't think twice, it's alright.“

Bob Dylan

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Aktivierung kleiner Moleküle durch bifunktionelle Übergangsmetall-Pincer-Komplexe	5
2.1	Reversible Dehydrogenierung von Alkoholen	7
2.2	Sauerstoffreduktion	13
2.2.1	Hydroxo-Komplex 20	15
2.2.2	Mechanismus der Sauerstoffaktivierung	16
2.3	Stickstoffspaltung	20
2.3.1	Protoneninduzierte Spaltung der N ₂ -Bindung	23
3	Bioanorganische Chemie von [Cu₂O₂]²⁺-Komplexen	29
3.1	Das P/O -Gleichgewicht	31
3.1.1	Quantenchemische Beschreibung des P -Isomers	32
3.2	Kalibrierung von DFT-Methoden	35
3.3	Baseninduzierte Verschiebung des P/O -Gleichgewichts	38
3.3.1	Theoretische Beschreibung der R(O–O)-Bindungslänge und $\tilde{\nu}(\text{O–O})$ -Resonanz-Raman-Streckschwingung im Peroxo-Komplex	41
3.4	Selektive Hydroxylierung von aliphatischen C–H-Bindungen in Steroiden	44
3.5	Selektive Hydroxylierung von aliphatischen C–H-Bindungen in Diamantoiden	51
4	Zusammenfassung und Fazit	57
5	Literaturverzeichnis	63
6	Danksagung	77
7	Anhang	79
7.1	Publikationsverzeichnis	79
7.2	Beiträge zu Konferenzen	82
7.3	Kooperationen	83
7.4	Publikationen	83
7.5	Tabellarischer Lebenslauf	136
7.6	Erklärung	137

Abbildungsverzeichnis

2.1	Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten PNP-Pincer-Liganden. Oxidative Addition und kooperative Aktivierung durch einen bifunktionellen Liganden	5
2.2	Heterolytische Aktivierung von H ₂ am PNP-Pincer-Komplex 1iPr und Austausch der H ^{NH} - und H ^{RuA} -Wasserstoffatome durch die Einwirkung von Wasser	6
2.3	Berechnete Barrieren für die Dehydrogenierung von Komplex 2 mit und ohne die Beteiligung von Wasser	7
2.4	Untersuchte akzeptorfreie Dehydrogenierung von verschiedenen Alkohol-Substraten durch Eisen-Komplexe 4iPr und 5iPr	9
2.5	Schematische Darstellung der Katalysezyklen für die Dehydrogenierung von Methanol zu Methylformat	10
2.6	Berechneter Katalysezyklus zur Dehydrogenierung von Methanol	11
2.7	Berechneter Reaktionspfad zur eisenkatalysierten Bildung des Hemiacetals aus Formaldehyd und Methanol	12
2.8	Dehydrogenierung des intermediär gebildeten Hemiacetals	13
2.9	Selektive Sauerstoffreduktion durch mono- und dihydridische Iridium-Komplexe . . .	14
2.10	Orbitalschema von Komplex 20Me	15
2.11	Mögliche Reaktionspfade zur Bildung eines Hydroperoxid-Intermediats ausgehend von Dihydrid-Komplex 19	17
2.12	Isomere des Dihydrid-Komplexes 19	18
2.13	Berechnete Reaktionspfade für die Aktivierung von ³ O ₂ und anschließende Bildung von Hydroperoxid-Intermediaten	19
2.14	Darstellung eines N ₂ -verbrückten Dimers und Spaltung der N–N-Bindung zur Ausbildung von Nitrid-Komplexen	22
2.15	Redoxreihe N ₂ -verbrückter Dimere	22
2.16	Qualitatives MO-Diagramm zur Spaltung von dinuklearen Mo–N–N–Mo-Komplexen in zwei Nitrid-Fragmente	23
2.17	Spaltung der N–N-Bindung im N ₂ -verbrückten Mo-PNP-Dimer 34	24
2.18	Untersuchung verschiedener Protonierungsmuster an 34	25
2.19	Untersuchung der Reaktionspfade zur Spaltung der N–N-Bindung im unprotonierten, monoprotinierten und zweifach protonierten N ₂ -verbrückten Dimer	26
2.20	MO-Diagramm zur qualitativen Darstellung der Protonierung der N ^{pin} -Atome des PNP-Pincer-Liganden	27
3.1	Struktur des aktiven Zentrums des Kupferproteins Hämocyanin	29
3.2	Katalytische Aktivität von Tyrosinase und Dopamin-β-Monooxygenase	30
3.3	Bildung von μ-η ² :η ² -Peroxo- und Bis-μ-oxo-Komplexen	32
3.4	Formale Oxidationsstufen und d-Orbitalkonfigurationen der P - und O -Isomere . . .	33
3.5	Experimentell untersuchte Referenzsysteme zur Kalibrierung der DFT-Methoden . .	36
3.6	Kalibrierung von DFT-Methoden zur Beschreibung von [Cu ₂ O ₂] ²⁺ -Komplexen . . .	37
3.7	Synthese von μ-η ² :η ² -Peroxo-Komplexen	38
3.8	UV/vis-Spektroskopie von P und O -Komplexen	39
3.9	Baseninduzierte Verschiebung des P/O -Gleichgewichts	40
3.10	P/O -Isomerisierung im dikationischen und neutralen Fall	41
3.11	Verschiedene Koordinationsschemata für den μ-η ² :η ² -Peroxo-Komplex	42
3.12	Scan der O–O-Bindungslänge für Komplex P3	43
3.13	Hydroxylierung von benzyliischen und aliphatischen C–H-Bindungen von Réglier . .	44
3.14	Regio- und stereoselektive Hydroxylierung in einem Steroidgerüst nach Schönecker .	45

3.15	Modellsystem zur theoretischen Beschreibung von Schöneckers Reaktion	45
3.16	Berechnete Reaktionspfade zur Hydroxylierung von C–H _α , C–H _β und C–H _m Bindungen in Steroid-Liganden	47
3.17	Darstellung der Donor/Akzeptor-Wechselwirkungen für Komplex 46β	48
3.18	Bildung des Chelats [CuL ¹ L ²] ⁺	48
3.19	Ligandenaustausch der Steroid-Liganden mit NMe ₃ und alternativer Hydroxylierungspfad	49
3.20	Postulierter mononuklearer Reaktionspfad zur Oxidation der C12–H _β -Bindung nach Garcia-Bosch und Baran	50
3.21	Aliphatische Hydroxylierung von Trimethylacetaldehyd, Adamantan und Diamantan	51
3.22	Detaillierte Darstellung der Syntheseroute für Trimethylacetaldehyd	52
3.23	Zeitaufgelöste UV/vis-Spektren der Reaktion von Komplex 54 mit O ₂	53
3.24	Verwendete Liganden in den Modellsystemen zur quantenchemischen Beschreibung der Hydroxylierungspfade	53
3.25	Berechnete Reaktionspfade zur Hydroxylierung von Trimethylacetaldehyd, Adamantan und Diamantan	54

1 Einleitung

Die Disziplin der *Computational Chemistry* befasst sich mit der Aufklärung chemischer Fragestellungen mittels computergestützter mathematischer Methoden. Anwendungen reichen mittlerweile von der hoch genauen Beschreibung kleinster molekularer Systeme durch quantenchemische Methoden^[1] bis hin zu der Modellierung makroskopischer Eigenschaften von Festkörpern^[2–5] oder der Simulation von biochemisch^[6] und biologisch^[7–9] relevanten Prozessen. Bedingt durch die rasante Entwicklung von Prozessortechnologien^[10] und der damit einhergehenden stetigen Steigerung der Rechenkapazitäten sowie der Entwicklung leistungsfähiger Methoden und Implementierungen in hochoptimierten Softwarepaketen, ist gerade die Quantenchemie zu einem zentralen Werkzeug der chemischen Forschung geworden.^[11] Bei der Erforschung molekularer Systeme hat sich insbesondere die Kombination von detaillierten experimentellen Untersuchungen mit quantenchemischen Methoden als tragfähige Möglichkeit zur Beantwortung von chemischen Fragestellungen etabliert.^[12–16] Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird anhand von fünf Forschungsprojekten die Leistungsfähigkeit dieses kombinierten quantenchemischen und experimentellen Ansatzes zur Aufklärung von Reaktionsmechanismen molekularer übergangsmetallhaltiger Systeme dargestellt.

Die Quantenchemie befasst sich mit der näherungsweise Berechnung der elektronischen Struktur von molekularen Verbindungen. Nach Einführung der Born-Oppenheimer-Näherung, welche basierend auf dem großen Massenunterschied die Bewegung der Elektronen getrennt von der Kernbewegung betrachtet, gelingt dies durch die computergestützte Lösung der elektronischen nicht-relativistischen Schrödingergleichung 1.1. Die Anwendung des Hamilton-Operators \hat{H} auf die Wellenfunktion Ψ liefert die elektronische Struktur, die Energie des Grundzustands und weitere Systemobservablen. Die Wellenfunktion Ψ hängt im Falle von Mehrelektronensystemen jedoch von den Koordinaten aller Elektronen gleichzeitig ab, was die analytische Lösung der Schrödingergleichung nur für einfachste Systeme möglich macht. In den vergangenen 100 Jahren hat die theoretische Chemie jedoch eine Hierarchie von Ansätzen zur näherungsweise Lösung der Schrödingergleichung etabliert.*

$$\hat{H} \Psi = E \Psi \quad (1.1)$$

Heute existiert ein breites Spektrum von quantenchemischen Methoden zur näherungsweise Lösung der Schrödingergleichung und somit zur Berechnung molekularer elektronischer Strukturen.^[11] Während für die Untersuchung organischer Reaktionen schon in den 1990er Jahren die wellenfunktionsbasierte Methode MP2 für eine nahezu quantitative Berechnung der relativen Energien von Intermediaten und Übergangszuständen eingesetzt wurde, versagt dieser störungstheoretische Ansatz bei der quantenchemischen Beschreibung von Übergangsmetall-Komplexen aufgrund der energetischen Entartung der d-Orbitale des Metallzentrums. Eine derartige Situation setzt in vielen Fällen die Anwendung von Multireferenz-Methoden wie CASSCF, MRCI, CASPT2, etc. voraus, welche durch die Kombination von mehreren Determinanten zur Beschreibung der Wellenfunktion

*An dieser Stelle wird auf eine eingehende Diskussion von quantenchemischen Methoden verzichtet. Entsprechende einleitende Beschreibungen finden sich in der Literatur.^[17–20]

Ψ Beiträge der statischen Elektronenkorrelation erfassen. Für Fälle, in welchen sich die Wellenfunktion ausreichend genau mit einer einzelnen Determinante darstellen lässt, gibt es in der Hierarchie sogenannter *post*-Hartree-Fock-Ansätze Methoden, welche die dynamische Korrelationsenergie erfassen. Hierbei liefert die Anwendung der hoch-korrelierten *coupled-cluster*-Methodik^[21] akkurate elektronische Energien auch für Übergangsmetall-Verbindungen und der CCSD(T)-Ansatz[†] gilt als „Goldstandard“^[11] unter den Eindeterminantenverfahren. Sowohl der Einsatz von Multireferenz- wie auch von *coupled-cluster*-Methoden bleibt jedoch, bedingt durch die hohen Anforderungen an die Rechenkapazitäten und die Verwendung von großen Basissätzen, bislang auf relativ kleine molekulare Systeme beschränkt.^[23]

Neben wellenfunktionsbasierten *post*-Hartree-Fock-Rechnungen existiert eine Vielzahl von Methoden, die auf der Dichtefunktionaltheorie (DFT) basieren. Im Rahmen der DFT werden die elektronische Energie und weitere Systemobservablen prinzipiell auf Grundlage der Elektronendichte und nicht der Wellenfunktion Ψ berechnet. Dies führt dazu, dass für ein gegebenes molekulares System mit N Elektronen nicht $4N$ Variablen wie im Falle der Wellenfunktion Ψ sondern nur die drei Raumkoordinaten berücksichtigt werden müssen. Der Einsatz von DFT-Methoden ermöglicht die quantenchemische Untersuchung auch von größeren molekularen Übergangsmetall-Verbindungen bei moderaten Anforderungen an die benötigten Ressourcen mit hinreichender Genauigkeit.^[24] An dieser Stelle sei aber angemerkt, dass es der DFT (im Gegensatz zu *post*-Hartree-Fock-Methoden) an der grundsätzlichen Möglichkeit zur systematischen Verbesserung der erzielten Ergebnisse fehlt. Daher muss ein gewählter DFT-Ansatz kalibriert werden, um eine verlässliche quantenchemische Beschreibung für ein gegebenes Übergangsmetallhaltiges System zu gewährleisten.[‡] Dies kann entweder durch den Vergleich von DFT- zu hoch-korrelierten *post*-Hartree-Fock-Ergebnissen oder zu detaillierten experimentellen Daten erfolgen.^[11,25] Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden mechanistische DFT-Rechnungen zu diversen chemischen Reaktionen verschiedener Komplexität von Übergangsmetall-Verbindungen vorgestellt, wobei in allen Fällen ein Vergleich mit experimentellen Befunden für die Auswahl der angewandten DFT-Ansätze herangezogen wurde.

In DFT-basierten mechanistischen Untersuchungen können Übergangszustände, welche die direkte Verbindung zwischen Edukten und Produkten einer chemischen Reaktion darstellen, lokalisiert werden. Somit können durch computerbasierte Methoden wichtige Details der ablaufenden chemischen Prozesse untersucht werden, welche durch experimentelle Untersuchungen allein nicht zugänglich sind.^[26,27] Insbesondere stellt die Evaluation der Aktivierungsbarrieren verschiedener konkurrierender Reaktionspfade eine Möglichkeit dar, die Potentialenergiehyperfläche einer chemischen Transformation abzutasten und den energetisch favorisierten Reaktionspfad zu identifizieren. Zwar können durch die berechneten mechanistischen Details mögliche Reaktionsmuster untersucht werden, allerdings ist die unzweifelhafte Identifikation der Reaktionsverläufe allein durch quantenchemische Rechnungen nicht möglich.^[13] Daher ist die enge Verzahnung von Experiment und sorgfältig kalibrierter DFT für die relevante Ausarbeitung mechanistischer Vorstellungen unverzichtbar.

[†]CCSD(T) ist das Akronym für eine *coupled-cluster*-Expansion mit expliziten Einfach- und Zweifachanregungen sowie die perturbative Erfassung von Dreifachanregungen.^[22]

[‡]Ein Zitat von Jeremy Harvey, entnommen aus einem Übersichtsartikel zur Genauigkeit von DFT-Rechnungen an Übergangsmetall-Komplexen, verdeutlicht dies prägnant: „*It should however be realised that all currently used functionals are still liable to yield very inaccurate results, especially for energetic quantities. This type of problem occurs more often for transition metal compounds than for other species. As a consequence, all computational projects should include at least some attempt to benchmark the chosen method by comparing to experimental data.*“^[24]

In der vorliegenden Arbeit werden anhand von fünf Forschungsprojekten zu Übergangsmetall-Verbindungen die Ergebnisse von kombinierten experimentellen und quantenchemischen Untersuchungen dargestellt. Das Kapitel 2 beschreibt die Aktivierung kleiner Moleküle (ROH, O₂ und N₂) durch bifunktionelle Übergangsmetall-Pincer-Komplexe. Im Kapitel 3 wird die bioanorganische Chemie von [Cu₂O₂]²⁺-Komplexen beschrieben. Das erste vorgestellte Forschungsprojekt (Abschnitt 2.1) behandelt die reversible Dehydrogenierung von Alkoholen katalysiert durch bifunktionelle Eisen-Komplexe. Bisherige Arbeiten verwendeten für diese wichtige organische Reaktion Katalysatoren auf Basis von Edelmetallen, weshalb die Entwicklung von Eisen-Katalysatoren im Hinblick auf Kosten und Umweltverträglichkeit einen wichtigen Fortschritt darstellt. Eine geeignete DFT-Methode wurde anhand von experimentellen Reaktionsenthalpien identifiziert. In Abschnitt 2.2 wird die selektive Reduktion von Sauerstoff zu Wasser durch einen Iridium-Dihydrid-Komplex vorgestellt. Diese Reaktion stellt ein interessantes Forschungsziel dar, da in der Wasserstoff-Sauerstoff-Brennstoffzelle die Reduktion von O₂ der geschwindigkeitsbestimmenden Schritt ist und durch ein tiefergehendes Verständnis dieser Reaktivität möglicherweise verbesserte Katalysatoren entwickelt werden können. Durch die Verwendung eines dihydridischen Komplexes wird prinzipiell ein mononuklearer Reaktionsverlauf ermöglicht, da durch die beiden Ir-H-Bindungen insgesamt vier Elektronen zur Reduktion von O₂ bereitgestellt werden. Der Mechanismus der Sauerstoffaktivierung und der Bildung eines Iridium-Hydroperoxid-Intermediats konnte durch die Kombination von experimentellen kinetischen Untersuchungen und DFT-Rechnungen aufgeklärt werden. In Abschnitt 2.3 wird ein neuartiges Konzept zur Spaltung von N₂ in Mo≡N-Nitride durch Protonierung des bifunktionellen Pincer-Liganden vorgestellt. Die Aktivierung von molekularem Stickstoff durch Übergangsmetall-Komplexe stellt ein interessantes Forschungsziel dar, da für die industrielle Funktionalisierung des chemisch inerten N₂-Moleküls zu NH₃ im Haber-Bosch-Prozess hohe Energiemengen verbraucht werden. Die Spaltung von Stickstoff führt zur Bildung von reaktiveren Übergangsmetall-Nitrid-Komplexen, welche zur weiteren Funktionalisierung genutzt werden können. Durch experimentelle Untersuchungen konnten die Grundzustände der vorliegenden dinuklearen Molybdän-Komplexe und die Aktivierungsbarriere für die Spaltung der N₂-Bindung bestimmt werden. Diese Befunde wurden zur Kalibrierung eines geeigneten DFT-Ansatzes genutzt, der im Anschluss für die qualitative Interpretation der protoneninduzierten Spaltung von N₂ auf Basis von Orbitalwechselwirkungen verwendet wurde.

In Kapitel 3 wird die bioanorganische Chemie von zweikernigen [Cu₂O₂]²⁺-Komplexen behandelt. In der Natur wird die selektive Oxidation von organischen Substraten in hochoptimierten Prozessen unter milden Reaktionsbedingungen (wässriges Medium bei Raumtemperatur) unter anderem von kupferhaltigen Enzymen ermöglicht. Das Forschungsgebiet der bioanorganischen Chemie befasst sich mit der Übertragung dieser biologisch relevanten Prozesse auf synthetische Modellverbindungen. Die biologischen Vorbilder dienen dabei als Struktur- und/oder Funktionsmodell für den Entwurf von synthetischen Übergangsmetall-Komplexen. In den zweikernigen Kupferproteinen wie der Tyrosinase dient die Aminosäure Histidin als N-Donor-Ligand für die Cu(I)-Ionen. Im reaktiven [Cu₂O₂]²⁺-Kern von biomimetischen Modell-Komplexen treten unter anderem das μ - η^2 : η^2 -Peroxo- und Bis- μ -oxo-Isomer auf. Die quantenchemische Beschreibung des Isomerisierungsgleichgewichts stellt höchste Anforderungen an die verwendeten Methoden und in der Literatur finden sich keine eindeutigen Hinweise darauf, welcher *post*-Hartree-Fock-Ansatz für eine akkura-

te Berechnung der relativen Energien beider Isomere geeignet ist. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Arbeit eine leistungsfähige DFT-Methode durch den Vergleich zu experimentellen Befunden identifiziert (Abschnitt 3.2). Der ausgewählte DFT-Ansatz wird im Anschluss für die quantenchemische Beschreibung von verschiedenen Reaktivitätsmustern genutzt. In Abschnitt 3.3 wird ein neuartiges Konzept zur baseninduzierten Verschiebung des Isomerisierungsgleichgewichts von bioinspirierten $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Komplexen vorgestellt. Die Charakterisierung der Isomere erfolgte unter anderem durch UV/vis-Absorptionsspektroskopie. Die Natur der elektronischen Übergänge wurde durch zeitabhängige DFT-Rechnungen aufgeklärt. Die Abschnitte 3.4 und 3.5 behandeln Beispiele für die regioselektive Hydroxylierung von nicht-aktivierten aliphatischen C–H-Bindungen. Durch ein elegantes synthetisches Konzept wird eine Carbonylfunktion durch Reaktion mit einem primären Amin zu einem bidentaten N-Donor-Liganden umgewandelt und steht somit zur Komplexbildung mit Kupferionen zur Verfügung. Dieses Vorgehen ermöglicht, wie durch die Arbeitsgruppe Schönecker gezeigt wurde, die regio- und stereoselektive Hydroxylierung von externen Steroid-Substraten. Die quantenchemische Evaluation des Reaktionsmechanismus zeigt die reaktive Natur des Bis- μ -oxo-Komplexes. Durch Orbitalbetrachtungen kann gezeigt werden, dass die stereochemische Anordnung des Liganden über die Selektivität der Hydroxylierung entscheidet. In Abschnitt 3.5 wird dieses synthetische Konzept auf die selektive Hydroxylierung aliphatischer C–H-Bindungen weiterer externer Substrate übertragen.

2 Aktivierung kleiner Moleküle durch bifunktionelle Übergangsmetall-Pincer-Komplexe

In den folgenden Abschnitten 2.1, 2.2 und 2.3 werden die Reaktivitäten von Übergangsmetall-Pincer-Komplexen zur Aktivierung kleiner Moleküle (ROH, O₂ und N₂) vorgestellt. Die Untersuchungen wurden allesamt in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Schneider (Universität Göttingen) unter Verwendung von PNP-Pincer-Liganden durchgeführt. Pincer-Liganden, meist tridentate Liganden welche sich durch eine meridionale Anordnung der Donoratome um das Zentralatom auszeichnen, werden für vielfältige (katalytische) Anwendungen eingesetzt.^[28–34] Abbildung 2.1 zeigt die in der vorliegenden Arbeit verwendeten aliphatischen PNP-Pincer-Liganden, die in anionischer a) oder protonierter Form b) vorliegen können. In der protonierten Form kann die N–H-Funktion des Pincer-Liganden Substrate durch Wasserstoffbrückenbindungen in die Nähe des Zentralatoms bringen oder direkt an Bindungstransformationen partizipieren.^[35] Die bifunktionelle Natur der PNP-Pincer-Liganden zeichnet sich dadurch aus, dass sie in Kooperation mit dem Metallzentrum an der Bindungsaktivierung von Substraten teilnehmen können. Die ersten Beispiele für eine Metall-Ligand-Kooperation durch Übergangsmetall-Aminkomplexe wurden von Fryzuk,^[36–38] Crabtree^[39–42] und Noyori^[43–48] berichtet. In einer klassischen metallzentrierten Aktivierung einer A–B-Bindung des Substrats tritt nur das Zentralatom in Wechselwirkung mit dem Substrat, beispielsweise im Zuge einer oxidativen Addition (siehe Abbildung 2.1c). Die Verwendung von bifunktionellen (Pincer)-Liganden ermöglicht eine kooperative Aktivierung der A–B-Bindung, wie in Abbildung 2.1d durch den viergliedrigen Übergangszustand skizziert. Bei der kooperativen Aktivierung der A–B-Bindung verändert sich die formale Oxidationsstufe des Metallzentrums, im Gegensatz zur oxidativen Addition, nicht. Im Folgenden wird anhand eines Ruthenium-Komplexes die bifunktionelle Natur des verwendeten PNP-Pincer-Komplexes verdeutlicht.

Der in Abbildung 2.2 gezeigte Ru^{II}-Dihydrid-Komplex **2iPr** setzt unter Vakuum bei Raumtemperatur in einer langsamen Reaktion H₂ frei.^[49] Diese Umsetzung veranschaulicht erneut die bifunktionelle Natur des verwendeten PNP-Pincer-Liganden, welcher entweder in der Amido- oder der Aminoform vorliegen kann (siehe im Vergleich Abbildung 2.1). Die Dehydrogenierung von Komplex

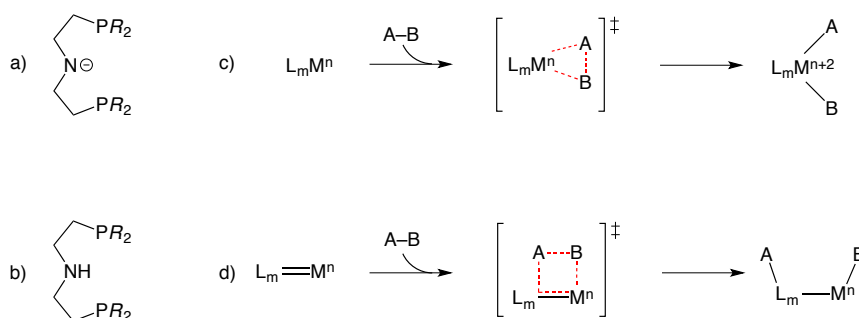


Abbildung 2.1: a) und b): Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten PNP-Pincer-Liganden. $R = iPr$ oder tBu c) oxidative Addition eines Substrats A–B und d) kooperative Aktivierung der A–B-Bindung durch einen bifunktionellen Liganden.

2iPr erfolgt hierbei ohne eine Änderung der formalen Oxidationsstufe des Rutheniumzentrums. Im dehydrogenierten Hydrid-Komplex **1iPr** liegt der PNP-Ligand in der Amidoforn vor, wodurch eine kovalente Bindung zum Rutheniumatom ausgebildet wird. Des Weiteren steht das freie Elektronenpaar des Stickstoffatoms noch für eine Wechselwirkung mit dem Metallzentrum zur Verfügung, wodurch die N–Ru-Bindung einen Doppelbindungscharakter aufweist. Bei der Reaktion mit Diwasserstoff wird das Stickstoffatom im Laufe der heterolytischen Spaltung von H_2 protoniert und liegt im Anschluss in der Aminoform vor, was in der Ausbildung einer dativen Bindung zwischen N und Ru resultiert (Abbildung 2.2).^{*} Abbildung 2.2 zeigt weiterhin den Austausch der H^{NH} - und H^{RuA} -Wasserstoffatome durch H_2O , welcher durch zweidimensionale NMR-Spektroskopie unter der Zugabe von 4.25 Äquivalenten Wasser nachgewiesen wurde.^[49] Interessanterweise erfolgt der Austausch des Hydrids H^{RuB} nicht, ungeachtet der sehr ähnlichen sterischen Umgebung im Vergleich zu H^{RuA} . Der Hydrid-Protonen-Austausch in Komplex **2iPr** stellt also eine im hohen Maße stereoselektive Reaktion dar.^[50] Dieser Befund weist darauf hin, dass der Austausch des H^{RuA} -Hydrids über eine vom H^{NH} -Proton ausgebildete Wasserstoffbrückenbindung zu H_2O stattfindet.[†]

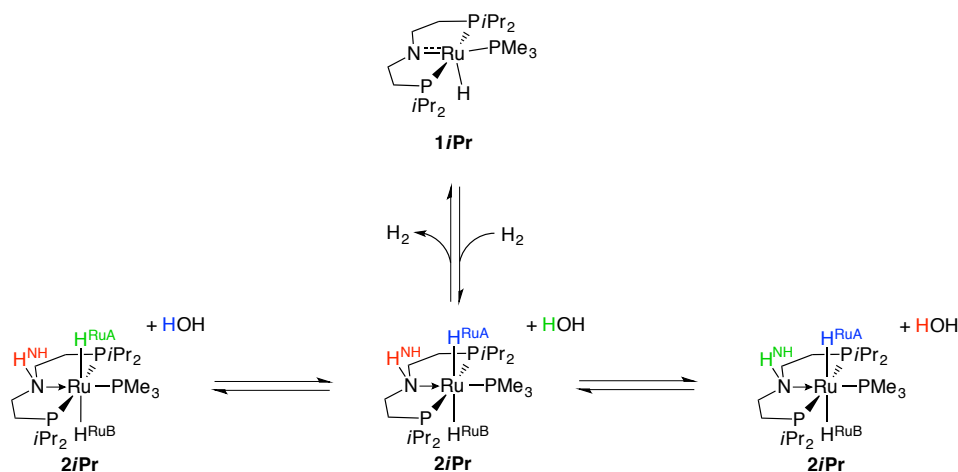


Abbildung 2.2: Heterolytische Aktivierung von H_2 am PNP-Pincer-Komplex **1iPr** und Austausch der H^{NH} - und H^{RuA} -Wasserstoffatome durch die Einwirkung von Wasser.^[49]

Diese Vermutung wurde durch quantenchemische Rechnungen an einem PMe_2 -Modellsystem näher untersucht (Abbildung 2.3).^[49] Ohne die Beteiligung von Wasser verläuft die Dehydrogenierung von Komplex **2** über den viergliedrigen Übergangszustand **TS2** ($\Delta^\ddagger G = 19.7 \text{ kcal mol}^{-1}$), welcher in endergoner Reaktion ($\Delta_R G = 9.9 \text{ kcal mol}^{-1}$) zur Bildung des H_2 -Komplexes **3** führt. Die nachfolgende Eliminierung von H_2 über **TS3** erfolgt mit einer insignifikanten Barriere von $\Delta^\ddagger G = 1.8 \text{ kcal mol}^{-1}$. Die Beteiligung eines Wassermoleküls im sechsgliedrigen Übergangszustand **TS2-H₂O** führt zu einer Senkung der Barriere für die Bildung des H_2 -Komplexes ($\Delta^\ddagger G = 11.5 \text{ kcal mol}^{-1}$). Die Eliminierung von Wasserstoff stellt nun den kinetisch anspruchsvollsten Elementarschritt dar. Auf diesem Weg erfolgt die Bildung des fünffach-kordinierten Ru^{II} -Komplexes **1** insgesamt mit einer effektiven Barriere von $\Delta^\ddagger G_{\text{eff}} = 12.5 \text{ kcal mol}^{-1}$.

^{*}Die dative Bindung zwischen Stickstoff und dem Zentralatom in Komplex **2iPr** ist in Abbildung 2.2 durch einen Pfeil gekennzeichnet. Um die Zeichnungen der Komplexe, in welchen der PNP-Pincerligand in der Aminoform vorliegt, zu vereinfachen, wird im Folgenden auf die explizite Darstellung des Pfeils verzichtet. Ebenso wird die Ausbildung einer partiellen Doppelbindung, wie beispielsweise in Komplex **1iPr**, im Folgenden nicht dargestellt.

[†]In einem Kontrollversuch, in welchem das Stickstoffatom in **2iPr** methyliert wurde, erfolgt unter gleichen Reaktionsbedingungen weder ein Austausch der H^{RuA} - noch der H^{RuB} -Atome.^[49]

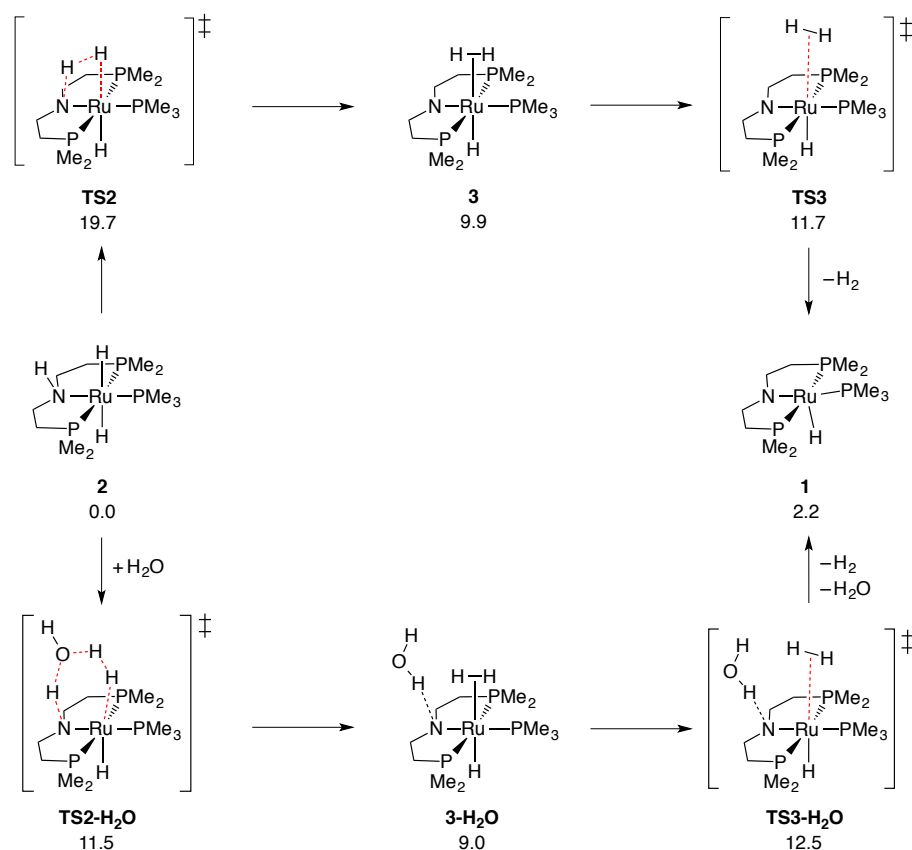


Abbildung 2.3: Berechnete Barrieren für die Dehydrogenierung von Komplex **2** mit und ohne die Beteiligung von Wasser. ($\Delta G(298\text{ K})$ in kcal mol^{-1} , B3LYP/6-31+G^{**}).^[49]

Die Ausführungen in diesem Abschnitt haben anhand der Dehydrogenierung von Ruthenium-Dihydrid-Komplex **2** zwei wichtige Eigenschaften der verwendeten PNP-Pincer-Liganden gezeigt. Zum einen kann der PNP-Ligand in der Amido- oder der protonierten Aminoform vorliegen. In der Amidform bildet sich eine kovalente Bindung zwischen Stickstoff und dem Zentralatom aus, wobei durch die Beteiligung des freien Elektronenpaares am N-Atom zur Wechselwirkung mit Ruthenium ein partieller Doppelbindungscharakter formuliert werden kann. Des Weiteren wurde die Möglichkeit zur Beteiligung von protischen Solventien oder Substraten an der heterolytischen Spaltung von H₂ aufgezeigt, welche durch einen protonenassistierten Mechanismus (im Folgenden werden Mechanismen dieser Art als Protonen-Shuttling-Mechanismen bezeichnet) zu einer Senkung der effektiven Barriere für die Dehydrogenierung von Komplex **2** führt.

2.1 Reversible Dehydrogenierung von Alkoholen

Die Umwandlung von Alkoholen zu Aldehyden oder Ketonen ist eine wichtige Reaktion in der organischen Chemie, da ausgehend von den resultierenden Carbonyl-Verbindungen weitere Funktionalisierungen, etwa zu Aminen, Iminen oder Estern möglich sind. Prinzipiell stehen für die Transformation von Alkoholen zu Aldehyden oder Ketonen zwei Herangehensweisen zur Verfügung. Zum einen kann die Reaktion durch Verwendung eines Oxidationsmittels durchgeführt werden, zum anderen gelingt die katalytische Freisetzung von Wasserstoff aus dem Alkohol-Substrat durch Verwendung von Übergangsmetall-Komplexen. Für den ersten Fall sind viele etablierte synthetische Methoden

(beispielsweise die Jones-, Corey-Kim-, Dess-Martin- oder Swern-Oxidation) bekannt, welche alle dem gleichen mechanistischen Konzept folgen: Durch Einführung einer guten Abgangsgruppe an das Sauerstoffatom der Alkoholfunktion wird die Eliminierung eines Wasserstoffatoms ermöglicht, wodurch die Hydroxygruppe in eine Carbonylfunktion umgewandelt wird. Die übergangsmetallkatalysierte Dehydrogenierung von Alkoholen unter Bildung einer Carbonyl-Verbindung stellt eine Anwendung mit einer besseren Atomökonomie dar und ist somit der klassischen Oxidation von Alkoholen überlegen (da zudem kein Oxidationsmittel verwendet werden muss). Insbesondere die Entwicklung von Methoden zur katalytischen Dehydrogenierung von Alkoholen ohne Notwendigkeit zur Verwendung eines stöchiometrisch eingesetzten H_2 -Akzeptors wie beispielsweise Aceton (die sogenannte akzeptorfreie Alkoholdehydrogenierung), stellt ein attraktives Forschungsziel dar. Die Dehydrogenierung von Alkoholen ist aufgrund der geringeren intrinsischen Stabilität der resultierenden Carbonyl-Verbindungen prinzipiell ein endergoner Prozess, jedoch kann durch Entfernen des gasförmigen Diwasserstoffs als Reaktionsprodukt das chemische Gleichgewicht auf die Seite der Produkte verschoben werden. Die Entwicklung von effizienten Katalysatoren für die akzeptorfreie Dehydrogenierung von kurzkettigen Alkoholen ist zudem ein hochaktuelles Forschungsziel auf dem Gebiet der chemischen Wasserstoffspeichersysteme.^[51–56] Kurzkettige Alkohole tragen einen relativ hohen Anteil an Wasserstoff und sind somit attraktive Substrate für die (reversible) Freisetzung von Diwasserstoff; insbesondere Methanol mit einem gravimetrischen Wasserstoffanteil von 12.6 % stellt ein vielversprechendes Substrat zur Verwendung als chemischem Wasserstoffspeicher dar.[‡] Da die meisten relevanten Alkohole im flüssigen Aggregatzustand vorliegen, kann zudem die vorhandene Infrastruktur für flüssige Treibstoffe zur Bereitstellung von Alkoholen als chemische Wasserstoffspeichersysteme genutzt werden.

Klassischerweise wurden für die akzeptorfreie Dehydrogenierung von Alkoholen Katalysatoren auf Basis von Edel- oder Schwermetallen wie Ruthenium,^[59–72] Rhodium,^[73,74] Iridium^[72,75–82] und Osmium^[83] verwendet. Die Erforschung von entsprechenden Katalyseprozessen unter Verwendung von preiswerteren, ungiftigen und auf der Erde in genügendem Maße vorkommenden Übergangsmetallen stellt eine wünschenswerte Entwicklung auf diesem Gebiet dar. Erste Erfolge in dieser Hinsicht wurden im Jahre 2013 von Hanson in Form einer cobaltkatalysierten akzeptorfreien Alkoholdehydrogenierung erzielt.^[84,85] Ein Jahr später wurden unabhängig voneinander von vier Forschungsgruppen erfolgreich Eisen-Komplexe für (De)hydrogenierungsreaktionen vorgestellt. Die Arbeitsgruppen um Guan^[86] und Beller^[87] nutzten die Eisen-Verbindung **4iPr** (siehe Abbildung 2.4) mit gasförmigen H_2 für die Hydrierung von Estern, welche in der Spaltung zu Alkoholen resultiert.[§] Zeitgleich untersuchten Schneider und Hazari die Dehydrogenierung von Ameisensäure unter Verwendung katalytischer Mengen von Komplex **5iPr** und einer Lewissäure als Co-Katalysator.^[91] Zusätzlich stellte die Arbeitsgruppe Jones die reversible (De)hydrogenierung von N-Heterozyklen durch Kom-

[‡]Neben Methanol stellt ebenso Amminboran (BH_3NH_3) mit einem gravimetrischen Wasserstoffgehalt von 19.6 % ein interessantes Zielmolekül für einen chemischen Wasserstoffspeicher dar. In Kooperation mit der Arbeitsgruppe Hazari (Yale University) konnte gezeigt werden, dass Komplex **5iPr** unter Zugabe von Lewissäuren ein effizienter Katalysator zur vollständigen Dehydrogenierung von Methanol in Gegenwart von Wasser gemäß $CH_3OH + H_2O \longrightarrow CO_2 + 3 H_2$ ist.^[57] In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Schneider (Universität Göttingen) wurde zudem die katalytische Dehydrogenierung von Amminboran unter Verwendung von Komplex **5iPr** untersucht. Bei der Freisetzung von Wasserstoff gemäß $(n + 1) BH_3NH_3 \longrightarrow BH_3(NH_2BH_2)_nNH_3 + n H_2$ entsteht ein Polymer, welches aus BH_3NH_3 und dem im Zuge der Dehydrogenierung intermediär gebildeten Aminoboran BH_2NH_2 entsteht.^[58]

[§]Die Hydrogenierung von Estern stellt die Rückreaktion der Dehydrogenierung von primären Alkoholen dar; Komplexe **4iPr** und **5iPr** können sowohl für die Dehydrogenierung von Alkoholen als auch für die Hydrogenierung von Carbonyl-Verbindungen genutzt werden.^[88–90]

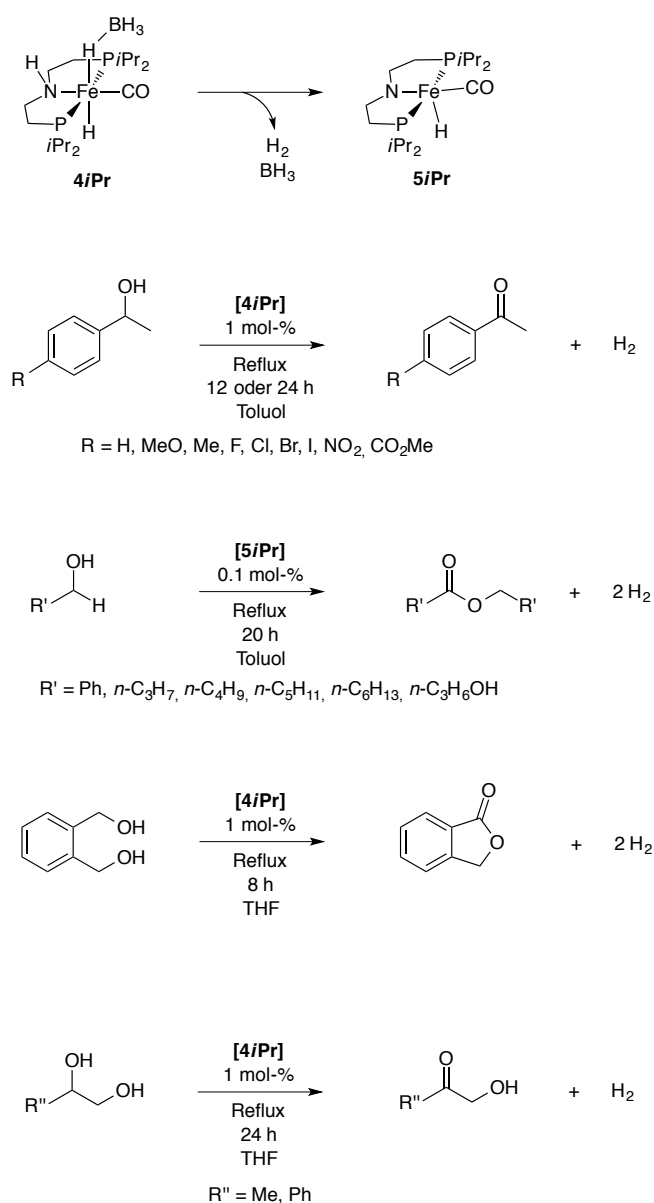


Abbildung 2.4: Untersuchte akzeptorfreie Dehydrogenierung von verschiedenen Alkohol-Substraten durch Eisen-Komplexe **4iPr** und **5iPr**.^[93]

plex **5iPr** vor.^[92] In einer Kooperation mit den Arbeitsgruppen Hazari, Jones und Schneider wurde kurz darauf die Chemoselektivität der akzeptorfreien Dehydrogenierung von Alkoholen untersucht, der Umfang der zu verwendenden Substrate erweitert und zudem zentrale Elementarschritte des Katalysezyklus durch DFT-Rechnungen aufgeklärt.^[93]

Abbildung 2.4 zeigt die untersuchten Dehydrogenierungen unter Verwendung der Eisen-Komplexe **4iPr** und **5iPr**. Der von BH₃ koordinierte Fe^{II}-Dihydrid-Komplex **4iPr** wurde für die Dehydrogenierung von diversen sekundären Benzylalkoholen genutzt, woraus die entsprechenden Ketone und ein Äquivalent H₂ in Ausbeuten von 65–95 % entstehen. Unter den verwendeten Katalysebedingungen werden sowohl Halogene als auch NO₂, CO₂Me, Me und OMe als Substituenten toleriert. Die Katalysatorbeladung von 1 mol-% lässt sich auf 0.1 mol-% reduzieren, was jedoch mit niedrigeren Ausbeuten einhergeht. Die Umsetzung von primären Alkoholen mit 0.1 mol-% des Komplexes **5iPr**, welcher durch Dissoziation von BH₃ und H₂ aus Verbindung **4iPr** gebildet wird, resultiert unter

Kopplung zweier Alkoholäquivalente in der Bildung der entsprechenden Ester und zwei Molekülen H_2 mit Ausbeuten von 60–99 %. Wie Abbildung 2.5 am Beispiel der Umsetzung von Methanol (als Modellsystem für einen primären Alkohol) mit dem PMe_2 -Modellkomplex **4** zeigt, entsteht bei der initialen Dehydrogenierung von Methanol intermediär Formaldehyd (Zyklus 1). Dieses reagiert mit dem zweiten Äquivalent Methanol zu einem Hemiacetal (Zyklus 2), welches erneut von Komplex **5** dehydrogeniert wird (Zyklus 3). Somit wurden aus zwei Äquivalenten Methanol der entsprechende Ester Methylformat und zwei Äquivalente Diwasserstoff gewonnen. Analog verläuft die Dehydrogenierung von primären Diolen durch Komplex **4*iPr***. Eine der beiden Alkoholgruppen wird durch die Dehydrogenierung zum Aldehyd umgewandelt, welcher dann in einer intramolekularen Reaktion mit der zweiten Alkoholfunktion zum Hemiacetal abreagiert. Nach Dehydrogenierung des Hemiacetals entsteht neben zwei Äquivalenten H_2 das entsprechende Lacton mit einer Ausbeute von 96 %. Schließlich wurde die Chemo Selektivität der Dehydrogenierung anhand von Diol-Substraten mit jeweils einer primären und sekundären Alkoholfunktion untersucht. Hierbei reagiert selektiv der sekundäre Alkohol zum Keton in einer Ausbeute von etwa 60 %, während eine Esterbildung durch Dehydrogenierung des primären Alkohols nicht beobachtet wurde.

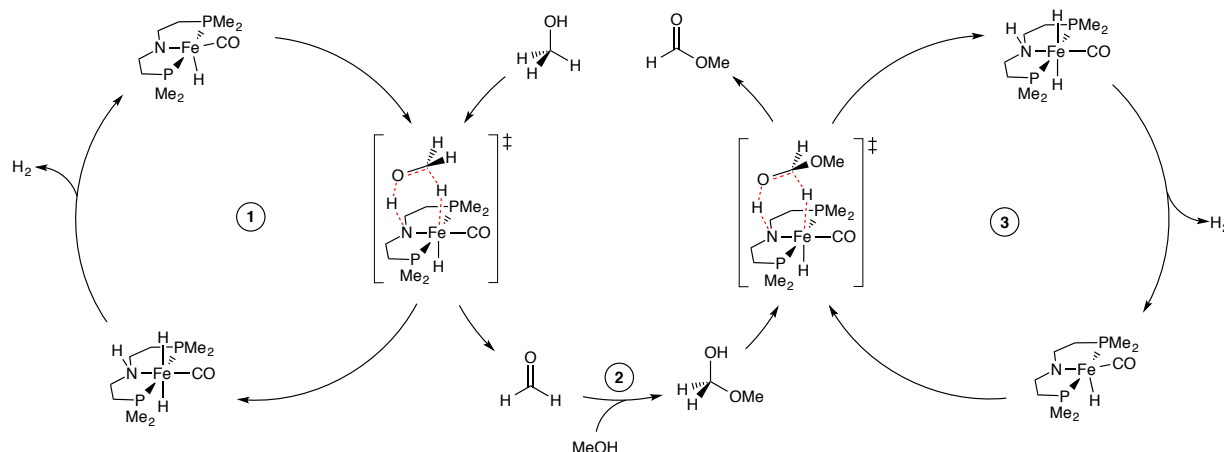


Abbildung 2.5: Schematische Darstellung der Katalysezyklen für die Dehydrogenierung von Methanol zu Methylformat.^[93]

Die mechanistischen Details der eisenkatalysierten akzeptorfreen Alkoholdehydrogenierung wurden mit Hilfe von DFT-Rechnungen untersucht. Um die Rotationsfreiheitsgrade der $P*iPr*_2$ -Gruppen in den quantenchemischen Untersuchungen der Reaktionspfade nicht berücksichtigen zu müssen, wurden die Rechnungen an einem PMe_2 -Modellsystem durchgeführt, was aber nur geringe Auswirkungen auf die relativen Energien von verschiedenen reaktiven Intermediaten hat.^[93] Als Modellsubstrat für die Alkoholdehydrogenierung wurde Methanol gewählt, welches nach der Dehydrogenierung den Ester Methylformat bildet (Abbildung 2.5). Der verwendete DFT-Ansatz (RI-B3PW91-D3/def2-QZVPP//B3LYP/def2-SVP) wurde anhand eines Vergleichs der Reaktionsenthalpie der Umsetzung von $2 CH_3OH \rightarrow HCO(OCH_3) + 2 H_2$ mit experimentellen Standardbildungsenthalpien ausgewählt, wobei sich ein nur kleiner Fehler von 1 kcal mol^{-1} ergab.^{¶[93]}

Abbildung 2.6a zeigt den berechneten Reaktionspfad der Dehydrogenierung von Methanol. Komplex **5** bildet mit Methanol zunächst in einer leicht exergonen Reaktion ($\Delta_R G = -2.9 \text{ kcal mol}^{-1}$)

[¶]Für die experimentelle Reaktionsenthalpie ergibt sich ein Wert von $11.9 \pm 0.3 \text{ kcal mol}^{-1}$, der berechnete Wert liegt bei $10.9 \text{ kcal mol}^{-1}$.

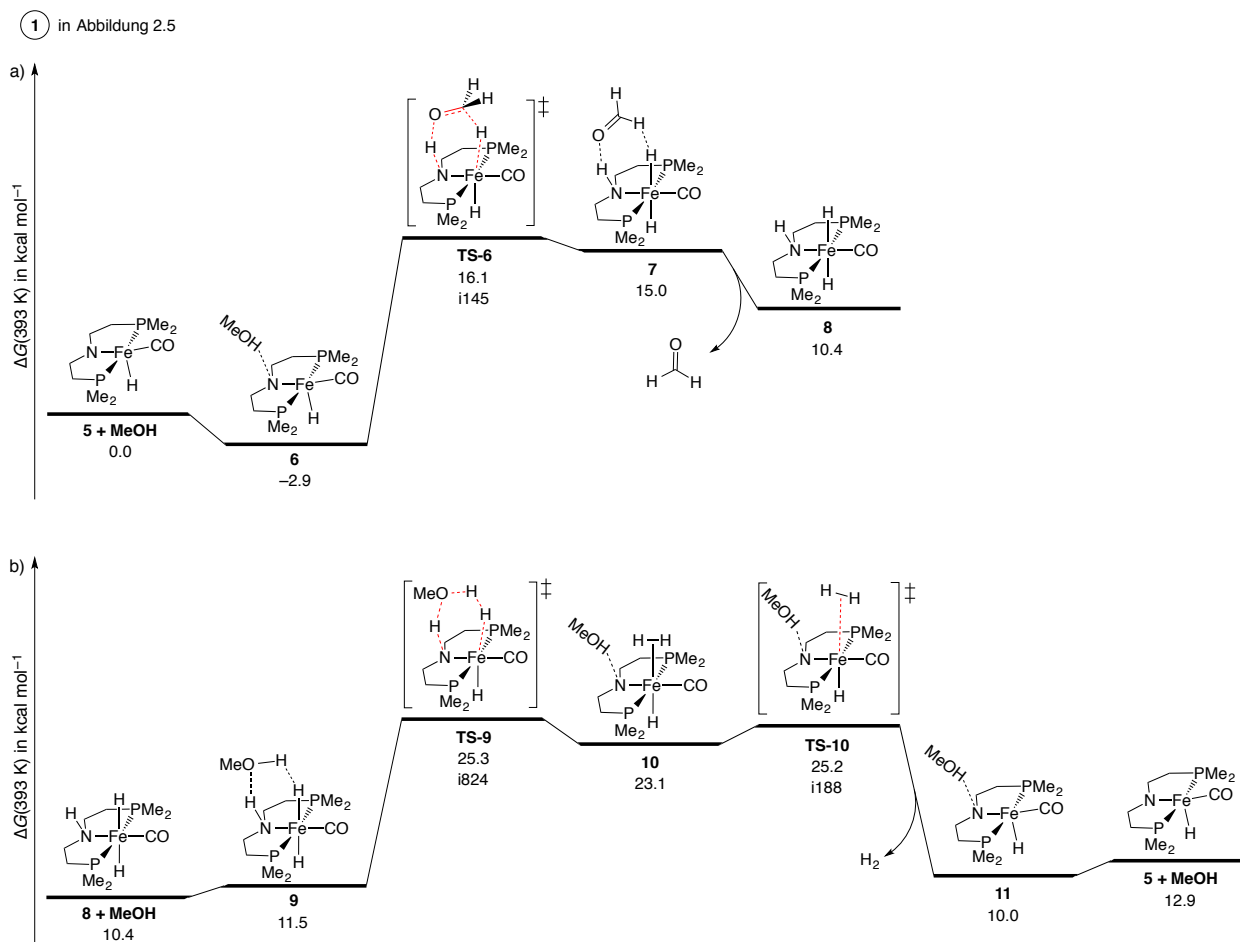


Abbildung 2.6: Berechneter Katalysezyklus zur Dehydrogenierung von Methanol (a) und zur Dehydrogenierung des Dihydrid-Komplexes **8** (b). Freie Gibbs-Energien $\Delta G(393\text{ K})$ in kcal mol^{-1} berechnet auf RI-B3PW91-D3/def2-QZVPP//B3LYP/def2-SVP Niveau.^[93]

den Begegnungskomplex **6**, welcher durch eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen Methanol und dem Amido-Stickstoff des Pincer-Liganden stabilisiert wird. Ausgehend von **6** erfolgt in einem konzertierten Reaktionsschritt die Dehydrogenierung von Methanol über **TS-6** mit einer effektiven Barriere von $\Delta^\ddagger G_{\text{eff}} = 19.0\text{ kcal mol}^{-1}$. Dies führt zur Bildung von Formaldehyd, welches zunächst in Komplex **7** durch zwei Wasserstoffbrückenbindungen an Dihydrid-Komplex **8** gebunden ist und im Anschluss in exergoner Reaktion freigesetzt wird. Die Freisetzung von H_2 aus Dihydrid-Komplex **8** erfolgt in mehreren Elementarschritten (siehe Abbildung 2.6b). Die Bildung des H_2 -Komplexes **10** erfolgt über einen durch Methanol katalysierten Protonen-Shuttling-Mechanismus über den sechsgliedrigen Übergangszustand **TS-9**. Relativ zu Begegnungskomplex **6** ergibt sich für diesen Reaktionsschritt eine effektive Aktivierungsbarriere von $\Delta^\ddagger G_{\text{eff}} = 28.2\text{ kcal mol}^{-1}$; ohne die Beteiligung von Methanol im Sinne eines Protonen-Shuttling-Mechanismus ergibt sich eine leichte Erhöhung der Barriere auf $31.2\text{ kcal mol}^{-1}$.^[93] Ausgehend von H_2 -Komplex **10** wird in einem beinahe barrierefreien Schritt Diwasserstoff freigesetzt. Anschließend dissoziiert Methanol und durch die Bildung von Komplex **5** wird der Katalysezyklus der Dehydrogenierung von Methanol geschlossen.

Für die Bildung des Hemiacetals aus Formaldehyd und Methanol (Zyklus 2 in Abbildung 2.5) wurde ebenfalls ein eisenkatalysierter Prozess als energetisch günstigster Pfad identifiziert (Abbildung 2.7). Ausgehend von Komplex **5** wird die Amidogruppe des Pincer-Liganden von Methanol

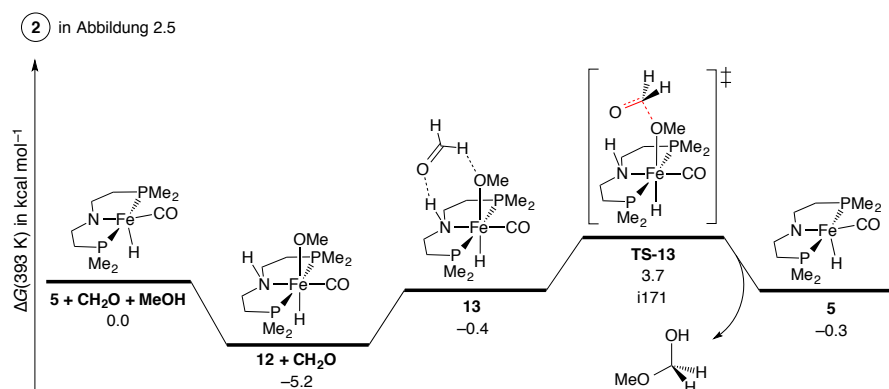


Abbildung 2.7: Berechneter Reaktionspfad zur eisenkatalysierten Bildung des Hemiacetals aus Formaldehyd und Methanol. Freie Gibbs-Energien $\Delta G(393\text{ K})$ in kcal mol⁻¹ berechnet auf RI-B3PW91-D3/def2-QZVPP//B3LYP/def2-SVP Niveau.^[93]

unter Ausbildung eines Fe–OMe-Fragments in einer exergonen Reaktion ($\Delta_{\text{R}}G = -5.2\text{ kcal mol}^{-1}$) protoniert.^{||} Die Anlagerung von Formaldehyd führt in einem leicht endergonen Reaktionsschritt zur Bildung von Begegnungskomplex **13** und anschließend über **TS-13** zur Knüpfung der C–O-Bindung des Hemiacetals mit einer moderaten effektiven Barriere von $\Delta^{\ddagger}G_{\text{eff}} = 8.9\text{ kcal mol}^{-1}$. Die anschließende Übertragung des N–H-Protons auf das Hemiacetal verläuft über einen barrierefreien Reaktionsschritt.^[93] Alternative Reaktionsschritte zur Bildung des Hemiacetals ohne Beteiligung von Eisen-Komplex **5** können aufgrund von Barrierehöhen von mindestens 30 kcal mol^{-1} ausgeschlossen werden.^[93]

Abbildung 2.8a zeigt den berechneten Reaktionspfad zur Dehydrogenierung des intermediär gebildeten Hemiacetals durch Eisen-Komplex **5**. Analog zur Dehydrogenierung von Methanol entsteht zunächst ein Begegnungskomplex durch Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Hemiacetal und der Amidogruppe des Pincer-Liganden ($\Delta_{\text{R}}G = -4.8\text{ kcal mol}^{-1}$). Im Gegensatz zu den in Abbildung 2.6 gezeigten Prozessen verläuft die Dehydrogenierung des Hemiacetals jedoch nicht konzertiert ab. Im ersten Schritt wird mit einer Barriere von $\Delta^{\ddagger}G = 6.1\text{ kcal mol}^{-1}$ zunächst das Stickstoffatom des Pincer-Liganden protoniert. Anschließend findet die Aktivierung der C–H-Bindung durch **TS-15** statt, wofür eine effektive Barriere von $\Delta^{\ddagger}G_{\text{eff}} = 7.2\text{ kcal mol}^{-1}$ berechnet wurde. In einer insgesamt exergonen Reaktion ($\Delta_{\text{R}}G = -11.1\text{ kcal mol}^{-1}$) wird somit das finale Produkt Methylformat gebildet, das in Komplex **16** zunächst durch zwei Wasserstoffbrückenbindungen an Dihydrid-Komplex **8** gebunden ist. Anschließend erfolgt die Freisetzung von Diwasserstoff aus Komplex **8** analog zum zuvor diskutierten Reaktionspfad. Für den gesamten Katalysezyklus der Dehydrogenierung von Methanol zu Methylformat (Abbildungen 2.6, 2.7 und 2.8) ergibt sich eine effektive Aktivierungsbarriere von $\Delta^{\ddagger}G_{\text{eff}} = 28.2\text{ kcal mol}^{-1}$. Insgesamt ist die Bildung von Methylformat mit $\Delta_{\text{R}}G = 4.0\text{ kcal mol}^{-1}$ leicht endergon. Durch die quantenchemische Untersuchung des Mechanismus der Dehydrogenierung von Methanol konnte gezeigt werden, dass die Freisetzung von H₂ den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt bei der Alkoholdehydrogenierung darstellt. Ebenso wurde die Rolle des bifunktionellen PNP-Pincer-Liganden und von protischen Substraten (Methanol), welche die Barriere für die Bildung von H₂ durch Protonen-Shuttling-Prozesse senken, verdeutlicht.

^{||}Die Bildung von Komplex **12** kann ebenfalls als vorgelagertes Gleichgewicht vor der Dehydrogenierung von Methanol formuliert werden, wodurch sich die effektive Barriere um ca. 2.5 kcal mol^{-1} erhöht.

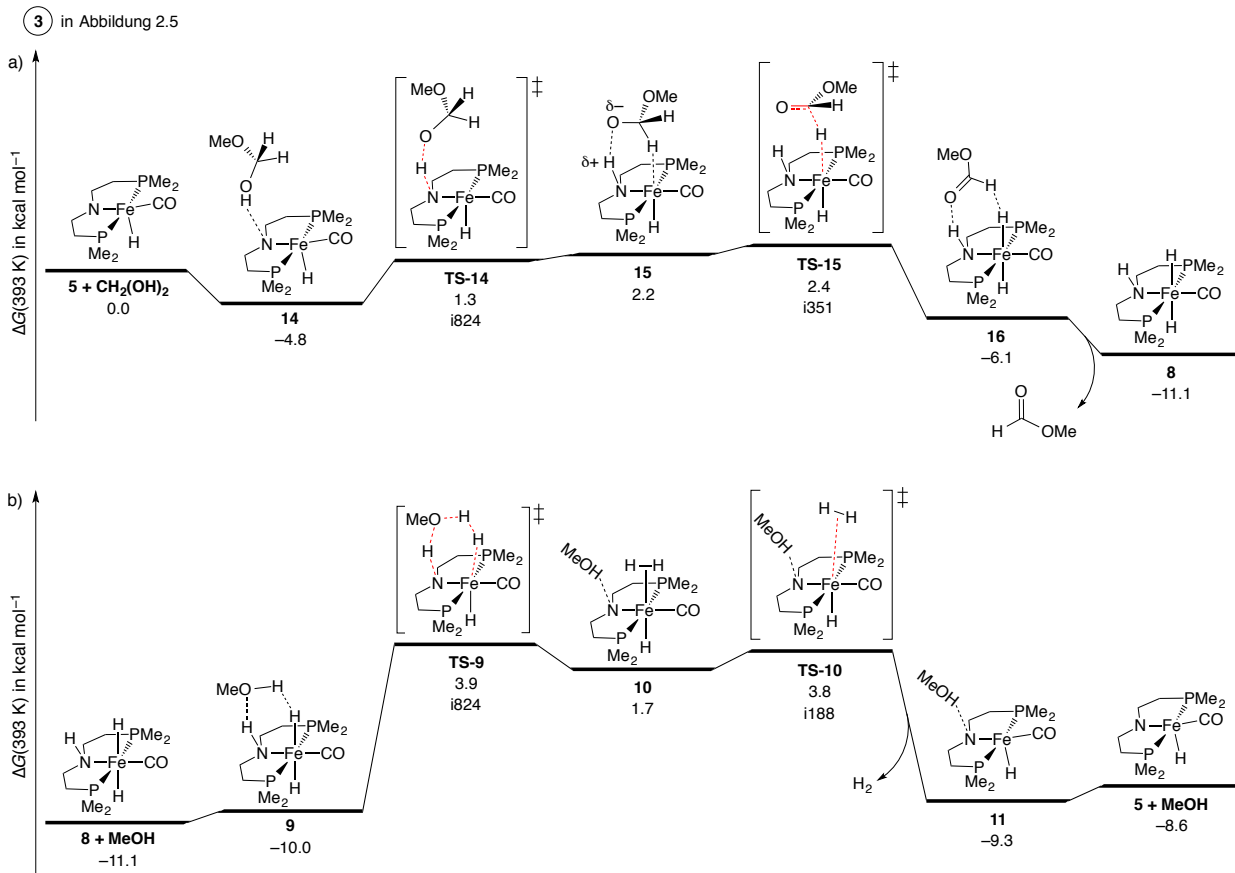


Abbildung 2.8: Katalysezyklus zur Dehydrogenierung des intermediär gebildeten Hemiacetals (a) und Freisetzung von H₂ aus Dihydrid-Komplex 8 (b). Freie Gibbs-Energien $\Delta G(393\text{ K})$ in kcal mol⁻¹ berechnet auf RI-B3PW91-D3/def2-QZVPP//B3LYP/def2-SVP Niveau.^[93]

2.2 Sauerstoffreduktion

In der Wasserstoff-Sauerstoff-Brennstoffzelle wird elektrische Energie durch eine Redoxreaktion zwischen Wasserstoff und Sauerstoff gewonnen. Während die Oxidation von H₂ an der Anode (Gleichung 2.1) durch gängige meist platinbasierte heterogene Katalysatoren schnell abläuft, ist die Reduktion von O₂ bei ähnlicher Stärke der O–O-Bindung (ca. 119 kcal mol⁻¹) kinetisch gehemmt und stellt das Nadelöhr des Prozesses dar.



Für die Entwicklung neuer heterogener Katalysatoren für die Anwendung in Brennstoffzellen ist demnach ein tiefgehendes Verständnis der bei der Sauerstoffreduktion ablaufenden Reaktionsschritte vonnöten. Da für heterogene Katalysatoren sowohl experimentell als auch durch computergestützte Methoden mechanistische Informationen nur schwer zugänglich sind, stellt die Entwicklung von homogenen Modellsystemen eine Möglichkeit dar, detailliertere Studien zur Aktivierung von Sauerstoff und der O–O-Bindungsspaltung durchzuführen. Eine mögliche Nebenreaktion der 4-Elektronen-Reduktion von Sauerstoff zu Wasser (Gleichung 2.3) stellt die 2-Elektronen-Reduktion zu Wasserstoffperoxid (Gleichung 2.4) dar. Die Bildung von H₂O₂ kann hierbei zur Verminderung

der katalytischen Aktivität und zur Bildung unerwünschter Oxidationsprodukte führen.



Vor dem Hintergrund der konkurrierenden 2-Elektronen-Reduktion lassen sich vor allem zwei Herausforderungen an das verwendete Katalysatorsystem formulieren: Die für die Spaltung der O–O-Bindung benötigten vier Elektronen müssen bereitgestellt werden, während die Bildung von H₂O vier Protonen benötigt. In der Natur vorkommende Metalloenzyme nutzen für die Spaltung der O–O-Bindung multinukleare Kofaktoren und/oder redox-aktive Liganden.^[94] In synthetischen Modellsystemen werden die benötigten Protonen durch azide funktionelle Gruppen in Nachbarschaft zur O₂-Bindungsstelle bereitgestellt.^[95–98]

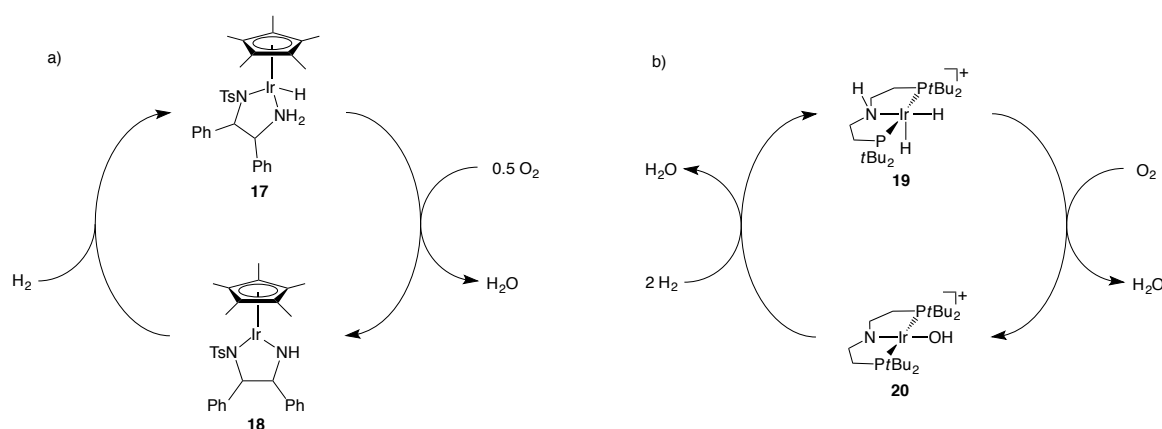


Abbildung 2.9: Selektive Sauerstoffreduktion durch mono- (a) und dihydridische (b) Iridium-Komplexe.

In der Arbeitsgruppe Rauchfuss wurde ein monohydridischer Iridium-Komplex **17** zur selektiven Reduktion von Sauerstoff entwickelt, die nötigen Protonen werden hierbei durch den Amino-Liganden bereitgestellt, während die Ir–H-Bindung zwei Reduktionsäquivalente zur Verfügung stellt (Abbildung 2.9a).^[95] Nach Einleiten von O₂ und der Bildung von Komplex **18** und Wasser kann der ursprüngliche Katalysator durch Reaktion mit Wasserstoffgas wiederhergestellt werden. Kinetische Untersuchungen mittels NMR-Spektroskopie weisen auf eine Reaktion zweiter Ordnung im Iridiumkomplex hin, weshalb ein dinuklearer Reaktionsablauf nahe liegt. Dies wurde später in quantenchemischen Untersuchungen bestätigt.^[99]

In Kooperation mit der Arbeitsgruppe Schneider (Universität Göttingen) wurde das Konzept zur Bereitstellung von Reduktionsäquivalenten in Form von Ir–H-Bindungen weiter ausgebaut. Bei Verwendung eines Dihydrid-Komplexes können insgesamt vier Reduktionsäquivalente zur Verfügung gestellt werden, was rein konzeptionell eine mononukleare Reduktion von Sauerstoff ermöglicht.** Die Umsetzung des Dihydrid-Komplexes **19** mit O₂ bei Raumtemperatur liefert unter Abspaltung von Wasser den quadratisch-planaren Hydroxo-Komplex **20** in 85 % Ausbeute (Abbildung 2.9b). Durch Einleiten von H₂ kann der Ausgangskomplex wieder regeneriert werden. Beide Komplexe

**Erste Hinweise auf die Aktivierung von O₂ durch einen dihydridischen Iridium-Komplex wurden in der Arbeitsgruppe Goldberg gefunden. Hierbei konnte das entsprechende Produkt der Sauerstoffreduktion jedoch nur in kleinen Mengen als Nebenprodukt identifiziert werden.^[100]

wurden durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse und NMR-Spektroskopie charakterisiert. Im folgenden Abschnitt 2.2.1 wird zunächst näher auf die Eigenschaften des quadratisch-planaren Iridium-Hydroxo-Komplexes **20** eingegangen, die mechanistischen Details der Sauerstoffaktivierung werden in Abschnitt 2.2.2 diskutiert.

2.2.1 Hydroxo-Komplex **20**

Dieser Hydroxo-Komplex ist eines der seltenen Beispiele für isolierbare quadratisch-planare Komplexe von 4/5d-Elementen mit einer d^6 -Konfiguration. Die Struktur von Komplex **20**, welcher im Singulett-Grundzustand vorliegt, wurde durch spektroskopische Methoden und Einkristall-Röntgenstrukturanalyse charakterisiert. Im IR-Spektrum tritt eine Bande bei 3604 cm^{-1} auf, die der Streckschwingung der Hydroxo-Einheit zugewiesen wurde. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wird ein breites Signal bei 11.6 ppm, das bei Zugabe von D_2O verschwindet, dem Proton der OH-Gruppe zugeordnet. Eine Aggregation mehrerer Hydroxo-Komplexe kann Aufgrund der Unabhängigkeit der chemischen Verschiebung von der Konzentration an **20** ausgeschlossen werden ($\Delta\delta_{\text{OH}} = 0.07\text{ ppm}$ im Konzentrationsbereich von 2–14 mM). Bei Raumtemperatur entsprechen die NMR-Daten einer C_{2v} -symmetrischen Struktur von **20**, während bei tiefen Temperaturen zwei Signale im $^{31}\text{P-NMR}$ -Spektrum auftreten. Durch das Aufnehmen von NMR-Spektren bei unterschiedlichen Temperaturen konnte eine Barriere für die Rotation der Ir–OH-Einheit von $\Delta^\ddagger H = 9.8 \pm 0.3\text{ kcal mol}^{-1}$ ermittelt werden.^[101] Die berechnete Barriere der Ir–OH-Rotation liegt, in qualitativer Übereinstimmung mit

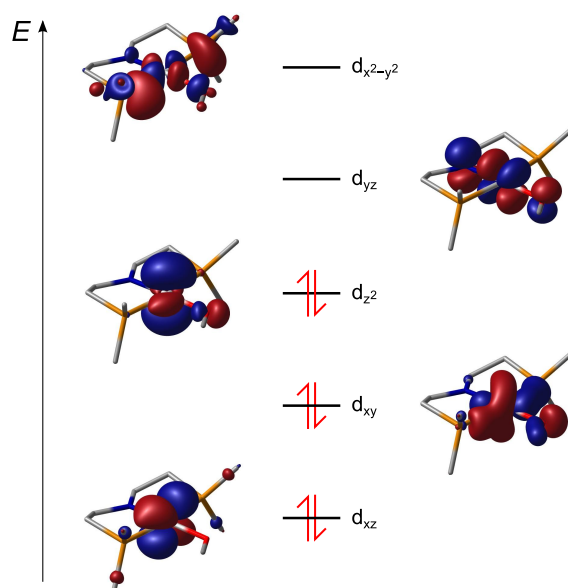


Abbildung 2.10: Orbitalschema vom PMe_2 -Modellkomplex **20Me**, C–H-Bindungen sind zur besseren Übersichtlichkeit nicht gezeigt. Berechnet auf RI-PBE-D3/def2-SVP(MWB60) Niveau, Molekülorbitale sind mit einer Isofläche von $0.05\text{ a}_0^{-3/2}$ dargestellt.^[101]

dem Experiment, bei $\Delta^\ddagger H = 12.4\text{ kcal mol}^{-1}$.^{††} Die Barriere der Ir–OH-Rotation in Kombination mit den kristallographisch ermittelten kurzen Ir–N- (1.922 \AA) und Ir–O-Bindungen (1.957 \AA) weisen auf ausgeprägte Doppelbindungsanteile hin. DFT-Rechnungen weisen den Singulett- gegenüber dem Triplettzustand als signifikant stabiler aus ($\Delta G_{\text{S/T}} = 18.5\text{ kcal mol}^{-1}$). Insbesondere der berechnete Ir–

^{††}An dieser Stelle sei angemerkt, dass in den Rechnungen keine Tunneleffekte berücksichtigt wurden, was eine Möglichkeit zur Erklärung der überschätzten Barriere für die Ir–OH-Rotation (i838) darstellt.^[102–104]

N-Abstand zeigt eine starke Abhängigkeit vom elektronischen Zustand: Im Singulett-Grundzustand liefert die Geometrieoptimierung einen Wert von 1.887 Å, während im Triplett-Zustand eine aufgeweitete Ir–N-Bindung von 1.992 Å vorliegt. Dieser Befund lässt sich anhand der Orbitalbesetzung im Singulett-Grundzustand (Abbildung 2.10) rationalisieren. Das LUMO zeigt die antibindende π^* -Linearkombination entlang der N–Ir–O-Achse unter Beteiligung des d_{yz} -Orbitals des Iridiumzentrums. Im Triplett-Zustand wird dieses Molekülorbital einfach besetzt, was zu einer Schwächung der Ir–N-Bindung und demnach zu deren Aufweitung führt.

2.2.2 Mechanismus der Sauerstoffaktivierung

Die mechanistischen Details der Sauerstoffaktivierung von Komplex **19** (siehe Abbildung 2.9b) wurden durch ausführliche experimentelle Untersuchungen in Kombination mit DFT-Rechnungen analysiert. In der Literatur wurden verschiedene Reaktionspfade für die Oxygenierung von Hydrid-Komplexen der Gruppen 9 und 10 diskutiert. Generell wird hierbei von der Bildung eines Hydroperoxid-Intermediats ausgegangen, das in einigen Fällen isoliert werden konnte.^[105,106] Verschiedene Arbeitsgruppen postulierten hierfür radikalische Reaktionsmechanismen wie eine Radikalkettenreaktion^[107–109] oder eine Wasserstoffabstraktion^[106–108,110], während in anderen Fällen die Bildung der Hydroperoxide durch Eliminierung von HX ($X = \text{Halogen oder Carboxylat}$) und anschließender Protonierung des Peroxo-Liganden vorgeschlagen wurde.^[100,111–114] Aus diesem Grund wird auch im Falle der Oxygenierung von **19** von der Bildung eines Hydroperoxid-Intermediats im Laufe der Bildung des Reaktionsprodukts **20** ausgegangen. In den gemeinsamen Untersuchungen wurden insgesamt fünf verschiedene mögliche Reaktionspfade berücksichtigt (Abbildung 2.11): Eine Radikalkettenreaktion (A), Wasserstoffabstraktion durch O_2 (B), initiale reduktive Eliminierung von H_2 (C), kooperative Metall-Ligand H_2 -Eliminierung (D) und ein O_2 -Koordination/Insertionsmechanismus (E).

Die Umsetzung von Dihydrid-Komplex **19** mit O_2 erfolgt bei Raumtemperatur mit einer Reaktionsdauer von ca. 30 Minuten. Der quadratisch-planare Hydroxo-Komplex **20** wird dabei mit einer Ausbeute von 85 % erhalten. Bei der Reaktion von **19** mit $^{18}\text{O}_2$ wird, wie durch Elektrospray-Ionisations-Massenspektrometrie nachgewiesen, ausschließlich $[\text{Ir}(^{18}\text{OH})(\text{PNP})]^+$ gebildet, was O_2 als Sauerstoffquelle sicherstellt. Des Weiteren reagiert Komplex **19** bei Raumtemperatur nicht mit H_2O , weshalb ein hydrolytischer Reaktionspfad ausgeschlossen werden kann. In der Arbeitsgruppe Milstein wurde die Bildung eines Peroxo-Komplexes durch Oxygenierung eines Ir^{I} -Pincer-Komplexes durch NMR-Spektroskopie bei tiefen Temperaturen postuliert.^[115] Die während der Reaktion von **19** mit O_2 (1 und 6 bar) aufgenommenen NMR-Spektren ergaben von $-70\text{ }^\circ\text{C}$ bis Raumtemperatur jedoch keine Hinweise auf die Bildung von O_2 -Addukten. Eine Untersuchung der Kinetik der Oxygenierung von **19** auf Basis der Abnahme des NMR-Signals des Dihydrid-Komplexes ergibt eine Reaktion erster Ordnung in **19** und O_2 , was die Bildung von stabilen dinuklearen O_2 -verbrückten Intermediaten ausschließt. Eine Geschwindigkeitskonstante von $k = 0.39 \pm 0.01\text{ L mol}^{-1}\text{ s}^{-1}$ wurde gemessen, was einer Barriere des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes von ca. 20 kcal mol^{-1} entspricht. Interessanterweise führt die Zugabe von Wasser (welches als Reaktionsprodukt bei der Sauerstoffreduktion anfällt) zu einer Erhöhung der Selektivität zur Bildung von **20**, während die Geschwindigkeitskonstante unverändert bleibt. Dieser Befund zeigt, dass der geschwindigkeits- und der selektivitätsbestimmende Schritt während der Oxygenierung von **19** unterschiedlich sind. Zu-

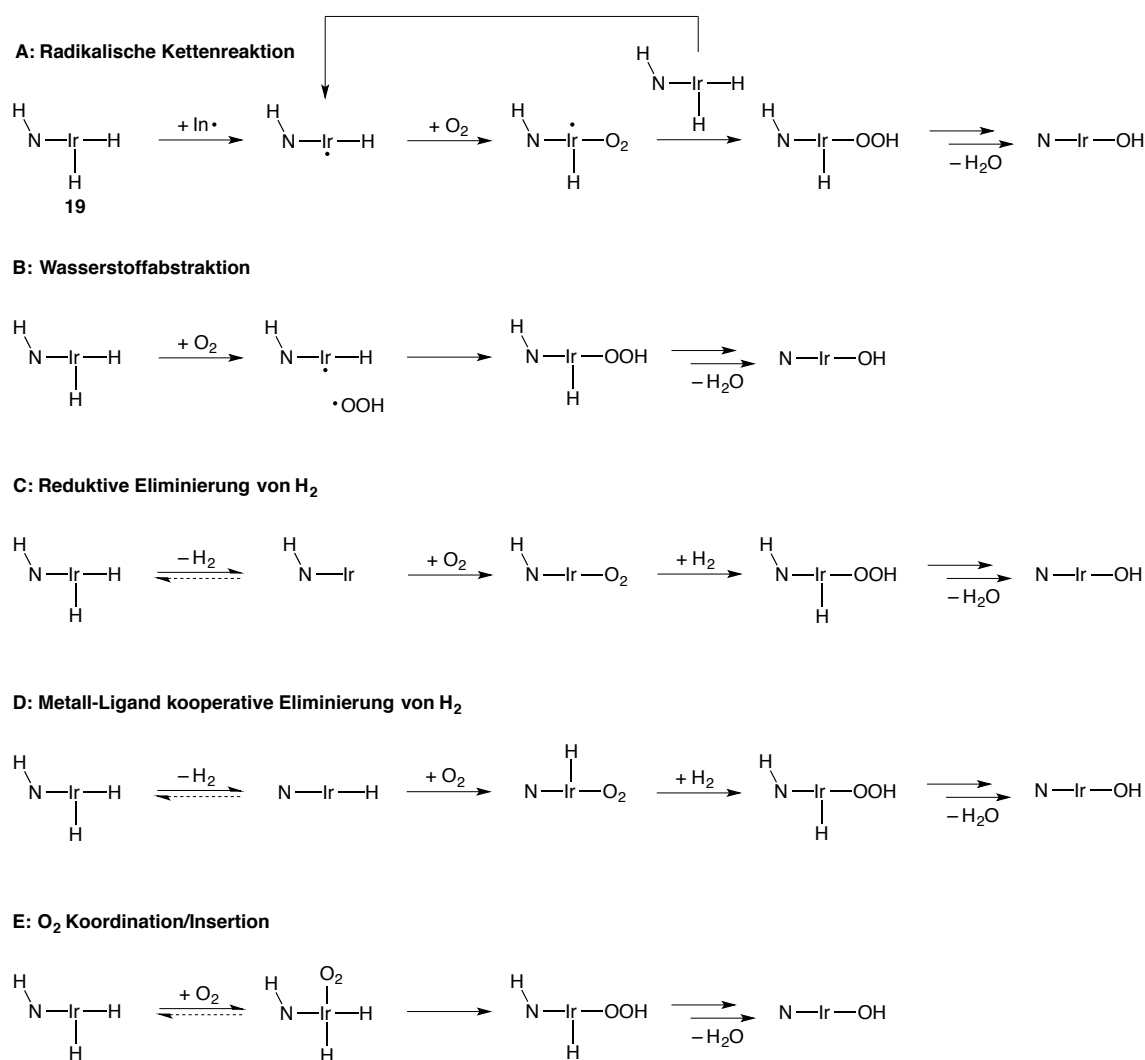


Abbildung 2.11: Mögliche Reaktionspfade zur Bildung eines Hydroperoxid-Intermediats ausgehend von Dihydrid-Komplex **19**.^[101]

dem lässt sich aus den Experimenten ableiten, dass über die Selektivität zur Bildung von **20** und H₂O oder anderen Nebenprodukten erst nach dem Durchlaufen des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes entschieden wird.

Eine Radikalkettenreaktion (A) kann aufgrund der experimentell bestimmten Reaktionsordnung ausgeschlossen werden, zudem hat die Hinzugabe des Radikalstarters AIBN keinen Einfluss auf die gemessene Geschwindigkeitskonstante. Die Möglichkeit für eine Wasserstoffabstraktion (B) mit anschließender Rekombination der entstehenden Radikale kann durch die Abwesenheit eines H/D-Isotopeneffekts bei Reaktion des Komplexes [Ir(D)₂(HPNP)]⁺ mit O₂ verworfen werden. Zudem wurde für diesen Reaktionsschritt eine hohe Barriere von 36 kcal mol⁻¹ berechnet.^[101] Die beiden H₂-Eliminierungen in den Reaktionspfaden C und D scheinen unwahrscheinlich, da in der Abwesenheit von O₂ Komplex **19** in Lösung über längere Zeit stabil ist. Sowohl die reduktive als auch die Metall-Ligand kooperative Eliminierung von H₂ sind nach den berechneten relativen Energien thermodynamisch gehemmt, des Weiteren sollte eine irreversible Abspaltung von H₂ mit anschließender Addition von O₂ zur Bildung eines Peroxo-Komplexes keine Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der O₂-Konzentration zeigen. Diese Überlegungen weisen auf einen O₂-

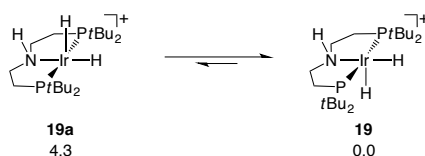


Abbildung 2.12: Isomere des Dihydrid-Komplexes **19**. $\Delta G(298\text{ K})$ in kcal mol^{-1} berechnet auf RI-PBE-D3/def2-TZVP(MWB60)//RI-PBE-D3/def2-SVP(MWB60) Niveau.^[101]

Koordination/Insertionsmechanismus (E) hin, was durch detaillierte mechanistische DFT Studien näher untersucht wird.

Zunächst wurden zwei Isomere des Dihydrid-Komplexes **19** und **19a** identifiziert, welche sich in der Stellung der Hydrid-Liganden unterscheiden (Abbildung 2.12). Da in Lösung ausschließlich der energetisch günstigere Dihydrid-Komplex vorliegt, gehen die quantenchemische Untersuchungen zum O_2 -Koordination/Insertionsmechanismus von Komplex **19** aus (siehe Abbildung 2.13). Sowohl der Ausgangskomplex **19** als auch das quadratisch-planare Produkt **20** liegen im Singulett-Grundzustand vor. Bei der Reaktion von **19** mit $^3\text{O}_2$ muss demnach mindestens ein Übergang zwischen der Triplett- und Singulett-Potentialenergiehyperfläche stattfinden. Die Mechanismen solcher Reaktionen, in deren Verlauf ein oder mehrere Spin-Wechsel stattfinden, werden im Allgemeinen im konzeptionellen Rahmen eines *two-state-reactivity*-Szenarios diskutiert.^[116,117] Die Anlagerung von Sauerstoff an die freie Koordinationsstelle in **19** liefert in einem endergonen Schritt ($\Delta_{\text{R}}G = 7.7\text{ kcal mol}^{-1}$) den *end-on* Superoxo-Komplex **321**, wofür eine Barriere von $\Delta^\ddagger G = 13.3\text{ kcal mol}^{-1}$ berechnet wurde (Abbildung 2.13). Während der Umlagerung zum *side-on* Peroxo-Komplex **22** erfolgt der Übergang von der Triplett- zur Singulett-Hyperfläche.^[118] Um die Energie für den Spin-Wechsel abzuschätzen, wurde die Struktur des Kurvenkreuzungspunkts (*minimum energy crossing point*, MECP) optimiert.^[116] Da sich am MECP die Triplett- und Singulett-Hyperflächen überschneiden, sind an diesem Punkt der Potentialhyperfläche Triplett- und Singulett-Zustand energetisch entartet und der Übergang zwischen beiden Spin-Zuständen findet in der Region des MECPs statt. Da für den MECP eine gewöhnliche Frequenzrechnung zur Ermittlung der relativen freien Gibbs-Energie mit Standardmethoden nicht durchführbar ist, wurden die thermischen und Schwingungskorrekturen der den MECP umgebenden Minima auf der Triplett- und Singulett-Hyperfläche gemittelt und zur Berechnung eines ΔG Wertes genutzt. Auf diesem Wege wurde ein abgeschätzter ΔG -Wert von $15.5\text{ kcal mol}^{-1}$ erhalten. Da in den eingesetzten DFT-Verfahren Spin-Bahn-Kopplungsbeiträge nicht berücksichtigt werden, stellen die ermittelten $15.5\text{ kcal mol}^{-1}$ eine untere Grenze für die mit der Kurvenkreuzung verbundene Barriere dar. Die Übergangswahrscheinlichkeit für einen Spin-Übergang ist in jedem Fall kleiner als Eins und wird von der Größe des Spin-Bahn-Kopplungsparameters entlang des MECPs und von der dreidimensionalen Gestalt der Überschneidungsregion zwischen den beiden Hyperflächen bestimmt. Basierend auf verwandten Arbeiten von Harvey an 5d-Übergangsmetall-Komplexen, wurde zur Abschätzung einer Barriere für den Spin-Wechsel ein zusätzlicher Energiebetrag ($1\text{--}5\text{ kcal mol}^{-1}$) addiert.^[119,120] Somit ergibt sich für die Umlagerung vom *end-on* zum *side-on* gebundenen Peroxo-Komplex und dem damit einhergehenden Wechsel von der Triplett- auf die Singulett-Hyperfläche eine abgeschätzte Barriere von $17\text{--}21\text{ kcal mol}^{-1}$ (Abbildung 2.13). Ausgehend vom *side-on* Peroxo-Komplex **22** wird in Abwesenheit von Wasser der Hydrid-Ligand auf den Peroxo-Liganden übertragen, wofür eine effektive Barriere von $\Delta^\ddagger G_{\text{eff}} = 24.5\text{ kcal mol}^{-1}$ berechnet wurde. Aus diesem Reaktionsschritt resultiert das *side-on* gebundene Hydroperoxid-

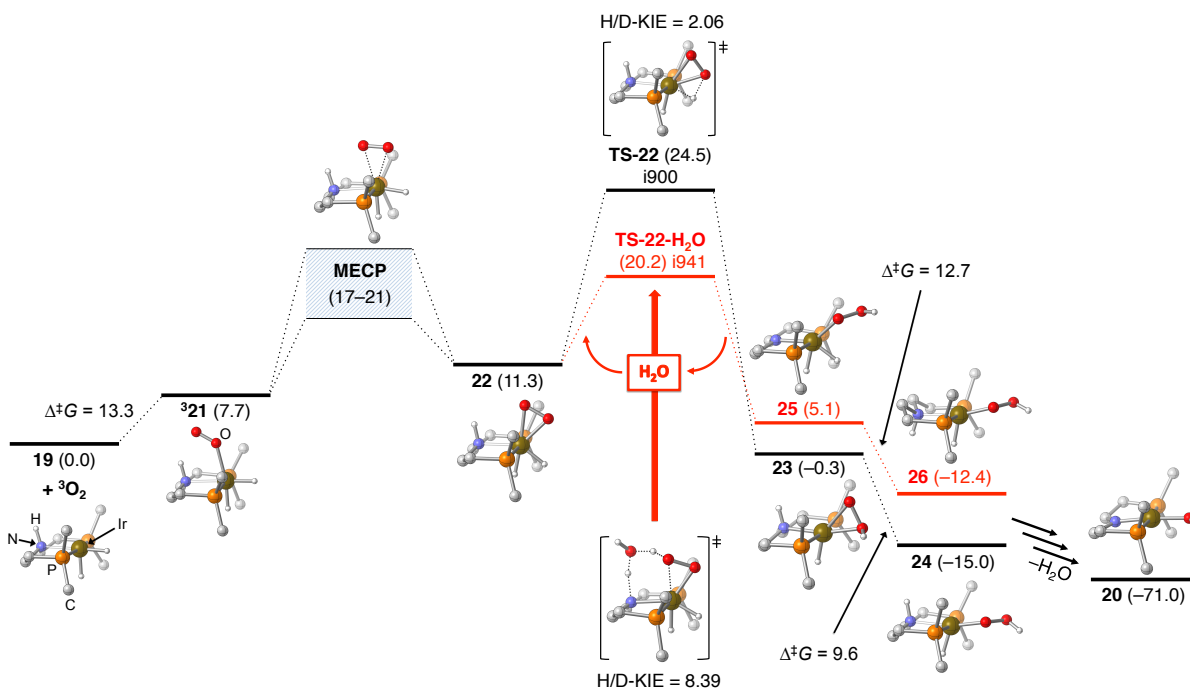


Abbildung 2.13: Berechnete Reaktionspfade für die Aktivierung von $^3\text{O}_2$ und anschließende Bildung von Hydroperoxid-Intermediaten. Freie Gibbs-Energien ΔG (298 K) in kcal mol⁻¹ berechnet auf RI-PBE-D3/def2-TZVPP(MWB60)//RI-PBE-D3/def2-SVP(MWB60) Niveau. Die Ladung der Komplexe (+1), C-H-Wasserstoffatome und die *t*Bu-Gruppen der Phosphan-Liganden sind zur besseren Übersichtlichkeit nicht dargestellt.^[101]

Intermediat **23**, welches mit einer Barriere von $\Delta^{\ddagger}G = 9.6$ kcal mol⁻¹ zum thermodynamisch bevorzugten Hydroperoxid-Komplex **24** ($\Delta G = -15.0$ kcal mol⁻¹) isomerisiert.^[101]

Motiviert durch die in den experimentellen Untersuchungen gefundene Erhöhung der Selektivität zur Bildung von Produkt **20** bei Hinzugabe von Wasser, wurden Reaktionspfade hinsichtlich eines möglichen Protonen-Shuttling-Mechanismus untersucht. Für die Übertragung des Hydrids auf den Peroxo-Liganden wurde keine Senkung der Barriere durch die Beteiligung von H₂O gefunden, die berechnete effektive Barriere ist hierbei leicht erhöht und beträgt $\Delta^{\ddagger}G_{\text{eff}} = 25.3$ kcal mol⁻¹.^[101] Dagegen eröffnet die Beteiligung eines H₂O-Moleküls einen neuen Reaktionspfad zur Übertragung des Protons der PNP-Aminogruppe auf das Peroxo-Fragment über **TS-22-H₂O**, der ohne die Beteiligung von Wasser nicht möglich ist. Die berechnete effektive Barriere für diesen Reaktionsschritt beträgt $\Delta^{\ddagger}G_{\text{eff}} = 20.2$ kcal mol⁻¹ und ist demnach im Vergleich zu **TS-22** kinetisch bevorzugt. Die Bildung des Ir^V-Hydroperoxid-Intermediats **25** ist im Vergleich zu **19** und $^3\text{O}_2$ mit $\Delta G = 5.1$ kcal mol⁻¹ leicht endergon. Durch Inversion des PNP-Ligandenrückgrats und anschließendem H-Transfer zum Stickstoffatom ($\Delta^{\ddagger}G = 12.7$ kcal mol⁻¹) wird in einer exergonen Reaktion Ir^{III}-Hydroperoxid-Intermediat **26** ($\Delta G = -12.4$ kcal mol⁻¹) gebildet. Insgesamt verläuft die Bildung des Produkts **20** aus **19** und $^3\text{O}_2$ stark exergon mit einer berechneten freien Reaktionsenergie von $\Delta_{\text{R}}G = -71.0$ kcal mol⁻¹.

Die diskutierten Reaktionspfade zeigen, dass die Bildung eines Hydroperoxid-Intermediats bevorzugt über den H₂O-katalysierten Übergangszustand **TS-22-H₂O** abläuft.^{‡‡} Die berechneten relati-

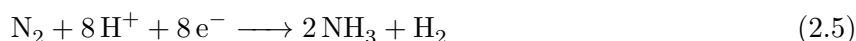
^{‡‡}Die Bildung des ersten Äquivalents Wasser muss nach den berechneten Reaktionspfaden über **TS-22** erfolgen. Dieser Prozess ist vermutlich für eine NMR-spektroskopische Charakterisierung zu schnell, weshalb aus den kinetischen Untersuchungen eine effektive Barriere von ca. 20 kcal mol⁻¹ hervorgeht.

ven freien Energien für **TS-22-H₂O** ($\Delta^\ddagger G_{\text{eff}} = 20.2 \text{ kcal mol}^{-1}$) und die Kurvenkreuzung ($\Delta G = 17\text{--}21 \text{ kcal mol}^{-1}$) liegen energetisch nah beieinander und sind beide in guter Übereinstimmung mit der experimentell ermittelten Barriere von ca. 20 kcal mol^{-1} . Um zu identifizieren ob die Protonenübertragung oder die O₂-Aktivierung den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellt, können die experimentell gefundenen und berechneten H/D-Isotopeneffekte herangezogen werden. Im Experiment treten weder für die Reaktion von $[\text{Ir}(\text{D})_2(\text{HPNP})]^+$ noch für die Umsetzung von $[\text{Ir}(\text{H})_2(\text{DPNP})]^+$ mit ³O₂ kinetische H/D-Isotopeneffekte auf. Für die Kurvenkreuzung zwischen der Triplett- und Singulett-Hyperfläche ist kein Isotopeneffekt zu erwarten, während für den H-Transfer vom PNP-Liganden auf das Peroxo-Fragment über **TS-22-H₂O** ein klassischer kinetischer Isotopeneffekt von 8.39 berechnet wurde (Abbildung 2.13). Daraus folgt, dass die O₂-Aktivierung in der Region des MECPs den geschwindigkeitsbestimmenden Reaktionsschritt und der H-Transfer via **TS-22-H₂O** den selektivitätsbestimmenden Schritt zur Bildung des Produktes **20** darstellt.^[101,121,122]

Zusammenfassend sei festgehalten, dass Iridium-Dihydrid-Komplex **19** formal die selektive Reduktion von O₂ zu H₂O katalysiert. Die experimentellen Untersuchungen in Kombination mit den detaillierten quantenchemischen Rechnungen zur Bildung eines hypothetischen Hydroperoxid-Intermediats weisen auf einen mononuklearen Reaktionspfad hin. Alle berechneten O₂-verbrückten Dimere weisen hohe relative freie Energien auf.^[101] Durch Kombination von experimentellen und berechneten H/D-Isotopeneffekten konnte gezeigt werden, dass die O₂-Aktivierung und der damit einhergehende Wechsel von der Triplett- auf die Singulett-Hyperfläche den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellt. Die Selektivität zur Bildung des Produkts **20** kann durch die Hinzugabe von Wasser erhöht werden. Entsprechende quantenchemische Untersuchungen zeigten, dass ein durch H₂O katalysierter Protonen-Shuttling-Mechanismus die Barriere für die Bildung eines Hydroperoxid-Intermediats durch Übertragung des H-Atoms des PNP-Pincer-Liganden auf das Peroxo-Fragment senkt.

2.3 Stickstoffspaltung

Stickstoff ist wichtiger Bestandteil von Aminosäuren, Proteinen und Nukleinsäuren und somit essentiell für alle Lebensformen. Molekularer Stickstoff stellt mit einem Anteil von ca. 78 Vol.-% den Großteil der Erdatmosphäre dar, ist aufgrund der hohen Stabilität der N≡N-Dreifachbindung ($226 \text{ kcal mol}^{-1}$) und des fehlenden Dipolmoments jedoch chemisch inert. Aus diesem Grund ist die Umwandlung von N₂ in reaktivere, (bio)chemisch besser verfügbare Stoffe sowohl biologisch als auch technisch von großer Bedeutung. Biologisch wird die Stickstofffixierung und Umwandlung in NH₃ in einigen Bakterien durch den eisen- und molybdänhaltigen Enzymkomplex Nitrogenase nach Gleichung 2.5 katalysiert, wobei insgesamt 16 Äquivalente ATP verbraucht werden.^[123–129]



Bei der großtechnischen Darstellung von Ammoniak im Haber-Bosch-Verfahren^[130,131] wird molekularer Stickstoff mit drei Äquivalenten Wasserstoff nach Gleichung 2.6 zur Reaktion gebracht. Die exotherme Reaktion ($\Delta_{\text{R}}H = -22 \text{ kcal mol}^{-1}$) wird industriell bei hohen Temperaturen ($T = 450\text{--}550 \text{ }^\circ\text{C}$) und hohen Drücken ($p = 230\text{--}350 \text{ bar}$) durchgeführt. Aufgrund der hohen Aktivierungsenthalpie von ca. 55 kcal mol^{-1} muss für eine effiziente Umsetzung ein Katalysator verwendet wer-

den; im Falle des Haber-Bosch-Prozesses wird die Reaktion von N_2 und H_2 an einer Eisenoberfläche katalysiert. Die Untersuchungen von Gerhard Ertl zum Mechanismus der an der Fe-Oberfläche katalysierten Bildung von Ammoniak aus N_2 und H_2 zeigen, dass die initiale dissoziative Chemisorption von Stickstoff an der Fe-Oberfläche den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt des Prozesses darstellt.^[131,132] Auch wenn aus thermodynamischer Sicht eine exotherme Reaktion bei hohen Temperaturen auf die Seite der Edukte verlagert wird, ist die Reaktionsgeschwindigkeit bei tieferen Temperaturen zu langsam, um praktikable Erträge zu erzielen. Die Verwendung der hohen Drücke verschiebt das Gleichgewicht nach dem Prinzip von Le Chatelier auf die Produktseite, zudem sind die hohen Drücke notwendig, um eine ausreichende Beladung der Katalysatoroberfläche zu gewährleisten. Aus dem in sehr großen Mengen (ca. 140 Millionen Tonnen im Jahre 2013) dargestellten NH_3 werden ca. 80 % für die Herstellung von Düngemittel (hauptsächlich Harnstoff und Ammoniumnitrat) verwendet, die restlichen 20 % des Ammoniaks werden als Rohstoff für die Darstellung von weiteren stickstoffhaltigen Chemikalien genutzt.^[133,134] Da zur Herstellung von H_2 große Energiemengen benötigt werden, entfällt ca. 1.4 % des weltweiten Energiebedarfs auf das Haber-Bosch-Verfahren. Die im Zusammenhang mit dem Haber-Bosch-Prozess ausgestoßenen Mengen an Kohlenstoffdioxid belaufen sich auf etwa 3–5 % der weltweiten Emission von CO_2 .



In Zusammenhang mit den drastischen Reaktionsbedingungen und der geschwindigkeitsbestimmenden Spaltung von N_2 weisen diese Kennzahlen darauf hin, dass die Entwicklung einer alternativen Route für die Darstellung von NH_3 und anderen stickstoffhaltigen Verbindungen aus molekularem Stickstoff ein lohnendes Forschungsziel ist. Die Stickstofffixierung durch den eisen- und molybdänhaltigen Enzymkomplex Nitrogenase wurde in einigen Fällen bei der Entwicklung neuer biomimetischer Katalysatoren als biologisches Vorbild genutzt.^[135–140] Entsprechend wurden Molybdän-Komplexe in zahlreichen Untersuchungen eingesetzt, so auch in der bisher wohl effizientesten katalytischen Darstellung von NH_3 aus N_2 durch die Arbeitsgruppe Nishibayashi.^[141,142] Eine weitere Möglichkeit zur Bildung stickstoffhaltiger Verbindungen aus N_2 stellt die übergangsmetallvermittelte Spaltung von molekularem Stickstoff in Nitrid-Komplexe dar.^[143–152] Als erstes Beispiel einer derartigen Reaktion dient die von Cummins beschriebene N_2 -Spaltung in Gegenwart eines Molybdän-Komplexes (siehe Abbildung 2.14).^[143] Ausgehend von Verbindung **27** wird Stickstoff zunächst bei -35°C mononuklear gebunden, bevor mit einem zweiten Äquivalent von **27** das N_2 -verbrückte Dimer **29** unter Ausbildung eines $\mu\text{-}\eta^1\text{:}\eta^1$ -Strukturmotivs gebildet wird. Die Spaltung des N_2 -verbrückten Dimers in zwei $\text{Mo}\equiv\text{N}$ -Fragmente **30** bei 30°C verläuft über einen „zickzackartigen“ Übergangszustand (**TS-29**).^[153] Der gesamte Prozess entspricht formal einer 6-Elektronen-Reduktion von N_2 zu zwei Nitrid-Liganden (N^{3-}).

Ebenfalls von Cummins stammen Untersuchungen zu der in Abbildung 2.15 gezeigten Redox-Reihe von N_2 -verbrückten Dimeren.^[154] Während, wie bereits beschrieben, Komplex **29** in der Lage ist N_2 zu spalten, sind die beiden oxidierten Formen **31** und **32** thermisch stabil. Zieht man die gefundenen $\text{R}(\text{N}-\text{N})$ - und $\tilde{\nu}(\text{N}-\text{N})$ -Werte als ein Maß für die Aktivierung von N_2 heran, ist dieser Befund zunächst verwunderlich. Basierend auf den strukturellen und spektroskopischen Daten wird die N_2 -Bindung bei der Oxidation sukzessive geschwächt, was sich in einer Aufweitung der $\text{R}(\text{N}-\text{N})$ -Bindungslänge und dementsprechend einer Abnahme der $\tilde{\nu}(\text{N}-\text{N})$ -Schwingungsfrequenz

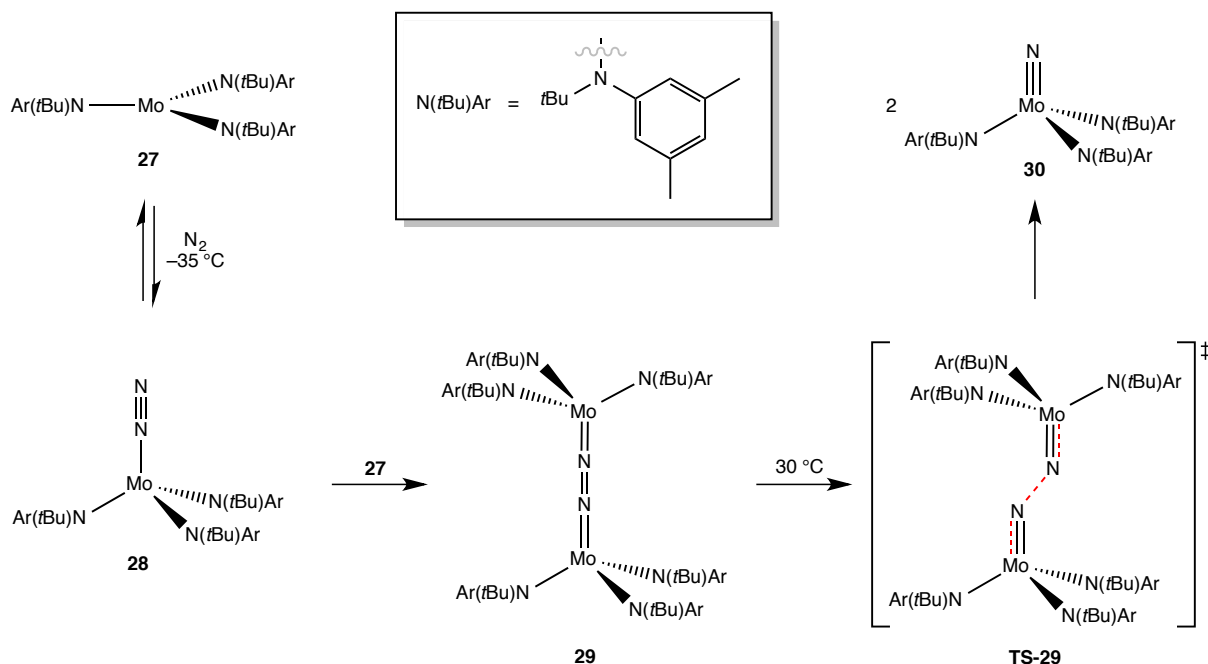


Abbildung 2.14: Darstellung eines N_2 -verbrückten Dimers und Spaltung der N–N-Bindung zur Ausbildung von Nitrid-Komplexen.^[143]

bemerkbar macht. Dass trotz der stärker ausgeprägten Aktivierung der N_2 -Bindung in **31** und **32** keine Spaltung zu den $Mo\equiv N$ -Komplexen auftritt, lässt sich anhand einer Orbitalanalyse rationalisieren (Abbildung 2.16). Die Spaltung der N–N-Bindung erfolgt durch partielle Besetzung des σ^* -Molekülorbitals, welches durch die Scherung der beiden Mo–N-Fragmente im Übergangszustand energetisch abgesenkt wird. In den $Mo\equiv N$ -Fragmenten ist das entsprechende Molekülorbital doppelt besetzt. Für die Ausbildung stabiler Nitride werden insgesamt zehn Elektronen entlang der Mo–N–N–Mo-Bindungsachse benötigt. Im Falle der oxidierten Komplexe **31** (9 π -Elektronen) und **32** (8 π -Elektronen) sind jedoch zu wenige Elektronen in den Molekülorbitalen der Mo–N–N–Mo-Bindungsachse vorhanden, was eine Spaltung der N_2 -Bindung thermodynamisch benachteiligt. Die Ausführungen zeigen, dass die elektronische Konfiguration in N_2 -verbrückten Dimeren einen starken Einfluss auf deren Reaktivität bezüglich der Spaltung in $Mo\equiv N$ -Fragmente haben kann. Im

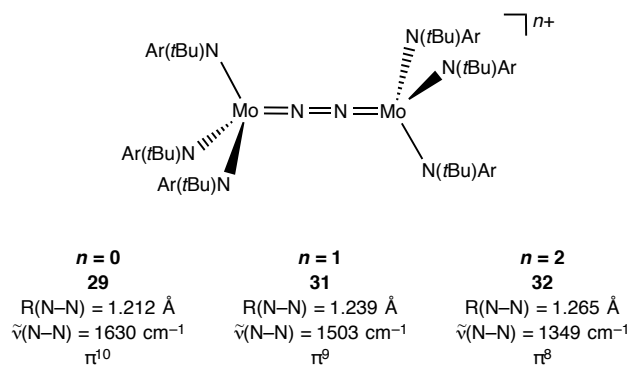


Abbildung 2.15: Redoxreihe N_2 -verbrückter Dimere, die $R(N-N)$ -Bindungslänge und die $\tilde{\nu}(N-N)$ -Schwingungsfrequenz können als Maß für die Aktivierung der N–N-Bindung herangezogen werden. Die Anzahl der Elektronen in den π -artigen Molekülorbitalen entlang der Mo–N–N–Mo-Achse sind für die Diskussion der Orbitalbesetzungen (Abbildung 2.16) angegeben.^[154]

Folgendes wird ein neuartiges Konzept zur protoneninduzierten Spaltung der N_2 -Bindung in einem dinuklearen Mo-PNP-Pincer-Komplex vorgestellt, welches in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Schneider (Universität Göttingen) untersucht wurde.^[155]

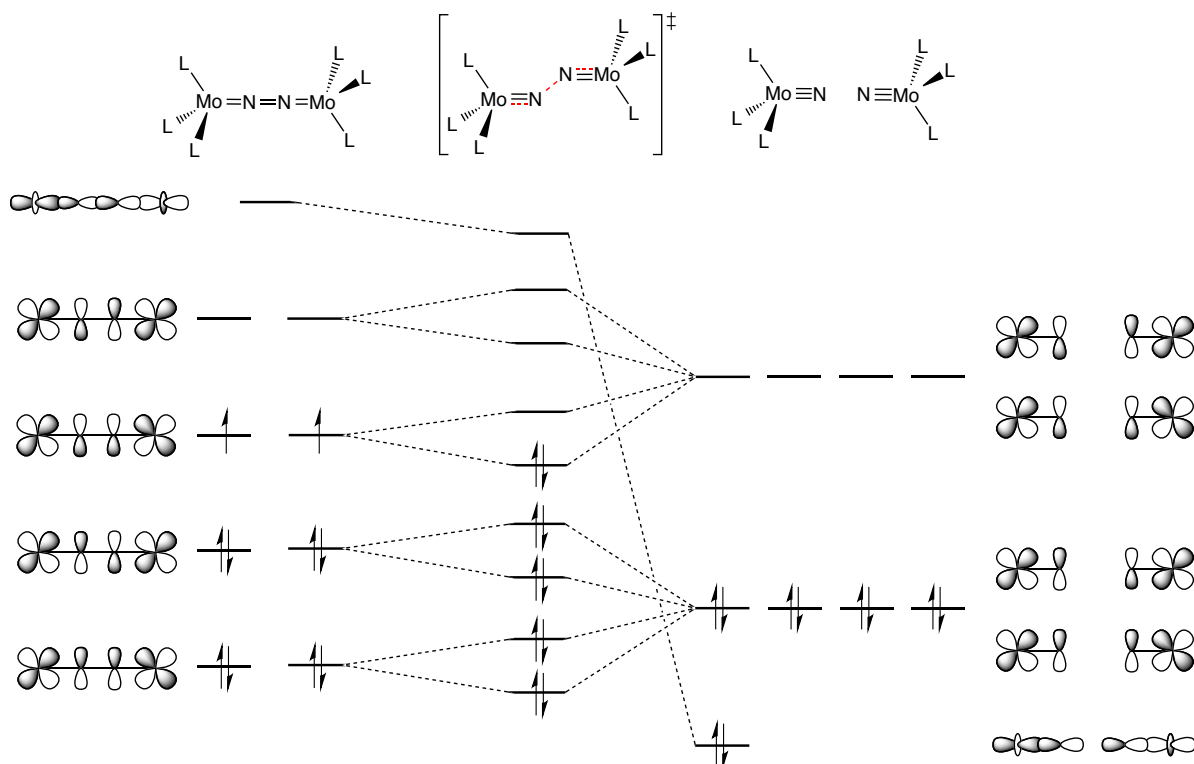


Abbildung 2.16: Qualitatives MO-Diagramm zur Spaltung von dinuklearen Mo–N–N–Mo-Komplexen in zwei Nitrid-Fragmente.

2.3.1 Protoneninduzierte Spaltung der N_2 -Bindung

Ausgehend vom Mo^{IV} -Komplex **33** wird durch Reduktion mit zwei Äquivalenten Na/Hg unter N_2 -Atmosphäre bei Raumtemperatur das N_2 -verbrückte Dimer **34** in 70 % Ausbeute gebildet (Abbildung 2.17).^[155] Die Analyse der 1H -NMR-Spektren deutet auf einen Singulett-Grundzustand hin. Verbindung **34** zeichnet sich, wie mittels Röntgenstrukturanalyse gezeigt wurde, durch eine Verdrehung der Mo-PNP-Fragmente entlang der N–Mo–Mo–N-Achse aus. Aufgrund des hohen sterischen Anspruchs der *t*Bu-Gruppen weist der Diederwinkel der Cl–Mo–Mo–Cl-Achse einen Wert von 92° auf. Der aufgeweitete interatomare N–N-Abstand (1.258 Å) und die kurzen Mo–N-Bindungen (1.799 Å) deuten auf eine starke Aktivierung des N_2 -Liganden hin. Entsprechend zeigt das Raman-Spektrum eine niedrige Schwingungsfrequenz von $\tilde{\nu}(N-N) = 1343\text{ cm}^{-1}$. Das aufgrund der strukturellen und spektroskopischen Eigenschaften bestimmte Maß der N_2 -Aktivierung ist vergleichbar mit dem im oxidierten Dimer **32** von Cummins ($S = 0$ Grundzustand, $R(N-N) = 1.265\text{ Å}$, $\tilde{\nu}(N-N) = 1349\text{ cm}^{-1}$, siehe Abbildung 2.15).^[154] Eine weitere Gemeinsamkeit stellt die thermische Stabilität der Verbindungen **32** und **34** dar: Komplex **34** zeigt auch beim Erhitzen auf 60 °C für mehrere Stunden keine Zersetzung. Die Umsetzung von Komplex **34** mit einem Äquivalent HOTf bei -35 °C führt zur Bildung eines neuen diamagnetischen Produkts **35**.^{§§} DFT-Rechnungen zu möglichen Pro-

^{§§}Die Synthese kann ebenfalls mit $[H(OEt_2)_2][BARf]$, einer Säure des schwach koordinierenden BARf-Anions, durchgeführt werden.^[155]

tonierungsmustern zeigen, dass eine Protonierung des Amido-Stickstoffs des PNP-Liganden energetisch bevorzugt ist und die sonst übliche Protonierung des N_2 -Liganden nicht stattfindet (Abbildung 2.18). Die Struktur von Verbindung **35** konnte experimentell nicht ermittelt werden, ebenso ließ sich die $\tilde{\nu}(N-N)$ -Strettschwingung nicht per Raman-Spektroskopie ermitteln, vermutlich weil eine photochemische Zersetzung induziert wird. DFT-Rechnungen zu möglichen Protonierungsmustern zeigen allerdings, dass die Protonierung der Amidogruppe des PNP-Liganden thermochemisch bevorzugt ist (Abbildung 2.18). Der einfach protonierte Komplex **35** ist bei Raumtemperatur instabil. Die Zugabe eines zweiten Äquivalents HOTf bei tiefen Temperaturen ($T = -15\text{ }^\circ\text{C}$) führt zur erneuten Protonierung des PNP-Liganden. Die breiten Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum weisen auf einen paramagnetischen Komplex **36** hin, durch NMR-spektroskopische Untersuchungen unter Verwendung der Evans-Methode konnte ein Quintett-Grundzustand verifiziert werden. Beim Erwärmen der Lösung auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ wird das N_2 -verbrückte Dimer in zwei $\text{Mo}\equiv\text{N}$ -Nitride gespalten. Durch Röntgenstrukturanalyse konnte experimentell bestätigt werden, dass das Stickstoffatom des PNP-Liganden in den Nitrid-Komplexen in protonierter Form vorliegt.

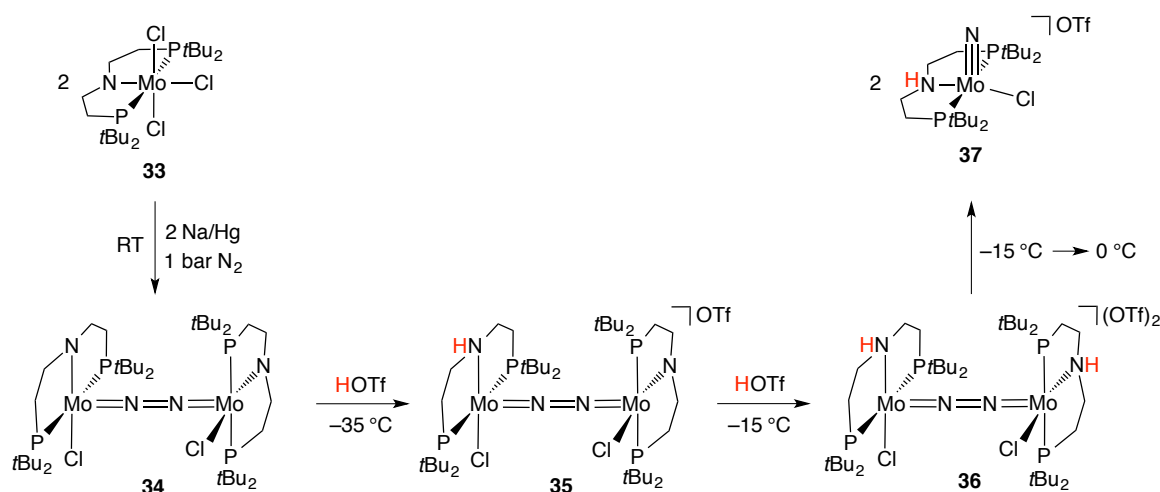


Abbildung 2.17: Protoneninduzierte Spaltung der N–N-Bindung im N_2 -verbrückten Mo-PNP-Dimer **34**.^[155]

Zusätzliche experimentelle Informationen zur N_2 -Spaltung konnten durch die zeitliche Verfolgung der UV/vis-Absorptionsspektren erhalten werden. Der zweifach protonierte N_2 -verbrückte Komplex **36** zeigt eine Absorptionsbande im UV/vis-Spektrum bei $\lambda = 604\text{ nm}$. Beim Erwärmen nimmt die Intensität dieser Absorptionsbande ab, wodurch die Reaktionsordnung und die Aktivierungsenthalpie der Stickstoffspaltung ermittelt werden konnten. Die Spaltung der N–N-Bindung ist eine Reaktion erster Ordnung, die kinetischen Untersuchungen lieferten eine Aktivierungsenthalpie von $\Delta^\ddagger H = 17.8\text{ kcal mol}^{-1}$. Die experimentell ermittelten Spin-Zustände in den verschiedenen N_2 -verbrückten Dimeren ($S = 0$ für Komplexe **34** und **35**, $S = 2$ für Komplex **36**) und die gemessenen Aktivierungsenthalpie wurden im Verlauf der quantenchemischen Untersuchungen dazu genutzt die verwendete DFT-Methode zu kalibrieren. Insbesondere galt es zwei Fragestellungen durch quantenchemische Rechnungen zu klären: Welchen Einfluss hat die Protonierung des PNP-Liganden auf die berechneten Barrieren der N_2 -Spaltung? Aus welchem Grund führt die Umsetzung mit zwei Äquivalenten HOTf zum Wechsel der Spin-Multiplizität?

Abbildung 2.18 zeigt die berechneten Energien von vier verschiedenen Protonierungsmustern,

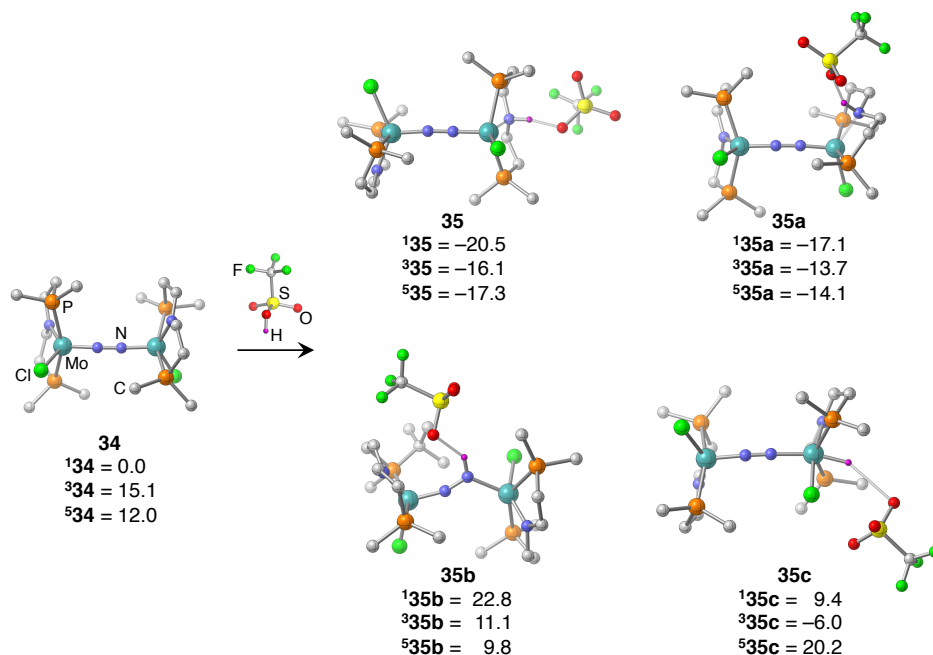


Abbildung 2.18: Untersuchung verschiedener Protonierungsmuster an **34**. $\Delta G(298\text{ K})$ in kcal mol^{-1} berechnet auf RI-PBE-D3/def2-TZVPP(ZORA)/COSMO(THF)//RI-M06L/LanL2DZ Niveau. Wasserstoffatome und die *t*Bu-Gruppen sind für eine bessere Übersichtlichkeit nicht gezeigt.^[155]

jeweils im Singulett-, Triplett- und Quintett-Spinzustand. Das unprotonierte Dimer **34** liegt, in Übereinstimmung mit den experimentellen Befunden, im Singulett-Grundzustand vor. Die relativen freien Energien des Triplett- ($\Delta G = 15.1\text{ kcal mol}^{-1}$ für **34**) und Quintett-Zustands ($\Delta G = 12.0\text{ kcal mol}^{-1}$ für **54**) liegen jeweils deutlich über dem Singulett-Grundzustand. Die Untersuchung der verschiedenen Protonierungsmuster erfolgte durch Rechnungen an Kontaktionenpaaren zwischen den positiv geladenen einfach protonierten Dimeren und dem Triflat-Gegenion. Die Protonierung des Stickstoffatoms des PNP-Liganden führt in einer stark exergonen Reaktion ($\Delta_{\text{R}}G = -20.5\text{ kcal mol}^{-1}$) zur Ausbildung von Komplex **35**, welcher ebenfalls im Singulett-Grundzustand vorliegt. Im Falle der einfach protonierten Spezies sind die berechneten Energieunterschiede zwischen Singulett-, Triplett- und Quintett-Zustand jedoch substantiell kleiner als im unprotonierten System. Mit ähnlicher relativer Energie kann die Protonierung auch auf der zum N_2 -Liganden weisenden Seite des PNP-Liganden erfolgen ($\Delta G = -17.1\text{ kcal mol}^{-1}$ für Komplex **35a**). Die direkte Protonierung des N_2 -Liganden zu Komplex **55b** ist endergon ($\Delta_{\text{R}}G = 9.8\text{ kcal mol}^{-1}$) und liefert einen Quintett-Grundzustand, weshalb dieses Protonierungsmotiv ausgeschlossen werden kann. Die Protonierung am Molybdänatom erfolgt in einer nur leicht exergonen Reaktion ($\Delta_{\text{R}}G = -6.0\text{ kcal mol}^{-1}$) und resultiert in einem Triplett-Grundzustand (**35c**). Aufgrund des berechneten elektronischen Grundzustand (Triplett) und der experimentellen Ergebnisse, welche auf einen Singulett-Grundzustand hindeuten, kann die Bildung eines Mo–H-Intermediats ausgeschlossen werden. Somit wird die Protonierung des N-Atoms des PNP-Liganden auf der vom N_2 -Fragment abgewandten Seite als Startpunkt für die quantenchemischen Untersuchungen gewählt.^[155]

Abbildung 2.19 zeigt die Ergebnisse zur Untersuchung der N–N-Bindungsspaltung im unprotonierten, monoprotonierten und zweifach protonierten Fall. Ausgehend vom unprotonierten Komplex **34** ist die Spaltung der N–N-Bindung über **BS TS-34** mit einer Barriere von $\Delta^{\ddagger}G = 37.1\text{ kcal mol}^{-1}$

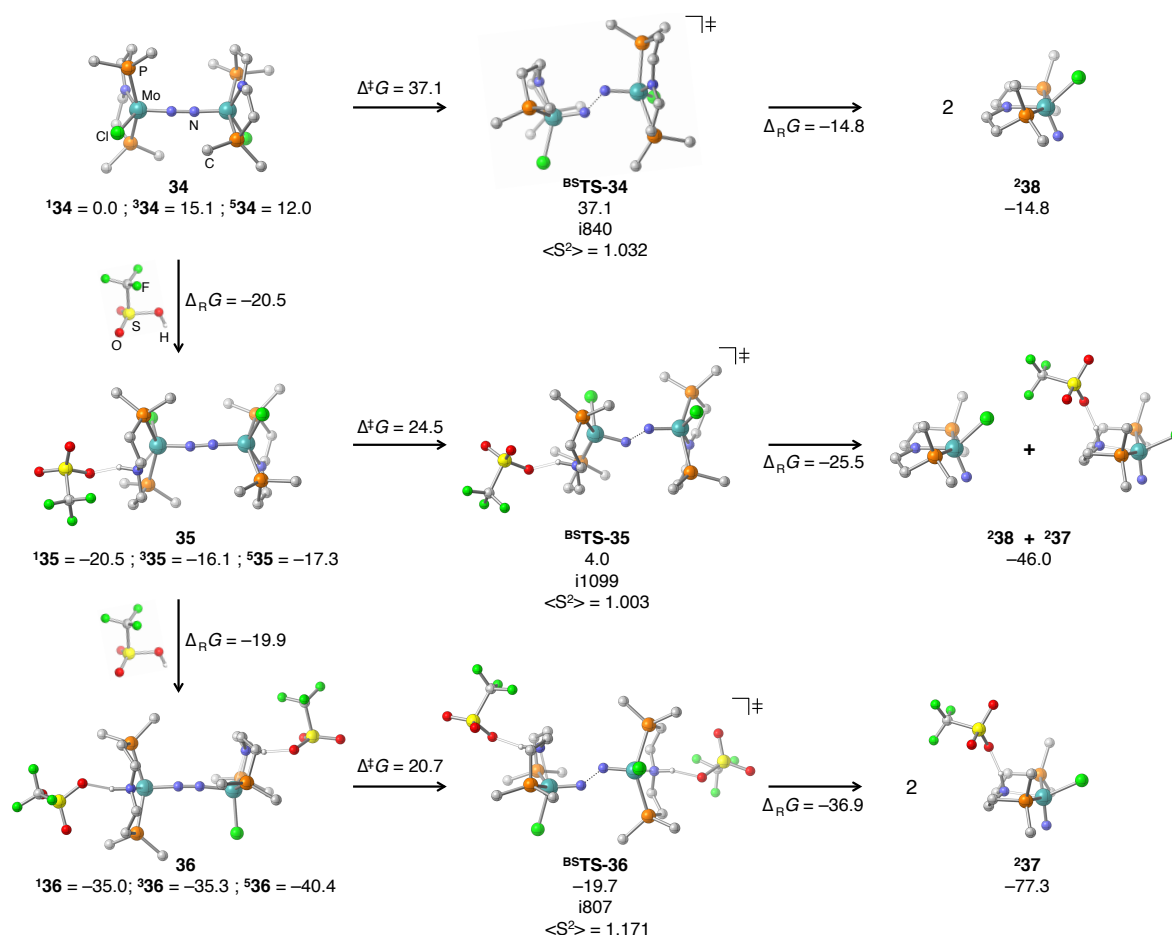


Abbildung 2.19: Untersuchung der Reaktionspfade zur Spaltung der N–N-Bindung im unprotonierten, monoprotinierten und zweifach protonierten N₂-verbrückten Dimer. $\Delta G(298 \text{ K})$ in kcal mol⁻¹ berechnet auf RI-PBE-D3/def2-TZVPP(ZORA)/COSMO(THF)//RI-M06L/LanL2DZ Niveau. C–H-Bindungen und die *t*Bu-Gruppen sind für eine bessere Übersichtlichkeit nicht gezeigt.^[155]

verbunden.^[155] Die Spaltung in zwei Mo≡N-Nitrid-Komplexe **2³⁸** ist im unprotonierten Fall eine moderat exergone Reaktion mit $\Delta_{\text{R}}G = -14.8 \text{ kcal mol}^{-1}$. Unter den experimentellen Reaktionsbedingungen (tiefe Temperaturen) kann die N₂-Spaltung aufgrund der hohen Barriere ausgeschlossen werden, was sich in der thermischen Stabilität von Verbindung **34** widerspiegelt. Wie bereits beschrieben, verläuft die erste Protonierung mit HOTf exergon unter Bildung des Komplexes **35**, welcher im Singulett-Grundzustand vorliegt. Ausgehend von der einfach protonierten Spezies **35** wurde für die Spaltung der N–N-Bindung eine Barriere von $\Delta^\ddagger G = 24.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ berechnet (**BS^{TS}-35**). Die Bildung der Mo≡N-Nitride **2³⁷** und **2³⁸** ist mit $\Delta_{\text{R}}G = -25.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ stärker exergon als im unprotonierten Fall. Die berechnete Barriere von ca. 25 kcal mol⁻¹ steht im Einklang mit der experimentell beobachteten thermischen Instabilität von **35**. Bei der Zugabe des zweiten Äquivalents HOTf wurde im Experiment die Bildung eines Intermediats mit einem Quintett-Grundzustand beobachtet. In Übereinstimmung mit diesem Befund wurde für den zweifach protonierten Komplex ein Quintett-Grundzustand berechnet (**5³⁶**), welcher bei der exergonen Protonierung ($\Delta_{\text{R}}G = -19.9 \text{ kcal mol}^{-1}$) von Komplex **35** gebildet wird. Ausgehend von Komplex **5³⁶** wird die N–N-Bindung über

^[155]Für die Spaltung der N–N-Bindung wurden jeweils Übergangszustände mit gebrochener Raum- und Spinsymmetrie (sogenannte *broken-symmetry*-Lösungen) gefunden. Eine detaillierte Diskussion von *broken-symmetry*-Wellenfunktionen im Rahmen der Dichtefunktionaltheorie findet sich in Abschnitt 3.1.1.

Übergangszustand **BS****TS-36** mit einer moderaten Barriere von $\Delta^\ddagger G = 20.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ gespalten. Die berechnete Barriere auf ΔH -Niveau von $19.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ ist in exzellenter Übereinstimmung mit dem experimentell ermittelten Wert ($\Delta^\ddagger H = 17.8 \text{ kcal mol}^{-1}$). Die Bildung der $\text{Mo}\equiv\text{N}$ -Nitride **237** im zweifach protonierten Fall ist mit $\Delta_R G = -36.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ wiederum stärker exergon als im Falle der neutralen und einfach protonierten Systeme. Die im Zuge der Protonierung auftretende Absenkung der Aktivierungsbarrieren und der beobachtete Wechsel des Spingrundzustands lässt sich anhand detaillierter Elektronenstrukturanalysen rationalisieren.

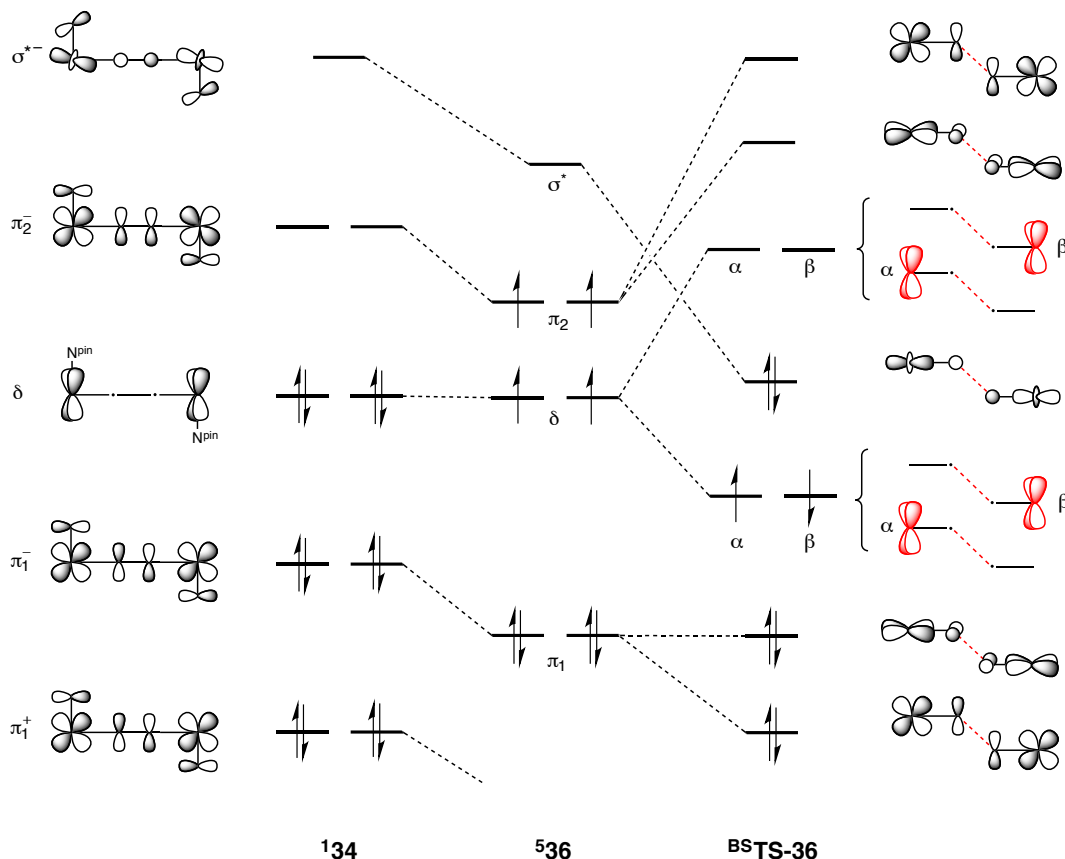


Abbildung 2.20: MO-Diagramm zur qualitativen Darstellung der Protonierung der N^{pin} -Atome des PNP-Pincer-Liganden. Die in **BS****TS-36** auftretende α/β -Spinpolarisation ist in Rot gezeigt. Die Beimischung der p-Orbitale des Stickstoffatoms des PNP-Liganden (N^{pin}) sind in vereinfachter Weise dargestellt.^[155]

Abbildung 2.20 zeigt eine Gegenüberstellung der für die N_2 -Spaltung relevanten Grenzorbitale in **134**, **536** und im Übergangszustand **BS****TS-36**. Die Bindungsverhältnisse im einfach protonierten Komplex **135** ergeben sich aus diesen Grenzfällen und werden hier nicht weiter diskutiert. Im unprotonierten Komplex **134** tragen die freien Elektronenpaare des Amido-Stickstoffatoms des PNP-Liganden (N^{pin}) zu mehreren Molekülorbitalen der Mo–N–N–Mo-Bindungen bei. Die jeweils entarteten Orbitalsätze HOMO-1 und HOMO-2 sind durch π^* -artige Orbitalbeteiligungen des N_2 -Liganden in bindenden Wechselwirkungen mit den Molybdänatomorbitalen charakterisiert. Im π_1^+ -Molekülorbitalpaar gehen die freien Elektronenpaare der N^{pin} -Atome eine schwache bindende Wechselwirkung mit den d_{xz} und d_{yz} Orbitalen der Molybdänatome ein. Die entsprechenden antibindenden Wechselwirkungen finden sich im π_1^- -Orbitalsatz. Das entartete HOMO-Orbitalpaar wird von δ -Atomorbitalen gebildet, die an den Mo-Zentren lokalisiert sind, weder das N_2 -Fragment noch die

Pincer-Liganden tragen hier Fragmentorbitale geeigneter Symmetrie für eine Wechselwirkung bei. Im entarteten π_2^- -LUMO-Paar zeigen sich erneut antibindende Beiträge der freien Elektronenpaare der N^{pin} -Atome, die zur Destabilisierung gegenüber dem HOMO-Satz im unprotonierten Fall führen. Damit ist die vollständige Besetzung des δ -HOMO-Paares mit vier Elektronen energetisch favorisiert, was die Ausbildung eines Singulett-Grundzustands für Komplex **34** erklärt. Das σ^{*-} -Molekülorbital weist ebenfalls antibindende Beiträge der N^{pin} -Atome auf und liegt erwartungsgemäß noch oberhalb des π_2^- -Paares. Im zweifach protonierten Komplex **536** stehen die freien Elektronenpaare der N^{pin} -Atome des PNP-Liganden nicht mehr für eine Wechselwirkung mit d-Orbitalen der Molybdänzentren zur Verfügung. Somit führt die Protonierung der PNP-Liganden zu einer energetischen Absenkung der Molekülorbitalpaare mit antibindendem Beitrag der N^{pin} -Atome, π_1^+ , π_1^- und π_2^- . Der Quintett-Grundzustand in Komplex **536**, in welchem die π_2^- - und δ -Orbitalpaare jeweils einfach besetzt werden, resultiert aus der signifikanten energetischen Absenkung des π_2^- -Orbitalpaares. Ebenfalls wird das σ^{*-} -Molekülorbital in **536**, welches zur Spaltung der N–N-Bindung populierte werden muss, energetisch abgesenkt. Die „zickzackartige“ Struktur des Übergangszustandes zur N–N-Bindungsspaltung ergibt sich aus einer Analyse der beteiligten Molekülorbitale.^[153,156] Um die N–N-Bindung zu spalten muss das σ^{*-} -Molekülorbital besetzt werden, woraus sich die „zickzackartige“ Anordnung der Molybdäneinheiten ergibt; der Bruch der N–N-Bindung durch eine lineare Anordnung der Mo–N–N–Mo-Achse stellt einen symmetrieverbotenen Übergangszustand dar.^[156] Da im unprotonierten Fall das σ^{*-} -Molekülorbital durch antibindende Wechselwirkungen mit den freien Elektronenpaaren der N^{pin} -Atome eine hohe Energie aufweist, ist die hohe berechnete Barriere von $\Delta^\ddagger G = 37.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ für die Spaltung der N–N-Bindung zu begründen. Die im Vergleich zum unprotonierten Fall niedrigere energetische Lage des σ^* -Molekülorbitals im zweifach protonierten Komplex **536** führt zu einer leichteren Beimischung zu den π^* -artigen Molekülorbitalen der Mo–N–N–Mo-Achse und somit ebenfalls zu einer niedrigeren Barriere für die N_2 -Spaltung.

Im aktuellen Abschnitt wurde ein, in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Schneider erarbeitetes, neuartiges Konzept zur protoneninduzierten Spaltung der stabilen $N \equiv N$ -Bindung unter Ausbildung von dimeren Molybdän-Komplexen vorgestellt. Das gebildete Mo–N–N–Mo-Dimer zeigt auch bei hohen Temperaturen keine Spaltung der N–N-Bindung. Erst durch Zugabe von zwei Äquivalenten HOTf und der damit einhergehenden Protonierung der Komplexe erfolgt die Spaltung in zwei $Mo \equiv N$ -Nitrid-Komplexe. Durch quantenchemische Rechnungen konnte gezeigt werden, dass die Protonierung der Amido-Stickstoffatome der PNP-Liganden energetisch gegenüber der Protonierung des N_2 -Liganden und der Protonierung der Mo-Zentren bevorzugt ist. Zudem sind die berechneten Barrieren für die N–N-Bindungsspaltung in Übereinstimmung mit den experimentellen Befunden. So wurde für den N–N-Bindungsbruch eine hohe Barriere von $\Delta^\ddagger G = 37.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ berechnet, während die Aktivierungsbarriere im zweifach protonierten Fall nur $\Delta^\ddagger G = 20.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ beträgt. Durch eine Analyse der beteiligten Molekülorbitale konnte gezeigt werden, dass die Protonierung des PNP-Liganden zur energetischen Absenkung des σ^* -Molekülorbitals der N–N-Bindung führt, welches zur Stickstoffspaltung populierte werden muss. Somit wurde ein orbitalbasiertes Argument für die moderaten Barrieren für die Spaltung der N–N-Bindung im zweifach protonierten Fall geliefert.

3 Bioanorganische Chemie von $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Komplexen

Die katalytische Funktion vieler Enzyme beruht auf der Gegenwart von Übergangsmetallatomen in einem aktiven Zentrum, dessen spezielle Struktur und Aktivität stark von den intrinsischen Eigenschaften des jeweiligen Metallkerns abhängt. So ist beispielsweise der Transport und die Metabolisierung von molekularem Sauerstoff in Organismen vorrangig an aktive Zentren mit Eisen- oder Kupferionen gebunden. Die von Metalloenzymen vermittelten chemischen Prozesse laufen allesamt bei milden Reaktionsbedingungen (Körpertemperatur, wässrige Umgebung) ab und zeichnen sich durch eine außerordentlich hohe Effizienz aus, welche selbst in modernsten chemischen Verfahren unerreicht bleibt. Vor diesem Hintergrund lässt sich das Hauptziel der bioanorganischen Chemie formulieren: Durch die Übertragung der Struktur- und Reaktivitätsbeziehungen in den biologischen Vorbildern auf kleine, synthetische Modell-Verbindungen sollen sowohl die Effizienz als auch die teilweise auftretenden hohen Selektivitäten der biochemischen Prozesse nachgeahmt werden. Dieses Vorgehen birgt den entscheidenden Vorteil, dass aufgrund der reduzierten Systemgröße durch die Anwendung vielfältiger (insbesondere spektroskopischer) Techniken eine weitaus detailliertere Analyse der biomimetischen Modelle ermöglicht wird, als es für die nativen Metalloproteine realisierbar ist. Neben der Möglichkeit zur systematischen Variation von Reaktionsbedingungen sowie sterischen und elektronischen Eigenschaften des Ligandensystems, bietet insbesondere die Kombination aus experimentellen und quantenchemischen Methoden hervorragende Möglichkeiten zur Aufklärung der auftretenden systemspezifischen Reaktivitäten.

Der wohl prominenteste Vertreter der Klasse zweikerniger Kupferproteine ist Hämocyanin, welches für die Bindung und den Transport von molekularem Sauerstoff in Mollusken und Arthropoden zuständig ist. Durch kristallographische Untersuchungen konnte die Struktur des aktiven Zentrums nach der Bindung von Sauerstoff und somit das O_2 -Bindungsmotiv aufgeklärt werden (Abbildung 3.1).^[157–162] Die Struktur des Hämocyanins besteht aus zwei benachbarten Cu^{I} -Zentren welche jeweils von drei Histidin-Aminosäuren aus der Seitenkette des Proteins annähernd trigonal-planar koordiniert sind. Im Zuge der Bindung von molekularem Sauerstoff erfolgt die Reduktion zum Per-

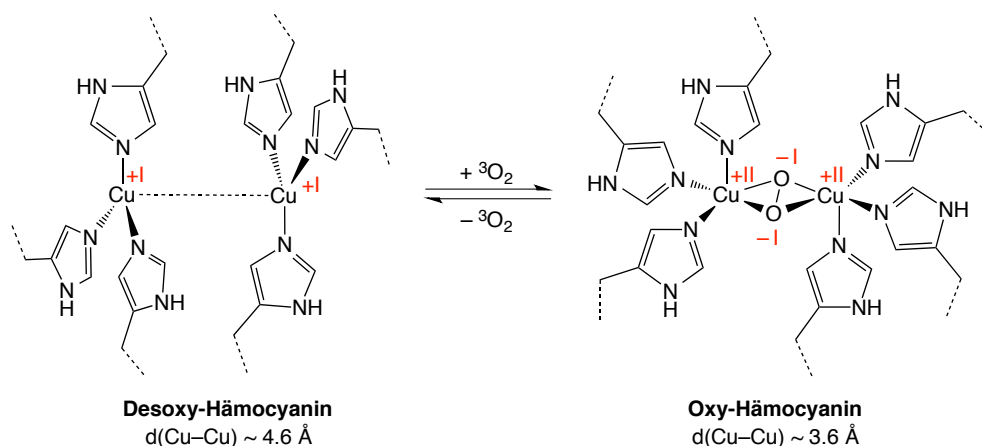


Abbildung 3.1: Struktur des aktiven Zentrums des Kupferproteins Hämocyanin in der Desoxy- und Oxyform.

oxid (O_2^{2-}) und die Ausbildung des $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Bindungsmotivs, in welchem die Kupferzentren in der oxidierten Form als Cu^{II} -Ionen vorliegen. Spektroskopisch zeichnet sich die Ausbildung des $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Bindungsmotivs im $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kern durch eine intensive Absorptionsbande im UV/vis-Spektrum bei ca. 350 nm und einer $\tilde{\nu}(\text{O-O})$ -Stretschwingung im Resonanz-Raman-Spektrum von 750 cm^{-1} aus.^[163] Die strukturelle Flexibilität des aktiven Kerns von Hämocyanin während der Bindung von Sauerstoff zeichnet sich hierbei durch die Verkürzung des interatomaren d(Cu–Cu)-Abstands von etwa 4.6 auf 3.6 Å und der damit einhergehenden pyramidalen Verzerrung der Ligandenumgebung aus. Noch vor der erfolgreichen kristallographischen Analyse des *side-on* gebundenen Sauerstoffs im $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kern von Oxy-Hämocyanin wurde dieses bis dahin unbekannte O_2 -Bindungsmotiv anhand von Untersuchungen an einem biomimetischen Modellkomplex von Kitajima et al. nachgewiesen.^[164,165] Dieser bemerkenswerte Erfolg der bioanorganischen Chemie konnte aufgrund des Vergleichs der spektroskopischen Signaturen von Oxy-Hämocyanin und einem äquivalent aufgebauten zweikernigen Kupfer-Komplex erzielt werden. Die Ausbildung eines *side-on* verbrückten Peroxo-Liganden im $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kern ist spezifisch für Kupferproteine des Typs 3 und eine Vielzahl von biomimetischen Modellsystemen mit bi-, tri- oder tetradentaten N-Donor-Liganden wurde erfolgreich synthetisiert.^[163,166–169]

Neben der Synthese und Charakterisierung von entsprechenden Modellsystemen zur Bindung von Sauerstoff ist insbesondere die hochselektive enzymatische Oxidation von organischen Substraten durch kupferhaltige Enzyme von chemischem Interesse. Hierbei ist zum einen die selektive Hydroxylierung von aromatischen C–H-Bindungen, für welche die Tyrosinase (Abbildung 3.2a) als biologisches Vorbild dient, ein Ziel der bioanorganischen Forschung an zweikernigen Kupfer-Komplexen. Bei der von Tyrosinase katalysierten biochemischen Synthese von Dopaquinon aus Tyrosin wird hierbei zunächst eine Hydroxylierung in *ortho*-Position zur Phenolposition postuliert, bevor die weitere Umsetzung zum Dichinon erfolgt.^[163,170–173] Die selektive Oxidation von Tyrosin ist ein entscheidender Reaktionsschritt bei der biochemischen Synthese von Melanin^[163,168,169,174,175], welches unter anderem die Pigmentierung von Haut und Haaren veranlasst.^[176] Neben der Aktivierung von aromatischen C–H-Bindungen ist darüber hinaus die Hydroxylierung von aliphatischen C–H-Bindungen ein Ziel der Forschung an biomimetischen $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Modellkomplexen. Als biologisches Vorbild für diese Reaktion dient Dopamin- β -Monooxygenase, welche die regio- und stereoselektive Hydroxylierung von Dopamin zu Noradrenalin katalysiert (Abbildung 3.2b).*

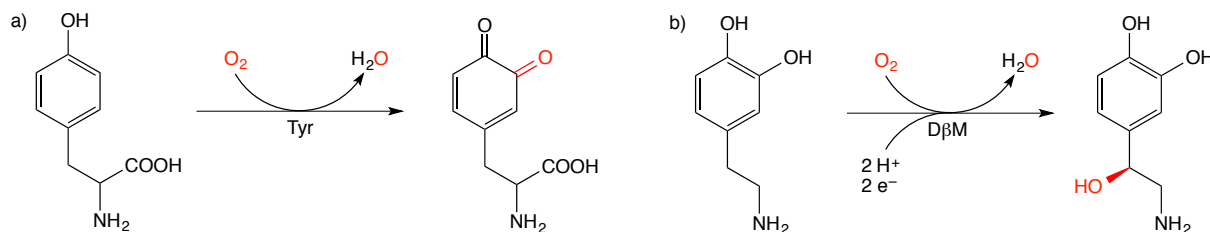


Abbildung 3.2: Katalytische Aktivität von Tyrosinase (a) und Dopamin- β -Monooxygenase (b).

In den letzten zwei Jahrzehnten wurden hinsichtlich des Transfers dieser biochemischen Prozesse

*Im Gegensatz zu Hämocyanin und Tyrosinase fällt die Dopamin- β -Monooxygenase nicht in die Klasse der Kupferproteine des Typs 3, obwohl alle hier genannten Proteine zwei Kupferionen im aktiven Kern tragen. In der Dopamin- β -Monooxygenase ist der interatomare Abstand der Cu^{I} -Zentren (ca. 11 Å) für die Ausbildung eines $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Komplexes jedoch zu groß. Die Dopamin- β -Monooxygenase dient daher in dem hier diskutierten Kontext als biologisches Funktions- jedoch nicht als Strukturmodell.

auf synthetische Modell-Verbindungen beachtliche Erfolge erzielt. So konnten zahlreiche biomimetische Modellsysteme für die aromatische Hydroxylierungsaktivität von Tyrosinase realisiert werden,^[177–198] während sich die Anwendungen für die Aktivierung von aliphatischen C–H-Bindungen fast ausschließlich auf Hydroxylierungen von benzyllischen (also aktivierten) C–H-Bindungen beschränken.^[199–211] Aus diesem Grund stellen insbesondere selektive Hydroxylierungen von nicht-aktivierten C–H-Bindungen ein attraktives Forschungsgebiet dar. Im folgenden Abschnitt wird ein zweites Bindungsmotiv, welches neben dem bisher diskutierten $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxo-Strukturelement in biomimetischen Modellsystemen auftritt, vorgestellt und der hohe Anspruch an moderne quantenchemische Methoden bei der theoretischen Beschreibung von $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Komplexen diskutiert. Im darauffolgenden Kapitel 3.3 wird ein neuartiges Konzept zur Manipulation der Bindungsverhältnisse in zweikernigen biomimetischen Kupfer-Komplexen vorgestellt, bevor abschließend zwei Beispiele für die Hydroxylierung von nicht-aktivierten (aliphatischen) C–H-Bindungen vorgestellt und die zugrundeliegenden Mechanismen etabliert werden.

3.1 Das **P/O**-Gleichgewicht

Die Vorhersage des *side-on* gebundenen Peroxo-Liganden im Oxy-Hämocyanin durch die Synthese und Charakterisierung des neuartigen $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxo-Strukturmotivs in eng verwandten Modellsystemen wird als ein herausragender Erfolg der bioanorganischen Chemie betrachtet.^[164,165] Neben dieser bereits erwähnten bahnbrechenden Arbeit von Kitajima, gelang es der Gruppe von Tolman durch die Entdeckung eines weiteren Strukturelements in synthetischen $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Komplexen die Diskussionsgrundlage um die katalytisch aktive Spezies in kupferhaltigen Enzymen des Typs 3 maßgeblich zu bereichern.^[212,213] Abbildung 3.3 zeigt die Bildung eines dinuklearen $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxo-Komplexes (**P**) **40** unter Verwendung des *i*Pr₃TACN-Liganden aus dem entsprechenden monomeren Cu^I-Vorläufer **39** bei –78 °C in Dichlormethan. Wird die entsprechende Reaktion in THF durchgeführt, erfolgt der vollständige O–O-Bindungsbruch unter Ausbildung eines Bis- μ -oxo-Strukturmotivs (**O**) in Komplex **41**. Die O–O-Bindungsspaltung geht mit einer formalen Oxidation der Kupferionen von Cu^{II} in Komplex **40** zu Cu^{III} in Komplex **41** einher. Nachdem die Identifikation dieses bis dato unbekanntes Bindungsmotivs für die gezeigte lösungsmittelabhängige **P/O**-Isomerisierung zunächst auf Basis der veränderten Signaturen in den UV/vis- und Resonanz-Raman-Spektren erfolgte, konnte durch Substitution der *i*Pr- durch Benzyl-Reste die erste Kristallstruktur eines dinuklearen Bis- μ -oxo-Komplexes erhalten werden.^[213] Die von Tolman beschriebene lösungsmittelabhängige **P/O**-Isomerisierung zeigt, dass für ein gegebenes Ligandensystem beide Isomere ähnliche relative Energien aufweisen können und das Gleichgewicht durch geringe Einflüsse verschoben werden kann.

Ausgehend von dem von Tolman berichteten Befund wurde eine Reihe weiterer biomimetischer $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Verbindungen mit einem **O**-Kern, welche teilweise mit den entsprechenden **P**-Kern im Gleichgewicht vorliegen, synthetisiert und charakterisiert.^[165,167,214–221] Interessanterweise fehlen jedoch bis heute eindeutige experimentelle Hinweise für das Auftreten des Bis- μ -oxo-Strukturmotivs in nativen Kupferproteinen.^[168,222] Dieser Befund muss jedoch nicht zwingend bedeuten, dass in Kupferproteinen des Typs 3 keine Bis- μ -oxo-Strukturen auftreten, was besonders anschaulich am Beispiel der Tyrosinase (siehe Abbildung 3.2) diskutiert werden kann. So ist es beispielsweise denkbar, dass entweder der Bruch der *ortho*-C–H-Bindung des Substrats Tyrosin konzertiert mit der

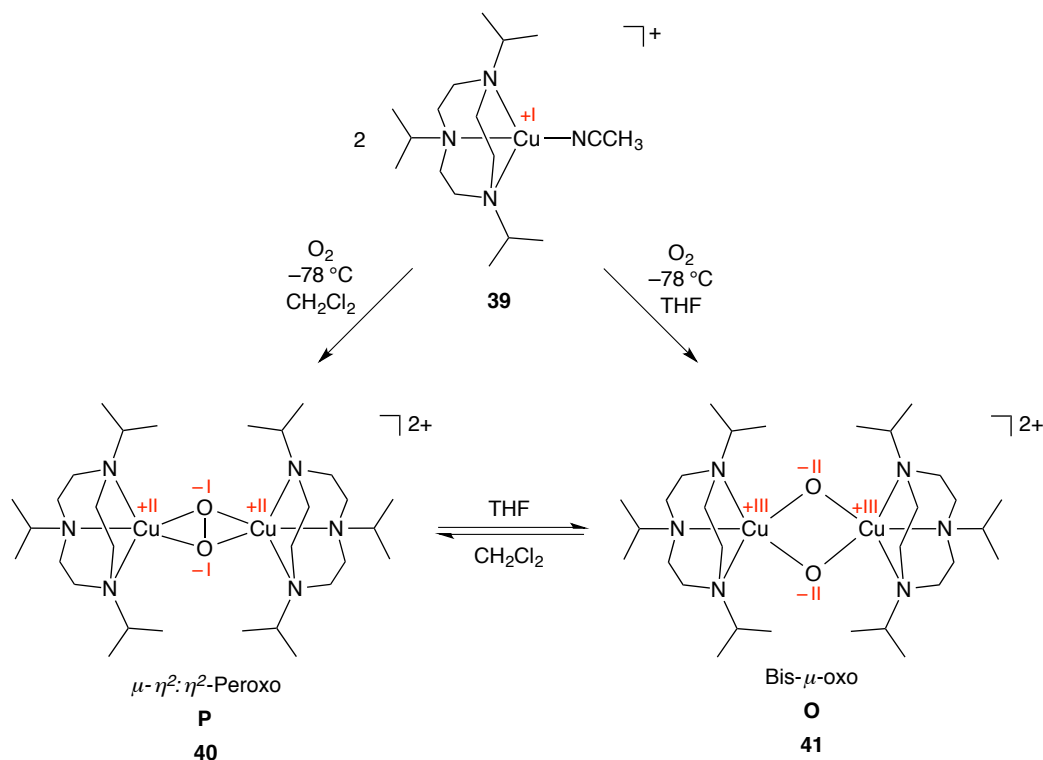


Abbildung 3.3: Lösungsmittelabhängige Bildung von $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-Peroxo-}$ (**P**) und $\text{Bis-}\mu\text{-oxo-}$ (**O**) unter Verwendung von tridentaten $i\text{Pr}_3\text{TACN}$ -Liganden.

O–O-Bindungsdissoziation des $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kerns einhergeht.[†] Eine weitere Möglichkeit stellt ein konsekutiver Ablauf der Hydroxylierung dar, in welchem zunächst die Isomerisierung vom **P**- zum **O**-Kern stattfindet und anschließend der Angriff der aromatischen C–H-Bindung erfolgt. Unter Annahme einer hohen intrinsischen Reaktivität des $\text{Bis-}\mu\text{-oxo}$ -Kerns, besteht in diesem mechanistischen Szenario die Möglichkeit, dass sich ein möglicherweise auftretendes **O**-Isomer einer experimentellen Charakterisierung entzieht. Aufgrund eines potentiell vorgelagerten **P/O**-Gleichgewichts lässt sich die Frage, welches der beiden Isomere für die Hydroxylierung von (externen) Substraten verantwortlich ist, auch in kleinen Modellsystemen nur begrenzt durch experimentelle Untersuchungen beantworten. Zur eindeutigen Beantwortung dieser Fragestellung wären akkurate quantenchemische Rechnungen zur Ergänzung von experimentellen Befunden wünschenswert. Allerdings stellt sich die theoretische Beschreibung von **P/O**-Stabilitäten als äußerst anspruchsvoll[‡] heraus, weshalb in Abschnitt 3.2 zunächst die Kalibrierung verschiedener DFT-Ansätze gegen experimentelle Referenzwerte vorgenommen wird.

3.1.1 Quantenchemische Beschreibung des P-Isomers

Die im vorangegangenen Abschnitt diskutierten Befunde von Tolman et al. haben die Lösungsmittelabhängigkeit der beobachteten **P/O**-Isomerisierung gezeigt. Kurze Zeit später lieferten die Untersuchungen von Stack weitere detaillierte Einblicke, welche Faktoren die Lage des **P/O**-Gleichgewichts

[†]Ein derartiger konzertierter O–O-Bindungsbruch und die Hydroxylierung einer aromatischen C–H-Bindung des Liganden wurde von der Arbeitsgruppe Tuzcek für den Fall eines sterisch gespannten **P**-Komplexes berichtet. Der Reaktionsmechanismus in diesem Modellsystem wurde durch quantenchemische Rechnungen gestützt.^[223]

[‡]Eine akkurate quantenchemische Beschreibung von $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Komplexen gilt als „torture track“ sowohl für *post*-Hartree-Fock- als auch für DFT-Methoden.^[224,225]

beeinflussen.^[226] So konnte durch UV/vis-spektroskopische Messungen belegt werden, dass bei Verwendung von unpolaren Lösemitteln bevorzugt das **P**-Isomer gebildet wird. Entsprechend führt die Solvatation der höher oxidierten Cu^{III}-Ionen im **O**-Kern mit steigender Polarität des Lösemittels generell zu einer relativen Stabilisierung gegenüber dem **P**-Isomer.^[227–230] Ganz analog führt die Verwendung von Liganden mit zunehmender Elektronendonorstärke zur energetischen Favorisierung des **O**-Isomers.^[167,231] Des Weiteren führt die Verwendung von sterisch anspruchsvollen Ligandensystemen bevorzugt zur Bildung von **P**-Komplexen, was auf die kompaktere Struktur des [Cu₂O₂]²⁺-Kerns im **O**-Isomer zurückzuführen ist.^[226] Zusätzlich zu diesen Befunden wurde ebenso ein Einfluss des verwendeten Gegenions auf die Lage des **P/O**-Gleichgewichts festgestellt, wobei stärker koordinierende Anionen die Bildung des **P**-Isomers bevorzugen.^[167,232] Zudem wurde beobachtet, dass unter Verwendung von bidentaten N-Donor-Liganden bevorzugt das **O**-Isomer gebildet wird, während Modellsysteme mit tridentaten Liganden zumeist einen [Cu₂O₂]²⁺-Kern mit **P**-Strukturmotiv ausbilden.^[166,226,229,231,233–236]

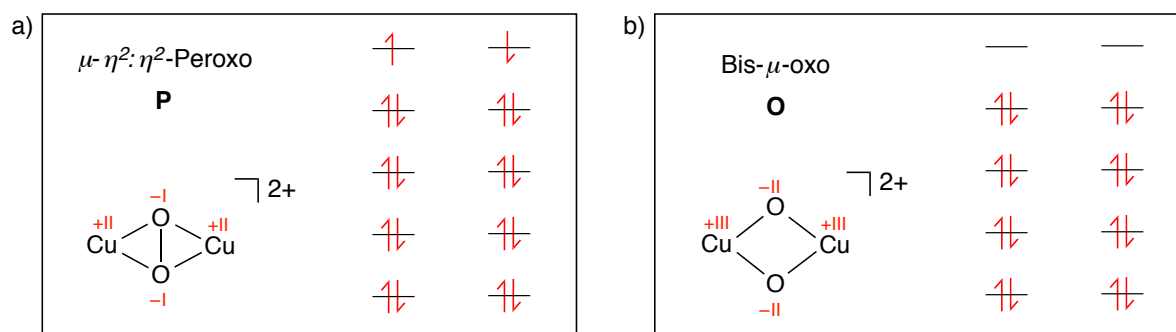


Abbildung 3.4: Formale Oxidationsstufen und d-Orbitalkonfigurationen der **P**- und **O**-Isomere.

Die eingehenden experimentellen Studien der **P/O**-Isomerisierung zeigen wie oben beschrieben eine starke Abhängigkeit der Lage des Gleichgewichts vom verwendeten Lösemittel, der Natur der Liganden und der Eigenschaften des koordinierenden Gegenions. Die Anwendung von standardmäßig verwendeten Dichtefunktionalen zur Vorhersage der relativen Energien von **P**- und **O**-Isomeren ist ohne vorheriges Kalibrieren des DFT-Ansatzes nicht hilfreich, da aufgrund der großen Abhängigkeit der gewählten Methode auf die berechneten Isomerenstabilitäten je nach Funktional nahezu alle denkbaren **P/O**-Gleichgewichtslagen als Resultat erhalten werden können. Ähnlich zu den experimentellen Möglichkeiten zur Verschiebung des **P/O**-Gleichgewichts sind die berechneten relativen Energien abhängig vom verwendeten Dichtefunktional, der Art der Beschreibung von relativistischen Effekten, der Berücksichtigung von dispersiven Wechselwirkungen und der Beschreibung der Solvatation der dikationischen [Cu₂O₂]²⁺-Komplexe. Die beeindruckend große Anzahl an Arbeiten,^[224,225,237–245] welche sich der Identifikation einer geeigneten quantenchemischen Methode zur akkuraten Beschreibung von dinuklearen Kupfer-Sauerstoff-Verbindungen widmen, lässt den folgenden Schluss zu: Auch nach jahrelangen intensiven Forschungsanstrengungen bleibt es weiterhin umstritten, welche *post*-Hartree-Fock-Methode oder welches Dichtefunktional eine verlässliche Berechnung von relativen Energien von [Cu₂O₂]²⁺-Systemen ermöglicht. Die Analyse der aus den formalen Oxidationsstufen hervorgehenden d-Orbitalbesetzungen in **P**- bzw. **O**-Kernen macht hierbei ein entscheidendes Problem deutlich. Die formale Oxidationsstufe der Cu^{III}-Ionen im Bis- μ -oxo-Kern (**O**) resultiert in einer d^8 -Besetzung, folglich liegen ausschließlich gepaarte Elektronen in vier Va-

lenzorbitalen vor (Abbildung 3.4b). Eine quantenchemische Beschreibung dieses Bindungsmotivs ist demnach mit Eindeterminanten-Verfahren wie *coupled-cluster*-Rechnungen oder der Dichtefunktionaltheorie unter Verwendung geschlossenschaliger Singulett-Wellenfunktionen möglich. Im $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxo-Bindungsmotiv hingegen liegen zwei Cu^{II} -Zentren und damit eine formale d^9 -Konfiguration vor. Sowohl in synthetischen Modellkomplexen mit einem **P**-Kern als auch in den biologischen Vorbildern resultiert hieraus jedoch kein Triplett-Grundzustand mit je einem ungepaarten Elektron mit parallel angeordnetem Spin pro Cu^{II} -Zentrum, was vor allem an dem Fehlen eines Signals im EPR-Spektrum erkennbar ist. Im Gegenteil gehen die ungepaarten Spins der beiden Cu^{II} -Ionen im $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxo-Strukturmotiv eine antiferromagnetische Kopplung ein, welche aus der schwachen Wechselwirkung der beiden Spins in einer antiparallelen Anordnung hervorgeht (Abbildung 3.4a). Eine physikalisch exakte Abbildung dieses elektronischen Zustands in quantenchemischen Rechnungen ist mit Eindeterminantenverfahren prinzipiell nicht möglich, sondern gelingt nur mit Hilfe von sogenannten Multireferenz-Methoden. Die Verwendung geeigneter Ansätze wie CASSCF-, CASPT2-, MRCI-, oder DMRG-Rechnungen ist aufgrund der extrem hohen Anforderungen an die verwendeten Systemressourcen jedoch nur für kleinste Modellsysteme realisierbar, sodass eine Modellierung von realistischen Ligandenumgebungen nicht möglich erscheint. Die Verwendung der kleinen Modellsysteme (entweder wurde der unkomplexierte $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kern oder ein System mit jeweils drei NH_3 -Liganden pro Kupferion berechnet) spiegelt das starke Ligandenfeld der in synthetischen Modellsystemen verwendeten bi- oder tridentaten N-Donor-Liganden nicht ausreichend wider, weshalb auch die Multireferenz-Rechnungen teilweise hohe Fehler nach sich tragen.^[237,246–248] Somit stellt der für viele molekulare Systeme übliche Vergleich von DFT-Ergebnissen zu hoch-korrelierten *post*-Hartree-Fock-Rechnungen keine Möglichkeit für die Identifikation eines robusten DFT-Ansatzes dar. Im Abschnitt 3.2 werden daher experimentelle Referenzwerte für die Kalibrierung von DFT-Methoden zur quantenchemischen Beschreibung von $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Komplexen unter Verwendung von bidentaten Liganden herangezogen.

Einen pragmatischen Ansatz zur Beschreibung der elektronischen Struktur von $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxo-Komplexen mit Hilfe von DFT-Methoden bietet die sogenannte *broken-symmetry*-Darstellung der Singulett-Wellenfunktion.^[25,249–256] Die auftretende Wechselwirkung der antiparallel angeordneten Spins werden im Rahmen aktueller DFT-Implementierungen durch die Verwendung von *unrestricted* Kohn-Sham-Wellenfunktionen (UKS) mit gebrochener Spin- und Raumsymmetrie, sogenannten *broken-symmetry*-Wellenfunktionen (BS), simuliert. Die Anwendung des BS-Formalismus für **P**-Kerne resultiert in einer Polarisation der α - bzw. β -Spindichten an den beiden Cu^{II} -Zentren. Die resultierenden magnetischen Orbitale sind im Raumteil zueinander nicht orthogonal und die entsprechenden Überlappungsintegrale können als Maß für die Stärke der vorliegenden Kopplung herangezogen werden. Mit Hilfe von BS-Wellenfunktionen kann somit die Stärke der magnetischen Kopplung von zwei ungepaarten Spins simuliert werden; aus diesem Grund wurde der BS-DFT Ansatz bereits in vielen Fällen erfolgreich zur Berechnung und Vorhersage der magnetischen Eigenschaften von Übergangsmetall-Komplexen genutzt.^[256] Die Abschätzung der Stärke der magnetischen Wechselwirkung zwischen den zwei Cu^{II} -Zentren im **P**-Isomer wird hierbei durch die Berechnung des magnetischen Kopplungsparameters J nach der von Yamaguchi etablierten Gleichung 3.1 ermöglicht.^[257,258]§ Ergibt sich aus den berechneten Energien der Triplett- und BS-Singulett-

§In der Vergangenheit wurden verschiedene ähnliche Ansätze^[249,251,259,260] formuliert, wobei sich Gleichung 3.1 als besonders robust erwiesen hat. Hierbei stehen E_{HS} bzw. E_{BS} im Fall von $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Komplexen für die berech-

Wellenfunktionen ein Wert von $J < 0$ spricht man hierbei von einer antiferromagnetischen Kopplung und das System liegt in einem Singulett-Grundzustand vor. Alternativ kann auch ein Triplett-Grundzustand mit einem berechneten $J > 0$ vorliegen, resultierend in einer ferromagnetischen Kopplung der Elektronen. Der Parameter J wird im Folgenden vereinzelt für die Modellierung von magnetischen Eigenschaften genutzt (siehe Abschnitt 3.3). Die Berechnung des Kopplungsparameters J wird weiterhin für die Abschätzung der Energie des Singulett-Zustands (der sogenannten Spin-Projektion) gemäß der Gleichung $E_S^{proj} = E_T + 2J$ genutzt.

$$J = -\frac{E_{HS} - E_{BS}}{\langle S^2 \rangle_{HS} - \langle S^2 \rangle_{BS}} \quad (3.1)$$

Auch wenn durch die Anwendung des BS-Ansatzes zweifelsohne hilfreiche Erkenntnisse über die magnetischen Eigenschaften von Übergangsmetall-Komplexen gewonnen werden können, treten jedoch bedeutende Probleme auf. Die Berücksichtigung von BS-Wellenfunktionen führt zu einer zusätzlichen Erfassung von nicht-dynamischen Korrelationseffekten, deren Ursprung allerdings nicht kontrollierbar ist. Je nach verwendetem Dichtefunktional können derartige statische Korrelationseffekte doppelt erfasst werden.^[255,261] Zweitens ergeben sich aus einer BS-DFT-Rechnung α - bzw. β -Spindichten an den beiden Cu^{II}-Zentren. Die Natur einer exakten Singulett-Wellenfunktion zeichnet sich jedoch durch die Abwesenheit von Spindichte aus, weshalb eine BS-Wellenfunktion zwangsläufig unphysikalische Aspekte in quantenchemische Ergebnisse einbringt, die mit der gegebenen Vorsicht zu interpretieren sind.^[256] Hinsichtlich der diskutierten Problematik bei der Verwendung von BS-Wellenfunktionen zur Beschreibung von antiferromagnetisch gekoppelten Cu^{II}-Ionen im **P**-Isomer von [Cu₂O₂]²⁺-Komplexen und der bislang ungeklärten Frage nach einem leistungsfähigen Dichtefunktional für die Berechnung von **P/O**-Isomerisierungen und der Barrieren von Hydroxylierungsreaktionen, lassen sich folgende zu beantwortenden Fragen formulieren:

1. Welches Dichtefunktional liefert verlässliche relativen Energien für die auftretenden **P**- und **O**-Isomere in biomimetischen [Cu₂O₂]²⁺-Komplexen?
2. Welchen Einfluss hat die Verwendung von *broken-symmetry*-Wellenfunktionen auf die Lage des **P/O**-Gleichgewichts?

Die vorgestellten Fragestellungen werden im folgenden Abschnitt anhand von DFT-Eichrechnungen an experimentell untersuchten [Cu₂O₂]²⁺-Komplexen diskutiert.

3.2 Kalibrierung von DFT-Methoden

Um für ein gegebenes molekulares System eine leistungsfähige DFT-Methode zu identifizieren, werden für gewöhnlich hochgenaue Referenzrechnungen für ein hinreichend kleines Modellsystem durchgeführt und im Anschluss die durch verschiedene DFT-Methoden berechneten relativen Energien mit den Referenzdaten verglichen. Im Falle der Chemie von [Cu₂O₂]²⁺-Komplexen ist, wie bereits im vorherigen Abschnitt 3.1.1 diskutiert, die quantenchemische Ermittlung hochgenauer Referenzdaten derzeit nicht mit vertretbarem Aufwand möglich.[¶] Aus diesem Grund wurden für die Kalibrierung

neten elektronischen Energien der Triplett- und der BS-Singulett-Wellenfunktion und $\langle S^2 \rangle_{HS}$ und $\langle S^2 \rangle_{BS}$ für die entsprechenden $\langle S^2 \rangle$ -Erwartungswerte.

[¶]Die Verwendung von *coupled-cluster*-Rechnungen und deren Genauigkeit in der theoretischen Beschreibung von **P**-Komplexen wurde in einigen Fällen diskutiert.^[224,243]

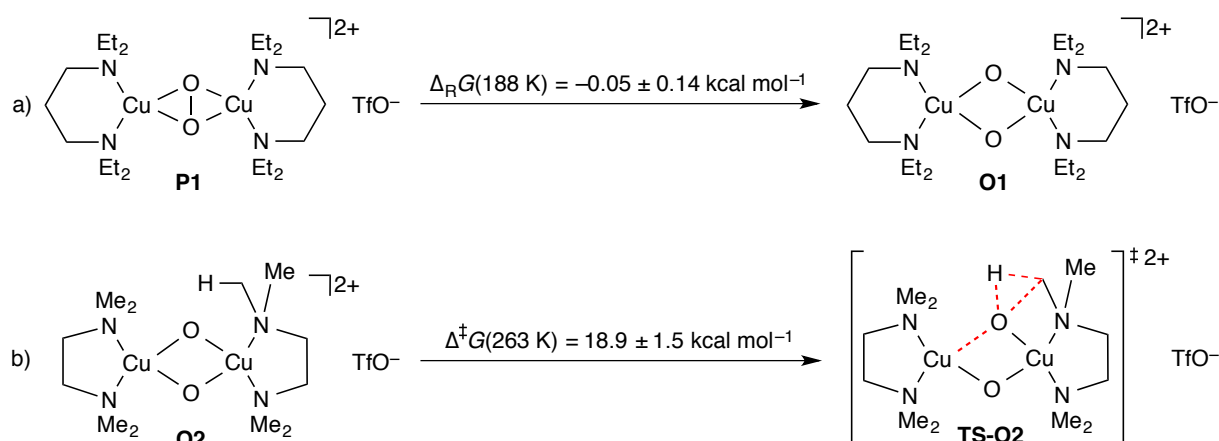


Abbildung 3.5: Experimentell untersuchte Referenzsysteme zur Kalibrierung der DFT-Methoden.

von DFT-Methoden zwei experimentelle Ergebnisse von Stack als Referenzen herangezogen (Abbildung 3.5). Für die **P1/O1**-Isomerisierung wurde eine Gleichgewichtskonstante bei 188 K von $\Delta_{\text{R}}G = -0.05 \pm 0.14 \text{ kcal mol}^{-1}$ bestimmt.^[232] Die experimentell gemessene Barriere für die Hydroxylierung des Liganden in **O2** bei 263 K beträgt $\Delta^{\ddagger}G = 18.9 \pm 1.5 \text{ kcal mol}^{-1}$.^[262] Die im Laufe der Untersuchung des **P1/O1**-Gleichgewichts aufgenommenen UV/vis-Spektren zeigten eine Abhängigkeit vom verwendeten Gegenion, weshalb in den Kalibrierungsrechnungen jeweils ein koordinierendes Triflat-Anion berücksichtigt wurde (siehe Abbildung 3.6).^[232]

Abbildung 3.6a zeigt die Abweichungen der mit verschiedenen Funktionalen berechneten **P1/O1**-Gleichgewichtslage vom experimentellen Referenzwert. Die Anwendung von BS-Wellenfunktionen führt zu einer zusätzlichen Stabilisierung von Komplex **P1**, was in allen Fällen zu einer größeren Abweichung vom Experiment führt. Der zu beobachtende Effekt ist besonders ausgeprägt für Hybrid-Funktionalen und hängt stark vom Anteil des Hartree-Fock-Austausches ab. So wird zum Beispiel durch TPSS0-Rechnungen für **BS-P1** ein Fehler von 30 kcal mol^{-1} erhalten, wohingegen die Abweichung im Falle einer geschlossenschaligen Singulett-Wellenfunktion für **P1** unter 10 kcal mol^{-1} sinkt. Für die getesteten GGA-Funktionalen zeigt die Berücksichtigung von *broken-symmetry*-Wellenfunktionen keinen derart ausgeprägten Effekt, wobei die besten Ergebnisse mit dem BLYP-Funktional erzielt werden.

Für die berechnete Barriere der Ligandenhydroxylierung in **O2** konnte keine *broken-symmetry*-Wellenfunktion für den Übergangszustand gefunden werden. Die getesteten Hybrid-Funktionalen zeigen allesamt eine Überschätzung der Aktivierungsbarriere von mindestens 4 kcal mol^{-1} , als einzige Funktionalen unterschätzen PBE (Abweichung -3 kcal mol^{-1}) und revPBE (Abweichung -1 kcal mol^{-1}) den Referenzwert. Das BLYP-Funktional erweist sich auch in Reaktion b) als leistungsfähig und kann den Referenzwert reproduzieren. Abschließend ist aufgrund der exzellenten Ergebnisse des BLYP-Funktionalen bei der Vorhersage der **P1/O1**-Isomerisierung und der Ligandenhydroxylierung in **O2** festzustellen, dass BLYP-D3/def2-TZVP(SDD) eine geeignete Methode zur Berechnung von $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Komplexen mit bidentaten N-Donor-Liganden darstellt. Die Verwendung von BS-Wellenfunktionen für **P**-Isomere zeigt für diese DFT-Methode keinen großen Einfluss auf die berechneten relativen Energien, was die Abschätzung der magnetischen Kopplung der beiden Cu^{II} -Ionen ohne eine allzu große Überstabilisierung ermöglicht. Durch das Fehlen einer BS-Wellenfunktion für den Übergangszustand der aliphatischen C–H-Bindung in **O2** kann an dieser Stelle keine Aus-

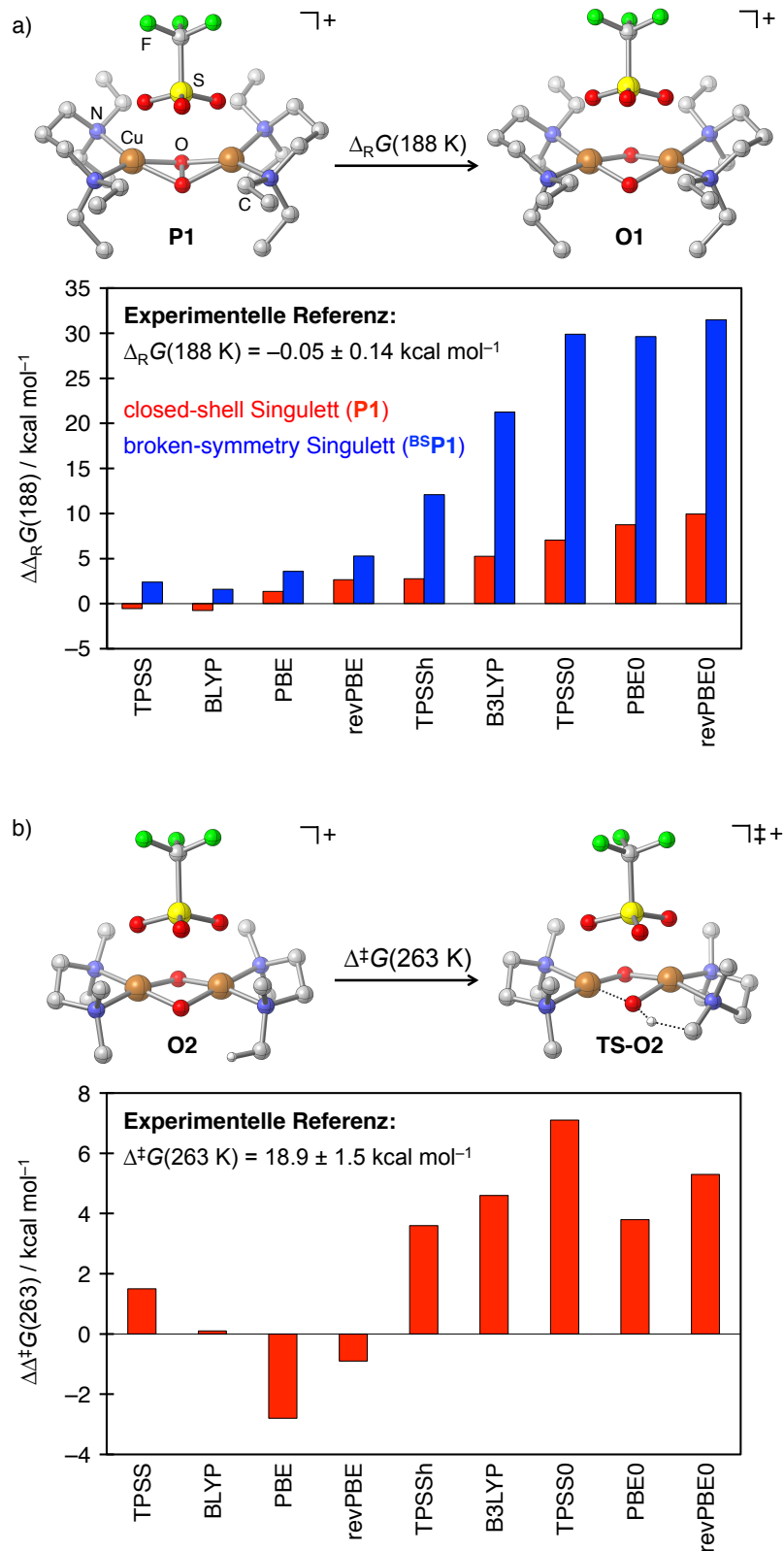


Abbildung 3.6: Abweichungen der DFT-Ergebnisse von den experimentellen Referenzwerten. Die Strukturoptimierungen erfolgten auf dem RI-BLYP-D2/def2-TZVP(SDD) Niveau. Anschließende Einzelpunktrechnungen wurden mit dem ORCA Programmpaket unter Verwendung der def2-TZVP(SDD) Basissatz/ECP-Kombination und der D3BJ Dispersionskorrektur durchgeführt; zusätzlich wurde das implizite Lösungsmittelmodell COSMO verwendet (Reaktion a = THF, Reaktion b = Aceton).

sage über die Auswirkung von BS-Wellenfunktion auf die Aktivierungsbarriere getroffen werden. Jedoch geht aus den Betrachtungen in diesem Abschnitt hervor, dass geschlossenschalige Singulett-Wellenfunktionen verlässliche Barrieren für Hydroxylierungen von aliphatischen C–H-Bindungen produzieren.

3.3 Baseninduzierte Verschiebung des P/O–Gleichgewichts

Wie bereits in Abschnitt 3.1 diskutiert, zeigt die Lage des P/O–Gleichgewichts eine Abhängigkeit vom verwendeten Lösemittel, des Gegenions und der Natur der koordinierenden Liganden. Als eine neue Ligandenklasse in der bioanorganischen Kupferchemie führte die Arbeitsgruppe von Meyer (Universität Göttingen) bidentate Bis(Oxazolin)-Liganden ein (BOX, siehe Abbildung 3.7).^[217] Die Umsetzung der R,H BOX-Liganden ($R = \text{H}, \text{Me}, t\text{Bu}$) **42** mit $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6$ lieferte die luftempfindlichen Cu^{I} -Verbindungen **43**, welche durch Röntgenstrukturanalyse charakterisiert wurden. Einleiten von Sauerstoff führte zur Bildung von *side-on* verbrückten $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxo-Komplexen **44**, welche durch EXAFS-, UV/vis- und Resonanz-Raman-Spektroskopie nachgewiesen wurden. Die spektroskopischen Untersuchungen zeigten hierbei keinerlei Hinweise auf die Bildung von Bis- μ -oxo-Komplexen.

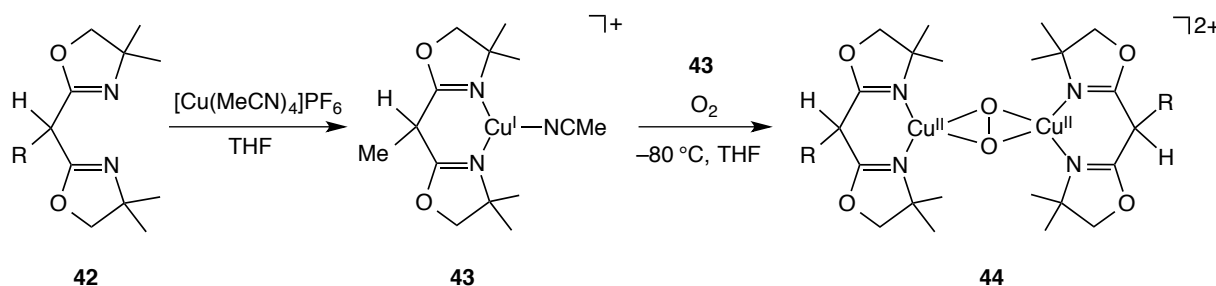


Abbildung 3.7: Synthese von $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxo-Komplexen. $R = \text{H}, \text{Me}, t\text{Bu}$.^[217]

In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Meyer wurde die bioinspirierte Chemie von $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Komplexen unter Verwendung von Me,H BOX-Liganden weiter ausgebaut.^[263] SQUID-Messungen für den $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxo-Komplex **P3** (Abbildung 3.9), welcher in Analogie zu der in Abbildung 3.7 skizzierten Route durch Reaktion des BOX-Liganden mit $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{ClO}_4$ und anschließendem Einleiten von O_2 hergestellt wurde, ergaben eine starke antiferromagnetische Kopplung der Cu^{II} -Ionen mit einer gemessenen magnetischen Kopplungskonstante von mindestens $J \leq -800 \text{ cm}^{-1}$. In Übereinstimmung mit dem experimentellen Ergebnis liefert eine quantenchemische Beschreibung des $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxo-Komplexes **P3** als Kontaktionenpaar mit einem Perchlorat-Gegenion unter Verwendung einer *broken-symmetry*-Wellenfunktion eine magnetischen Kopplungskonstante von $J = -1080 \text{ cm}^{-1}$ (berechnet mit dem BLYP-Funktional, siehe Abbildung 3.10 für eine genaue Darstellung der verwendeten Methode). Das UV/vis-Spektrum des dikationischen Komplexes **P3** in THF bei 193 K zeigt eine intensive Bande bei 330 nm und eine flache Bande bei ca. 500 nm (Abbildung 3.8a). Die Simulation des UV/vis-Spektrums resultiert in einer intensiven Absorption bei 340 nm und einer schwachen Bande bei 535 nm (Abbildung 3.8b), ebenfalls in qualitativer Übereinstimmung mit dem experimentellen Spektrum.^{||} Titration von Komplex **P3** mit der Base Diazabicycloundecen

^{||}Für die Simulation des UV/vis-Spektrums wurde ebenfalls eine *broken-symmetry*-Wellenfunktion für das Kontak-

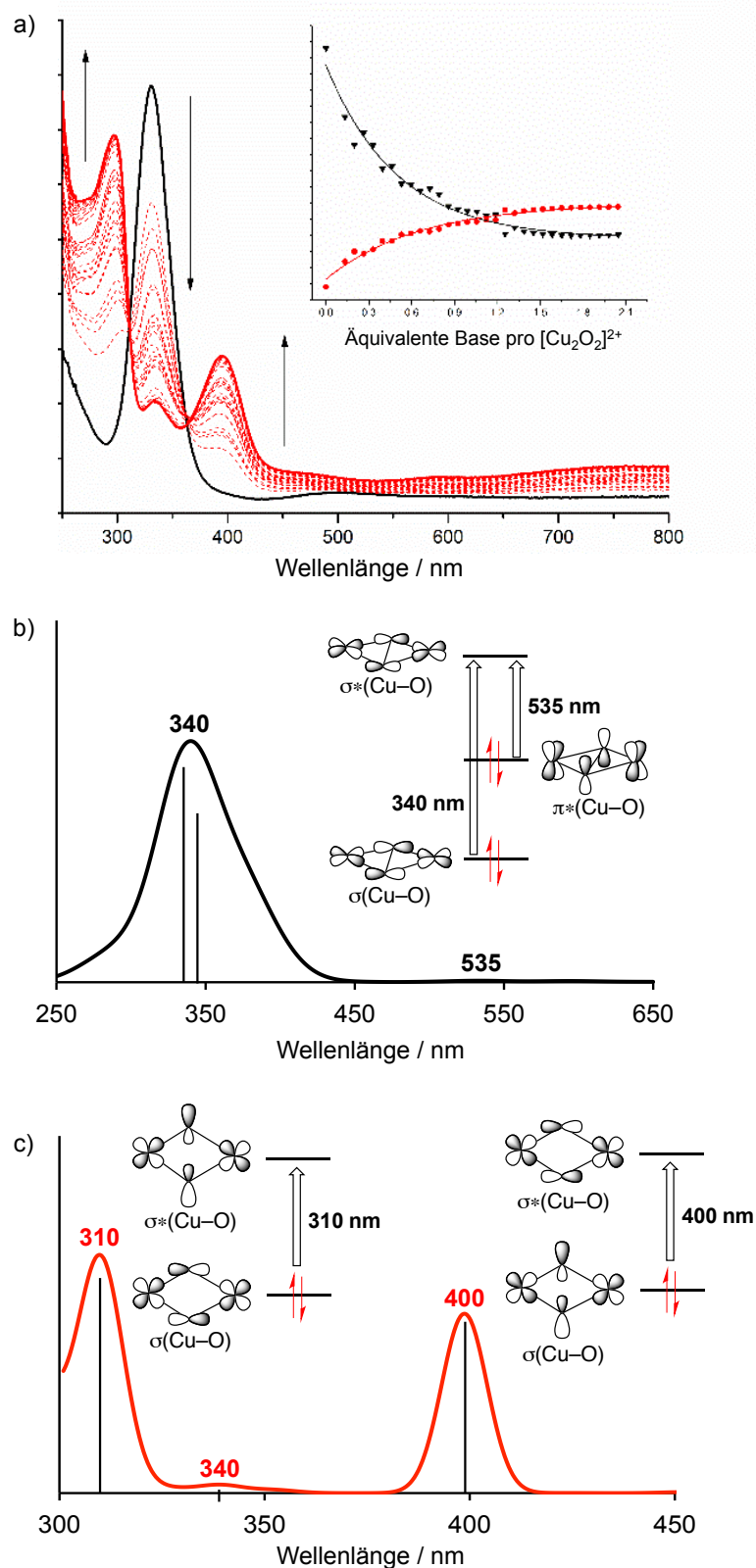


Abbildung 3.8: a) UV/vis-Titrationskurve von $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-Peroxo-Komplex}$ mit DBU bei $T = 193\text{ K}$. TD-DFT Simulation des dikationischen $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-Peroxo-Komplexes}$ **BS P5** (b, FWHM = 70) und des neutralen Bis- $\mu\text{-oxo-Komplexes}$ **O6** (c, FWHM = 13) berechnet auf RI-BLYP-D3/def2-TZVP(SDD)/COSMO(THF) Niveau.

tionenpaar zwischen dem $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kern und einem koordinierendem Perchlorat-Gegenion gewählt, da hierfür die niedrigste relative Energie gefunden wurde (siehe Abbildung 3.11).^[263]

(DBU) führt zur Ausbildung von drei neuen Banden im UV/vis-Spektrum bei 300, 330 und 400 nm, was auf die Bildung eines Bis- μ -oxo-Komplexes hinweist. Eine quantenchemische Beschreibung des Absorptionsspektrums zeigt zwei intensive Banden bei 310 und 400 nm und eine schwächere Bande bei 340 nm (Abbildung 3.8c). Der Verlauf der experimentellen UV/vis-Titrationskurve sowie die Lage der berechneten Absorptionsbanden weisen darauf hin, dass die Einwirkung von Base auf μ - $\eta^2:\eta^2$ -Peroxo-Komplex **P3** gemäß Abbildung 3.9 durch Deprotonierung des Ligandenrückgrats zur selektiven Bildung des neutralen Bis- μ -oxo-Komplexes **O6** führt.

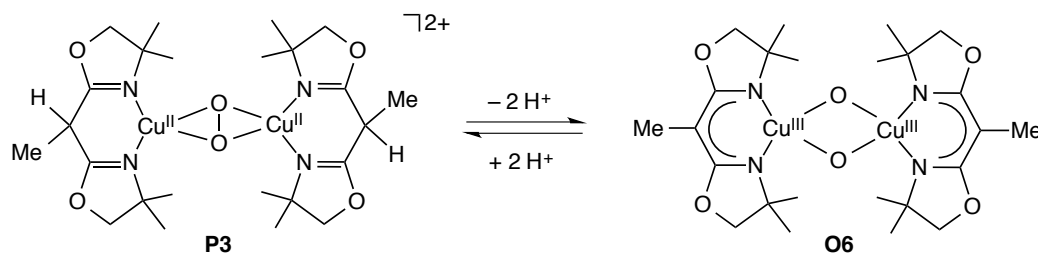


Abbildung 3.9: Baseninduzierte Verschiebung des **P/O**-Gleichgewichts.

Abbildung 3.10 zeigt die berechneten **P/O**-Isomerisierungen für das dikationische und das neutrale System. Im dikationischen Fall ist μ - $\eta^2:\eta^2$ -Peroxo-Komplex **BS-P5** durch eine Barriere von 9.8 kcal mol⁻¹ von Bis- μ -oxo-Komplex **O5** getrennt (Abbildung 3.10a). Die **P/O**-Isomerisierung ist im dikationischen Fall eine leicht endergone Reaktion ($\Delta_{\text{R}}G = 4.0$ kcal mol⁻¹). Dies bedeutet, dass in Übereinstimmung mit den experimentellen Befunden im dikationischen System der μ - $\eta^2:\eta^2$ -Peroxo-Komplex in der Lösung vorliegt. Analoge Berechnungen für das neutrale System resultieren in Bis- μ -oxo-Komplex **O6** als energetisches Minimum (Abbildung 3.10b). Ausgehend vom neutralen μ - $\eta^2:\eta^2$ -Peroxo-Komplex **P6** erfolgt der Bruch der O–O-Bindung mit einer kleinen Barriere von $\Delta^{\ddagger}G = 4.8$ kcal mol⁻¹. Die Bildung des Bis- μ -oxo-Komplexes **O6** ist thermodynamisch mit einer freien Reaktionsenergie von $\Delta_{\text{R}}G = -7.4$ kcal mol⁻¹ begünstigt. Somit geben die berechneten Lagen des **P/O**-Gleichgewichts für den dikationischen und den neutralen Fall die experimentellen Befunde wieder: Während im dikationischen Fall Peroxo-Komplex **P3** in Lösung vorliegt, führt die Einwirkung der Base DBU zur Deprotonierung des Ligandenrückgrats und somit zur selektiven Bildung von **O6** im neutralen System. Dieser Befund ist intuitiv sofort verständlich, da die negativ geladenen ^{Me}[BOX]⁻-Liganden die höher geladenen Cu^{III}-Ionen im Bis- μ -oxo-Komplex besser stabilisieren als die neutralen ^{Me,H}[BOX]-Liganden. Umsetzung von **O6** mit Säure führt nicht zur Rückbildung von **P3**, sondern zur Zersetzung. Die Umwandlung zwischen **P**- und **O**-Isomeren kann jedoch trotzdem reversibel gestaltet werden, indem der ^{Me,H}BOX-Ligand zur Deprotonierung genutzt und anschließend erneut Cu^I-Salz hinzugegeben wird. Die hier beschriebene baseninduzierte Verschiebung des **P/O**-Gleichgewichts stellt (neben dem Lösemittel, der Art der Liganden und durch Wahl des Gegenions) eine weitere Stellschraube zur Feinabstimmung zwischen μ - $\eta^2:\eta^2$ -Peroxo- und Bis- μ -oxo-Komplexen dar. Die dargestellten Befunde sind insbesondere deshalb interessant, da die Imidazolgruppen der Histidin-Liganden in den biologischen Vorbildern (Cuproproteine des Typs 3, Abbildung 3.1) ein Stickstoffatom tragen. Somit könnten Änderungen im lokalen pH-Wert im Protein ebenfalls die (De)protonierung der Histidin-Liganden und eventuell die Spaltung der O–O-Bindung beeinflussen.

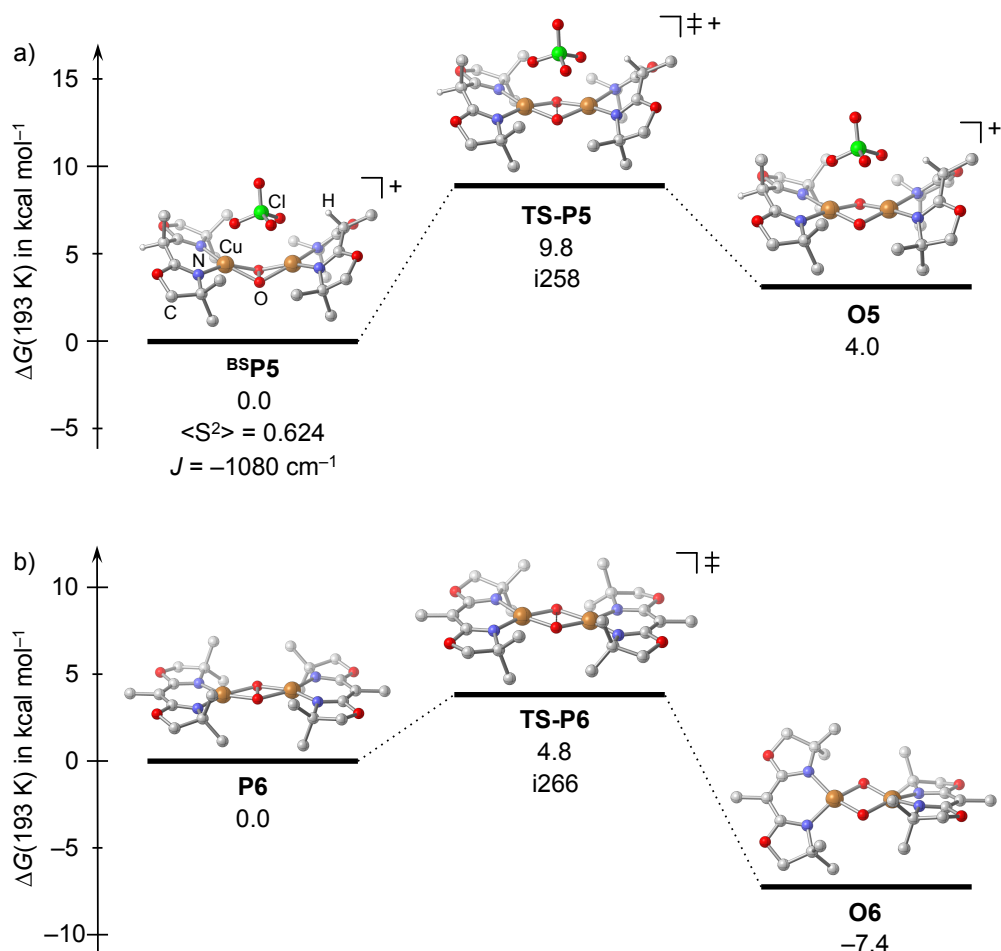


Abbildung 3.10: Berechnete P/O-Isomerisierungen für die dikationischen (a) und neutralen (b) μ - η^2 : η^2 -Peroxo-Komplexe $^{BS}P5$ und $P6$. Freie Gibbs-Energien $\Delta G(193\text{ K})$ in kcal mol^{-1} berechnet auf RI-BLYP-D3/def2-TZVP(SDD)/COSMO(THF)//RI-PBE-D3/def2-TZVP(SDD)/SMD(THF) Niveau. C-H-Bindungen, welche durch die Zugabe von Base nicht deprotoniert werden, sind der Übersichtlichkeit halber nicht dargestellt.

3.3.1 Theoretische Beschreibung der R(O–O)-Bindungslänge und $\tilde{\nu}(\text{O–O})$ -Resonanz-Raman-Streckschwingung im Peroxo-Komplex

Wie im vorangegangenen Abschnitt dargelegt, zeigen Experiment und Theorie gute Übereinstimmung hinsichtlich der UV/vis-Spektren für das dikationische und das neutrale System und hinsichtlich der berechneten P/O-Isomerisierungen bei Deprotonierung des Ligandenrückgrats. Im Hinblick auf die experimentellen Befunde aus Röntgenstrukturanalyse und Resonanz-Raman-Spektroskopie bestehen jedoch substantielle Probleme bei der quantenchemischen Beschreibung des dikationischen μ - η^2 : η^2 -Peroxo-Komplexes **P2**: Die röntgenkristallographisch ermittelte O–O-Bindungslänge von 1.583 Å kann in den Rechnungen nicht reproduziert werden, die Geometrieoptimierung des wie im Kristall von THF koordinierten $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Komplexes **P2** liefert einen erheblich kleineren Wert von $R(\text{O–O}) = 1.453\text{ Å}$ (Abbildung 3.11).**Diese Diskrepanz geht Hand in Hand mit einer nicht zu ver-

**Die experimentell ermittelte Bindungslänge von $R(\text{O–O}) = 1.583\text{ Å}$ ist der größte Wert der kristallographisch je für einen μ - η^2 : η^2 -Peroxo-Komplex berichtet wurde – zum Vergleich sei die O–O-Bindungslänge in Oxy-Hämocyanin von 1.41 Å genannt. Überraschenderweise liegt der $\tilde{\nu}(\text{O–O})$ -Wert jedoch im Rahmen von üblicherweise gefundenen Streckschwingungen. Aus diesem Grund ist es ebenfalls denkbar, dass neben dem P-Isomer ebenfalls ein gewisser

nachlässigenden Abweichung der berechneten $\tilde{\nu}(\text{O}-\text{O})$ -Streckschwingung ($\tilde{\nu} = 863 \text{ cm}^{-1}$) von der experimentell per Resonanz-Raman-Spektroskopie ermittelten Schwingungsfrequenz ($\tilde{\nu} = 740 \text{ cm}^{-1}$). Dieser Befund legt nahe, dass die Ladungsübertragung von den beiden Cu^{II} -Ionen auf den Peroxo-Liganden durch die verwendete RI-PBE-D3/def2-TZVP(SDD)/SMD(THF)-Methodik nicht korrekt wiedergegeben wird.^{††} Ohne Berücksichtigung eines koordinierenden THF-Moleküls (Komplex **P3** in

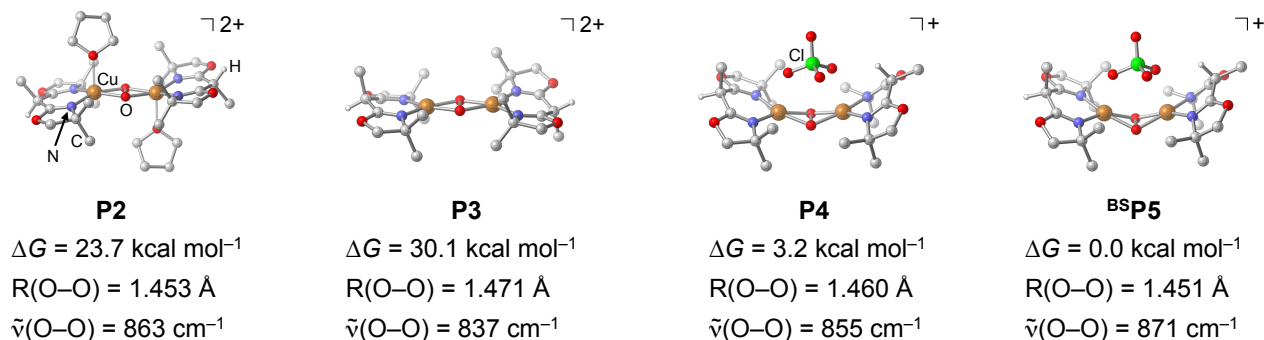


Abbildung 3.11: Berechnete freie Energien, $R(\text{O}-\text{O})$ -Bindungslängen und $\tilde{\nu}(\text{O}-\text{O})$ -Resonanz-Raman-Streckschwingungen für verschiedene Koordinationsschemata des $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxo-Komplexes. Berechnet auf RI-BLYP-D3/def2-TZVP(SDD)/COSMO(THF)//RI-PBE-D3/def2-TZVP(SDD)/SMD(THF) Niveau bei 193 K. C-H-Bindungen, welche durch die Zugabe von Base nicht deprotoniert werden, sind der Übersichtlichkeit halber nicht dargestellt. Experimentelle Werte: $R(\text{O}-\text{O}) = 1.583 \text{ Å}$ und $\tilde{\nu}(\text{O}-\text{O}) = 740 \text{ cm}^{-1}$.

Abbildung 3.11) ergibt sich aus den Geometrieoptimierungen eine leicht aufgeweitete O–O-Bindung (1.471 Å) im Vergleich zu **P2**, was sich folgerichtig in einer leichten Verminderung der $\tilde{\nu}(\text{O}-\text{O})$ -Streckschwingung von 837 cm^{-1} widerspiegelt. Die Koordination eines Perchlorat-Gegenions an den $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kern ist thermodynamisch stark begünstigt, im resultierenden Komplex **P4** wird im Vergleich zum Experiment jedoch ebenfalls eine stark kontrahierte O–O-Bindungslänge von 1.460 Å berechnet ($\tilde{\nu}(\text{O}-\text{O}) = 855 \text{ cm}^{-1}$). Die Verwendung einer *broken-symmetry*-Wellenfunktion^{‡‡} in **BSP5** führt zur kürzesten O–O-Bindungslänge (1.451 Å) und zur größten $\tilde{\nu}(\text{O}-\text{O})$ -Schwingung (871 cm^{-1}) der in Abbildung 3.11 dargestellten Verbindungen. Um zu prüfen ob die Abweichungen vom Experiment bei der theoretischen Beschreibung der $R(\text{O}-\text{O})$ und $\tilde{\nu}(\text{O}-\text{O})$ Werte von der Methode zur Geometrieoptimierung (RI-PBE-D3/def2-TZVP(SDD)/SMD(THF)) abhängt, wurden Geometrieoptimierungen und Frequenzrechnungen mit diversen DFT-Methoden durchgeführt. Variation des Basissatzes, der Dispersionskorrektur und der Beschreibung der Relativität unter Verwendung des PBE-Funktionalen zeigten hierbei, ebenso wie Rechnungen mit verschiedenen gängigen Dichtefunktionalen, jedoch keine signifikante Verbesserung der Ergebnisse.^[263]

Um den Einfluss der berechneten $R(\text{O}-\text{O})$ -Bindungslänge auf die relative Energie und die berechneten $\tilde{\nu}(\text{O}-\text{O})$ -Streckschwingung zu untersuchen, wurde ein Scan entlang der O–O-Bindung für Komplex **P3** durchgeführt (Abbildung 3.12a). Die Ergebnisse belegen ein recht flaches Potential für die schrittweise Auslenkung der O–O-Bindung: Die Elongation der O–O-Bindung vom berech-

Teil von **O**-Komplexen im Kristall vorliegen.^[235]

^{††}Das PBE-Funktional wurde für die Geometrieoptimierungen und Frequenzrechnungen verwendet, da unter Verwendung von BLYP kleine imaginäre Frequenzen erhalten wurden.

^{‡‡}Eine stabile *broken-symmetry*-Wellenfunktion konnte nur für die Struktur mit koordinierendem Gegenion, die eine leichte Abwinkelung des Peroxo-Liganden aufweist (wie für Geometrieoptimierungen von $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Komplexen unter Verwendung von BS-Wellenfunktionen üblich), erhalten werden. Dieser Befund scheint für die Verwendung von GGA-Funktionalen zur theoretischen Beschreibung von $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Komplexen allgemein gültig zu sein.

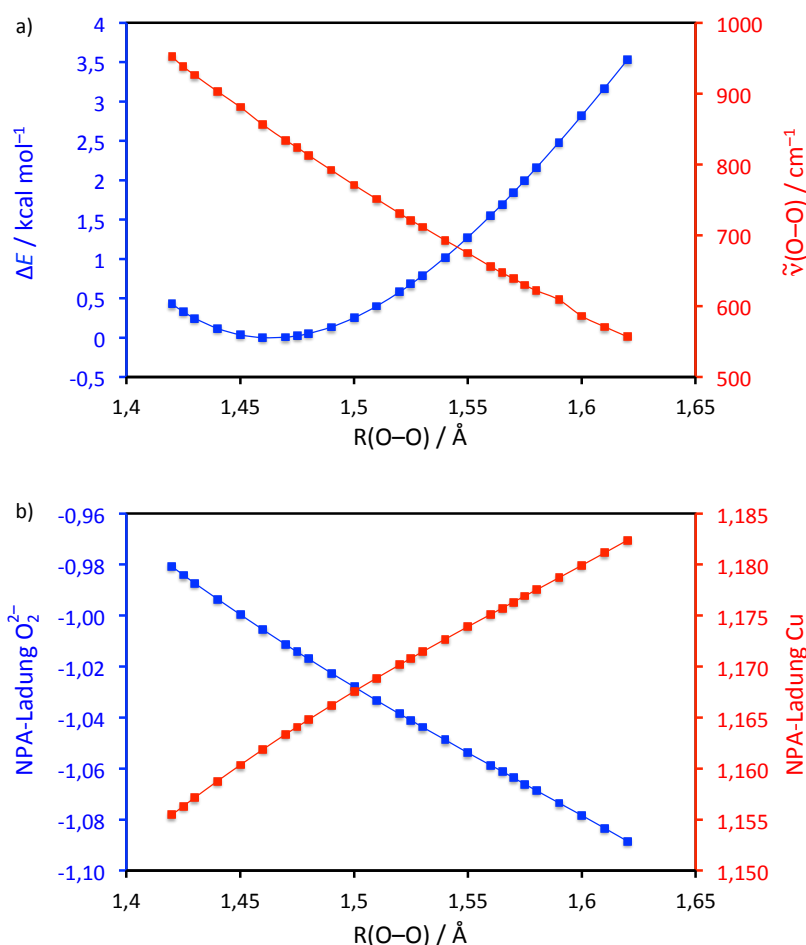


Abbildung 3.12: ΔE und $\tilde{\nu}(\text{O-O})$ -Streckschwingung (a) sowie die Partilladungen des Peroxid-Liganden und der Kupferionen (b) in Abhängigkeit der $R(\text{O-O})$ -Bindungslänge für Komplex **P3** auf RI-BP86/def2-SVP Niveau.

neten Minimum (1.460 \AA) zur kristallographisch bestimmten Bindungslänge von 1.583 \AA geht mit einer Zunahme der relativen Energie von nur 2.2 kcal mol^{-1} einher. Im Bereich von 1.42 \AA – 1.60 \AA wurden in den Rechnungen keine imaginären Frequenzen gefunden, die berechnete symmetrische Streckschwingung des Peroxo-Liganden zeigt interessanterweise eine lineare Abhängigkeit vom gewählten O–O-Abstand. Kleine Änderungen in der berechneten Struktur des $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kerns wirken sich stark auf die berechnete symmetrische Streckschwingung des Peroxo-Liganden aus. Die große Strukturabhängigkeit der O–O-Streckschwingung wird weiterhin von einer substantiellen Ladungsübertragung von den Cu^{II} -Ionen auf den Peroxo-Liganden begleitet: Abbildung 3.12b zeigt die kumulierten NPA-Ladungen des Peroxo-Liganden und der Cu^{II} -Ionen in Abhängigkeit vom gewählten $R(\text{O-O})$ -Abstand. Die schrittweise Verlängerung der O–O-Bindung führt zu einem zunehmenden Ladungstransfer von den Cu^{II} -Ionen auf den Peroxo-Liganden. Der lineare Verlauf der beiden in Abbildung 3.12b dargestellten Graphen zeigt, dass die NPA-Ladungen direkt mit der berechneten $\tilde{\nu}(\text{O-O})$ -Streckschwingung korreliert.^[231] Somit lässt sich abschließend festhalten, dass der Fehler bei der Vorhersage der $R(\text{O-O})$ -Bindungslänge und der $\tilde{\nu}(\text{O-O})$ -Streckschwingung im dikationischen $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxo-Komplex offensichtlich auf eine fehlerhafte Beschreibung des Ladungstrfers von den Cu^{II} -Ionen auf den Peroxo-Liganden zurückgeht.

3.4 Selektive Hydroxylierung von aliphatischen C–H-Bindungen in Steroiden

Die Nachahmung der hohen Selektivitäten der enzymatischen Hydroxylierung von C–H-Bindungen organischer Substrate in synthetischen Modellsystemen ist das Hauptziel der bioanorganischen Chemie von $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Komplexen. Während zahlreiche synthetische Ansätze für die stöchiometrische Hydroxylierung von aromatischen C–H-Bindungen^[177–198] bekannt sind, beschränken sich Beispiele zur aliphatischen Hydroxylierung zumeist auf die Aktivierung benzyllischer C–H-Bindungen.^[199–211] Diese Präferenz wird insbesondere anhand der von Réglier beschriebenen Reaktion in Abbildung 3.13 deutlich, in welcher vorrangig die präaktivierte benzyllische C–H-Bindung hydroxyliert wird, während die Hydroxylierung nicht-aktivierter C–H-Bindungen nur als Nebenreaktion auftritt.^[203]

Vor diesem Hintergrund stellt die von Schönecker in 2003 beschriebene regio- und stereoselektive Hydroxylierung der C12–H $_{\beta}$ -Bindung in einem Steroid^[264] eine bemerkenswerte Ausnahme dar, da hier zum ersten Mal selektiv eine nicht-aktivierte aliphatische C–H-Bindung hydroxyliert wurde (Abbildung 3.14).^[264–267] Zudem bietet die Schönecker Reaktion den einzigen synthetischen Zugang zur selektiven Funktionalisierung der sterisch abgeschirmten C12–H $_{\beta}$ Position in einem Steroidgerüst. Aus diesem Grund ist diese Reaktion mittlerweile fester Bestandteil diverser Steroidsyntheserouten,^[268–271] womit sie das bislang einzige Beispiel für die erfolgreiche Umsetzung von Konzepten der bioanorganischen $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Chemie in der präparativen Synthese darstellt. Abbildung 3.14 verdeutlicht die Strategie: Zunächst wird die Carbonylgruppe des Steroids **A** durch die Zugabe von $\text{Py}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ in einer Kondensationsreaktion zu Schiff-Base **B** umgewandelt. Dieses Vorgehen modifiziert das externe Steroid-Substrat in eleganter Weise in einen bidentaten Liganden zur Komplexbildung mit Cu-Ionen. Nach der Zugabe von $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ werden zwei Äquivalente eines Benzoin/ $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ Gemisches zur Reduktion von Cu^{II} zu Cu^{I} verwendet. Unter Einleitung von Sauerstoff wird dann bei Raumtemperatur selektiv die C12–H $_{\beta}$ Position des Steroids hydroxyliert. Schließlich wird die ursprüngliche Carbonylfunktion durch wässrige Aufarbeitung in der Gegenwart von Ammoniak reinstalled. Für die gezeigte Syntheseroute ergibt sich eine maximale theoretische Ausbeute von 50 %, da nur einer der beiden Liganden hydroxyliert werden kann. Die Reaktionsbedingungen von Schönecker (Reaktion bei Raumtemperatur über 72 h, Reduktion der Cu^{II} - zu Cu^{I} -Ionen durch ein Benzoin/ $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ Gemisch) wurden durch die Arbeitsgruppe von Baran optimiert, was in einer leichten Variation des Schiff-Reagenzes und des Lösemittels, der Verwendung von Dinatrium-Ascorbat als Reduktionsmittel und einer Reaktion bei 50 °C für 1.5 h resultiert.^[270,272] Da in der von Baran beschriebenen Synthese das Reduktionsmittel im Überschuss verwendet wurde und somit die Cu^{II} -Ionen nach der Hydroxylierung des Liganden wieder zu Cu^{I}

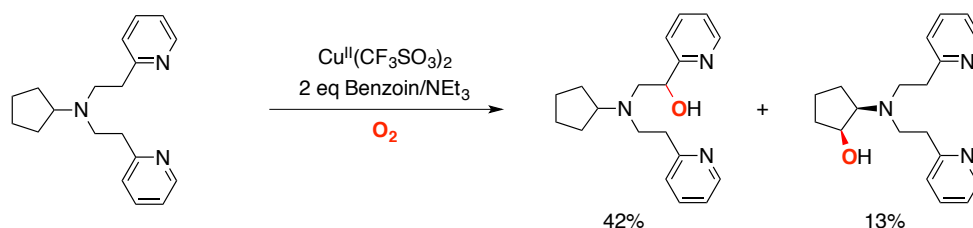


Abbildung 3.13: Hydroxylierung von benzyllischen und aliphatischen C–H-Bindungen von Réglier.^[203]

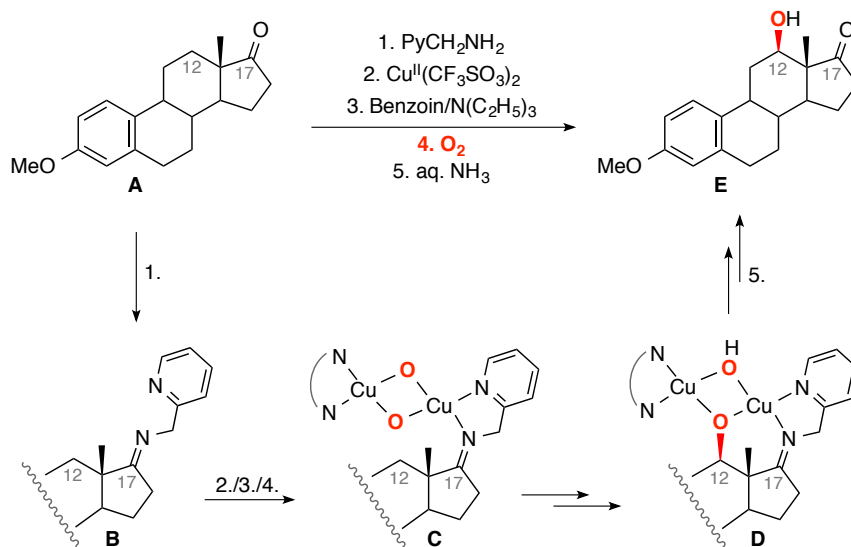


Abbildung 3.14: Regio- und stereoselektive C12-Hydroxylierung in einem Steroidgerüst nach Schönecker.^[264]

reduziert werden können, wurde die Ausbeute der Reaktion auf 100 % erhöht.

Zur Untersuchung des Reaktionsmechanismus mit DFT-Methoden, wurde ein kleineres Modellsystem entworfen (siehe Abbildung 3.15). Im verwendeten Modellsystem wird ein reaktiver und ein passiver Ligand verwendet, da pro $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Komplex (**C** in Abbildung 3.14) nur einer der beiden Steroid-Liganden hydroxyliert wird. Im passiven Liganden **L²** wurde das Steroidgerüst entfernt, der reaktive Ligand **L¹** trägt weiterhin die Ringe C und D des Steroidgerüsts, wodurch die sterischen Eigenschaften des experimentell verwendeten Liganden **L** erhalten bleiben. Anhand dieses molekularen Modells wurden drei konkurrierende Reaktionspfade zur Hydroxylierung der im $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Komplex sterisch zugänglichen C–H_β, C–H_α und C–H_m Bindungen des reaktiven Liganden **L¹** untersucht. Alle Intermediate und Übergangsstrukturen wurden hierbei als Kontaktionenpaar mit einem Triflat-Anion berechnet.

Die mechanistische Untersuchung der Hydroxylierung im Modellsystem geht, wie viele verwandte Studien, vom *side-on* verbrückten μ - η^2 : η^2 -Peroxo-Komplex **45β** aus. Der O–O-Bindungsbruch via **TS-45β** ist mit einer kleinen Barriere von $\Delta^\ddagger G = 3.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ verbunden und resultiert im energetisch bevorzugten Bis- μ -oxo-Komplex **46β**. Insgesamt wurden drei verschiedene Bis- μ -oxo Konformere lokalisiert, welche durch Rotation des Steroid-Liganden barriereelos ineinander überführ-

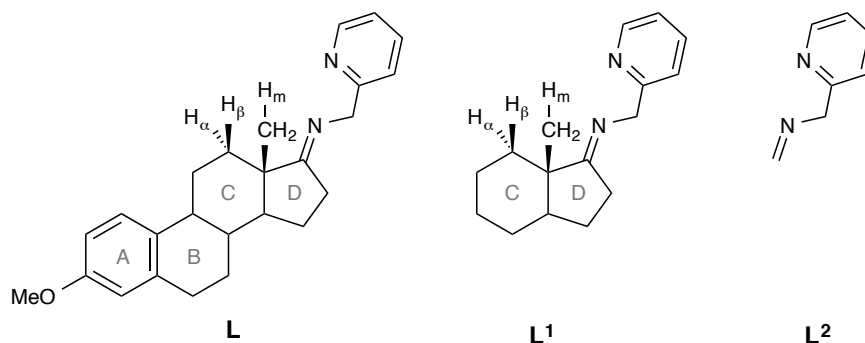


Abbildung 3.15: Modellsystem zur theoretischen Beschreibung von Schöneckers Hydroxylierung; **L¹** = reaktiver Ligand, **L²** = passiver Ligand.

bar sind. In allen Komplexen **46m**, **46 α** und **46 β** ist die jeweils zu hydroxylierende C–H-Bindung in Richtung des reaktiven $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kerns ausgerichtet. Der geschwindigkeitsbestimmende C–H-Bindungsbruch findet in allen untersuchten Fällen konzertiert mit der C–OH-Bindungsknüpfung statt, sodass keine weiteren Intermediate im Verlauf der Hydroxylierung auftreten.^[273] Für die Hydroxylierung der Methylgruppe wurde eine effektive Aktivierungsbarriere von $17.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ berechnet. Die Aktivierung der C–H $_{\alpha}$ -Bindung in Pfad α ist mit einer berechneten Barriere von $\Delta^\ddagger G_{\text{eff}} = 18.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ kinetisch ähnlich anspruchsvoll. Die geringste Barriere ($\Delta^\ddagger G_{\text{eff}} = 12.0 \text{ kcal mol}^{-1}$) wurde, in Übereinstimmung mit der experimentell beobachteten Selektivität, für Pfad β gefunden. Somit ist die Hydroxylierung der C12–H $_{\beta}$ Bindung sowohl kinetisch als auch thermodynamisch im Vergleich zu den konkurrierenden Reaktionskanälen bevorzugt. NBO-Analysen für die vorgelagerten Bis- μ -oxo-Komplexe **46m**, **46 α** und **46 β** ergeben jeweils signifikante Donor/Akzeptor-Wechselwirkungen (Abbildung 3.17 zeigt diese Wechselwirkungen exemplarisch für **46 β**) welche zu einer Präaktivierung der zu hydroxylierenden C–H-Bindungen führen: a) Donierung von Elektronendichte des freien Elektronenpaares des Oxo-Liganden in das antibindende Orbital der C–H-Bindung, b) Donierung von Elektronendichte aus einem besetzten $\sigma(\text{Cu–O})$ -Orbital in das $\sigma^*(\text{C–H})$ -Orbital und c) Rückbindung vom besetzten $\sigma(\text{C–H})$ Orbital in das unbesetzte $\sigma^*(\text{Cu–O})$ -Orbital. In Übereinstimmung mit dem kurzen $\text{O}\cdots\text{H}_{\beta}$ -Abstand von 1.888 \AA in Komplex **46 β** wurde eine Donor/Akzeptor-Wechselwirkung von $-6.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ gefunden. Die entsprechenden Werte für Komplex **46m** ($\text{O}\cdots\text{H}_m = 2.220 \text{ \AA}$, $\Delta E_{\text{orb}} = -1.9 \text{ kcal mol}^{-1}$) und Komplex **46 α** ($\text{O}\cdots\text{H}_{\alpha} = 2.436 \text{ \AA}$, $\Delta E_{\text{orb}} = -0.6 \text{ kcal mol}^{-1}$) zeigen, dass das Ausmaß der C–H-Präaktivierung vom interatomeren Abstand des reaktiven $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kerns von der zu hydroxylierenden C–H-Bindung abhängt und nur für kurze $\text{O}\cdots\text{H}$ -Abstände effizient ist.

Das vorgestellte mechanistische Szenario ist zwar in Übereinstimmung mit der experimentell beobachteten Selektivität der Hydroxylierung der C–H $_{\beta}$ -Bindung, allerdings steht die berechnete effektive Aktivierungsbarriere von $\Delta^\ddagger G_{\text{eff}} = 12.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ scheinbar im Widerspruch zu den von Schönecker^[264] (72 h bei Raumtemperatur) und Baran^[270] (1.5 h bei $50 \text{ }^\circ\text{C}$) berichteten langen Reaktionszeiten. Aus diesem Grund wurde in weiteren Rechnungen untersucht, inwiefern das Auftreten stabiler Intermediate, die mit der Bis- μ -oxo-Spezies in einem vorgelagerten Gleichgewicht stehen, zu höheren effektiven Barrieren führen können. Abbildung 3.18 zeigt die Bildung des Chelat-Komplexes $[\text{CuL}^1\text{L}^2]^+$, der tatsächlich signifikant stabiler als der Bis- μ -oxo-Komplex **46 β** ist.^[195] Mit Bezug auf dieses vorgelagerte Minimum erhöht sich die effektive Barriere für den O–O-Bindungsbruch auf $\Delta_{\text{R}}G = -25.0 \text{ kcal mol}^{-1}$, ein Wert der in guter Übereinstimmung mit einer langsamen Reaktion bei Raumtemperatur wäre. Allerdings ist unter den experimentellen Bedingungen (eingesetzt wird ein Verhältnis von Cu-Ionen zu Steroid-Liganden von 1:1) die Ausbildung eines solchen Chelat-Komplexes nicht möglich. Alternative stabile Intermediate wurden nicht gefunden.^[274]

Des Weiteren wurde, in Anlehnung an den von Baran vorgeschlagenen Mechanismus, die Barriere für die Hydroxylierung ausgehend von einem von NMe_3 koordinierten Bis- μ -oxo-Komplex **51** untersucht (Abbildung 3.19).^[270] Der Austausch der Liganden durch NMe_3 erfolgt in einer leicht endergonen Reaktion, für die Hydroxylierung der C12–H $_{\beta}$ -Bindung durch Übergangszustand **TS-51 β** wurde eine effektive Aktivierungsbarriere von $\Delta^\ddagger G_{\text{eff}} = 12.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ berechnet. Somit stellt auch der gezeigte Ligandenaustausch keine Möglichkeit dar, eine höhere Aktivierungsbarriere für die Steroidfunktionalisierung von Schönecker zu finden.

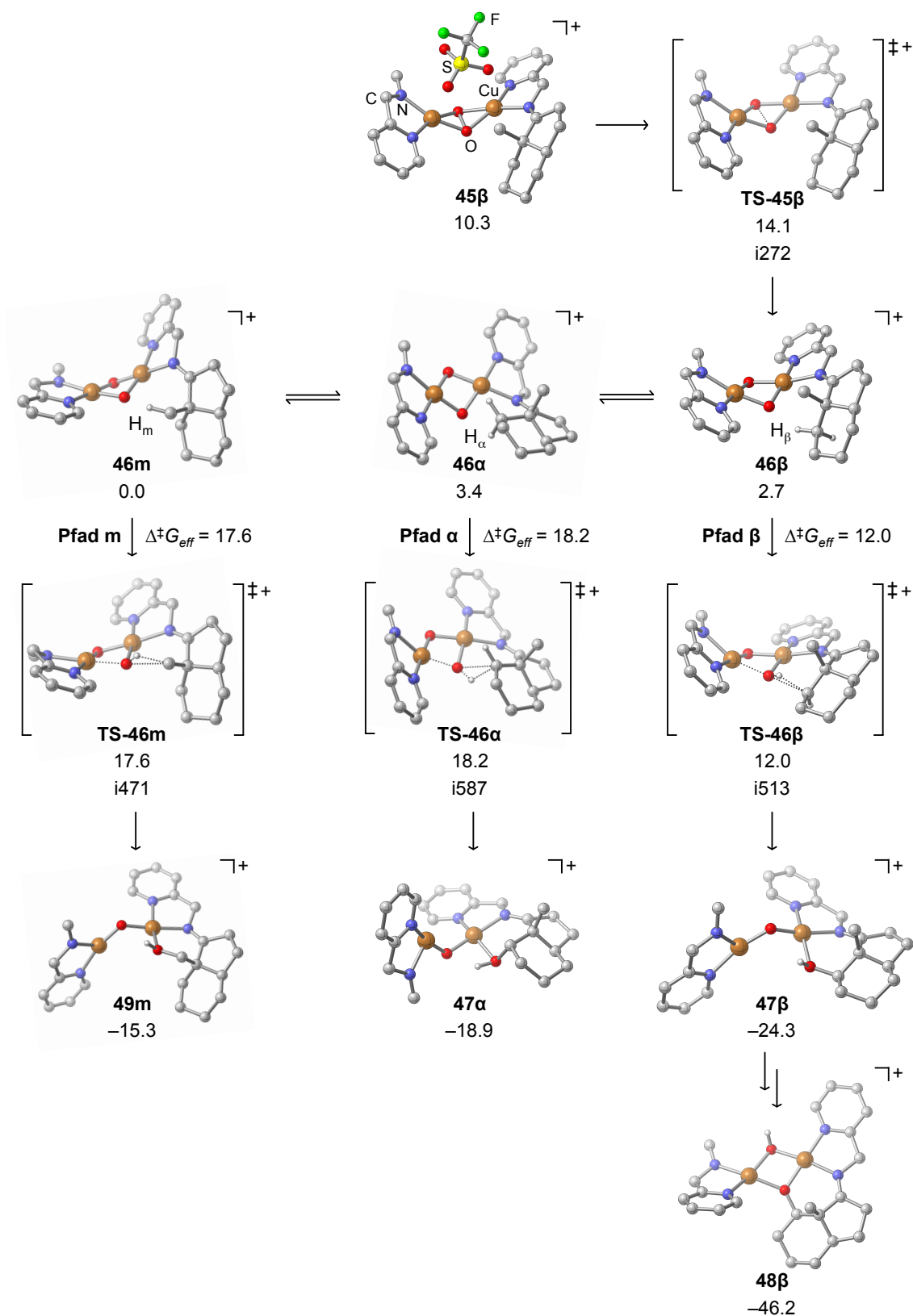


Abbildung 3.16: Berechnete Reaktionspfade zur Hydroxylierung von C–H $_{\alpha}$, C–H $_{\beta}$ und C–H $_m$ Bindungen in Steroid-Liganden. Freie Gibbs-Energien $\Delta G(298\text{ K})$ in kcal mol $^{-1}$ berechnet auf RI-BLYP-D3/def2-TZVP(SDD)/COSMO(THF)//RI-BLYP-D2/def2-TZVP(SDD) Niveau. An den Reaktionen unbeteiligte C–H-Bindungen sind zur besseren Übersichtlichkeit ausgeblendet, das koordinierende Triflat-Anion ist exemplarisch nur für Komplex **45 β** gezeigt.

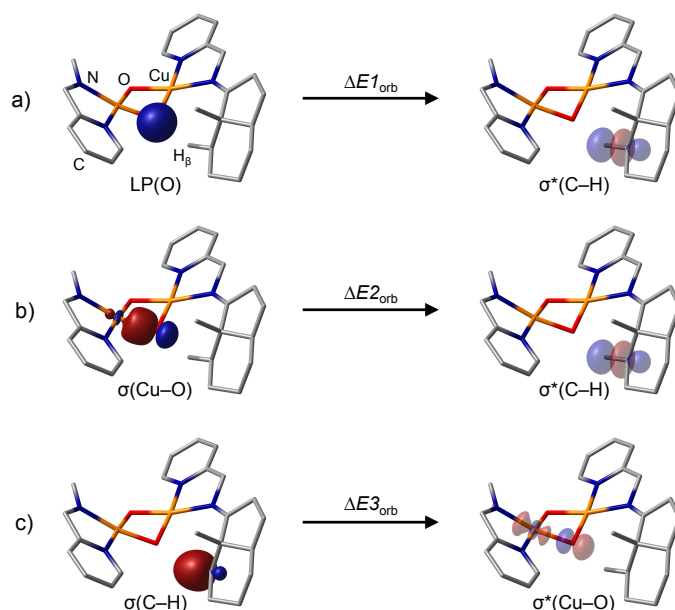


Abbildung 3.17: Exemplarische Darstellung der Donor/Akzeptor-Wechselwirkungen für Komplex **46β**. C–H-Bindungen sind, mit Ausnahme der C12–H $_{\beta}$ -Bindung, zur besseren Übersichtlichkeit nicht dargestellt.

Interessanterweise finden sich in der ersten Publikation zur Hydroxylierung einer benzylichen C–H-Bindung von Itoh Hinweise darauf, dass die Reduktion von Cu^{II} zu Cu^{I} durch ein Gemisch aus Benzoin und $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellt. Diese Schlussfolgerung wurde durch die Verwendung von Hydrochinon, einem stärkeren Reduktionsmittel als Benzoin, getroffen, da eine kürzere Reaktionszeit als durch die Verwendung eines Benzoin/ $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ Gemisches resultiert. Dieser Befund zeigt, dass für eine realitätsgetreue Modellierung des Reaktionsgeschehens ebenfalls die Koordination der Cu^{II} -Ionen an die Steroid-Liganden, die Reduktion zu Cu^{I} und die Bindung von Sauerstoff quantenchemisch beschrieben werden müssten. Derartig detaillierte quantenchemische Studien überschreiten jedoch den Rahmen der Untersuchungen deutlich, insbesondere da keinerlei weiteren experimentellen Befunde zur Natur der reaktiven Intermediate vorliegen.

Neben der von Itoh postulierten geschwindigkeitsbestimmenden Reduktion von Cu^{II} zu Cu^{I} besteht des Weiteren die Möglichkeit eines mononuklearen Reaktionsmechanismus, wie jüngst durch die Arbeitsgruppen Garcia-Bosch und Baran vorgeschlagen.^[275] In dieser Publikation wurde die Hy-

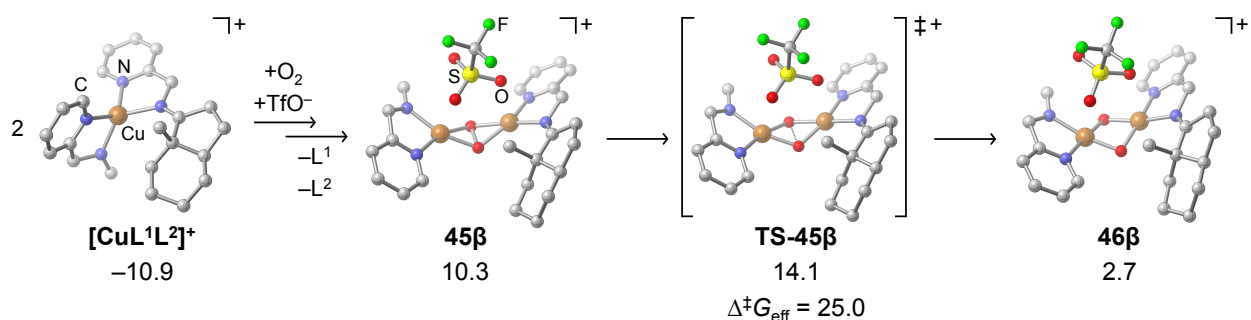


Abbildung 3.18: Bildung des Chelats $[\text{CuL}^1\text{L}^2]^+$. Freie Gibbs-Energien $\Delta G(298\text{ K})$ in kcal mol $^{-1}$ berechnet auf RI-BLYP-D3/def2-TZVP(SDD)/COSMO(THF)//RI-BLYP-D2/def2-TZVP(SDD) Niveau. C–H-Bindungen sind zur besseren Übersichtlichkeit nicht gezeigt.

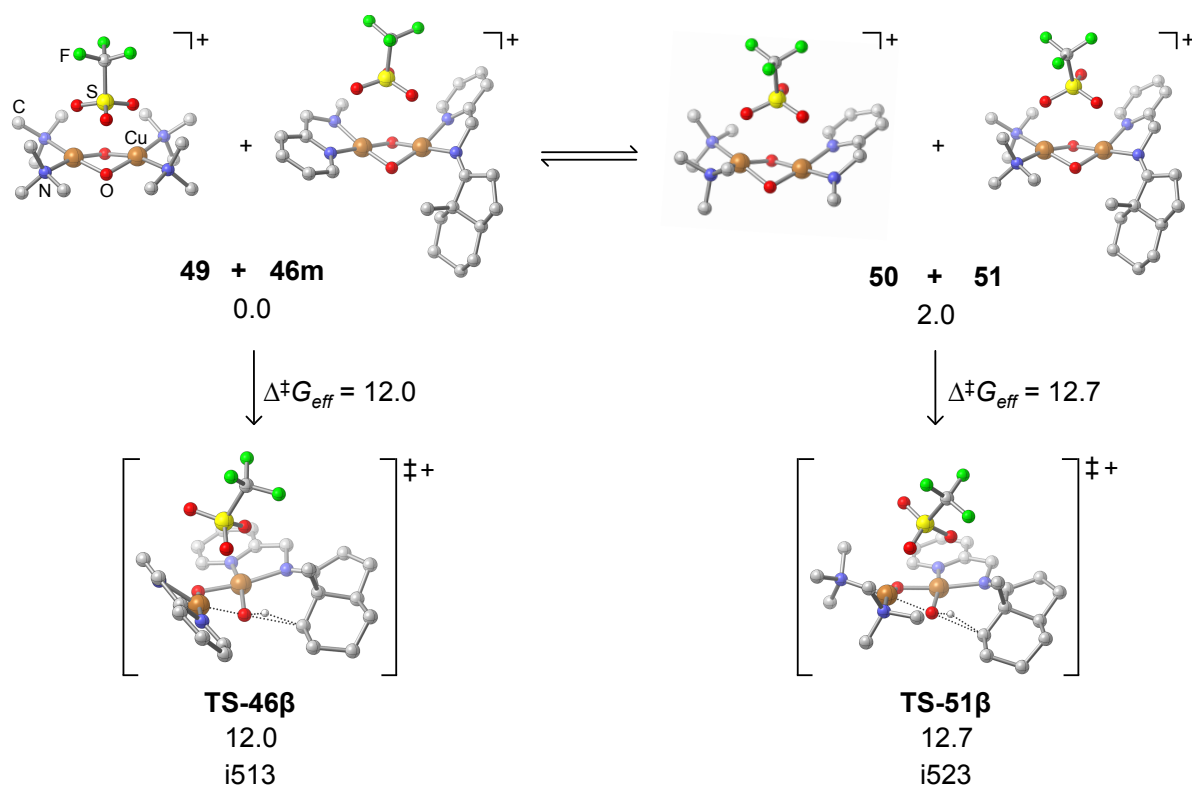


Abbildung 3.19: Ligandenaustausch der Steroid-Liganden mit NMe₃ und alternativer Hydroxylierungspfad. Freie Gibbs-Energien $\Delta G(298\text{ K})$ in kcal mol⁻¹ berechnet auf RI-BLYP-D3/def2-TZVP(SDD)/COSMO(THF)//RI-BLYP-D2/def2-TZVP(SDD) Niveau. An den Reaktionen unbeteiligte C–H-Bindungen sind zur besseren Übersichtlichkeit nicht gezeigt.

droxylierung des Steroid-Liganden durch die Verwendung von Cu^{II}(NO₃)₂ · 3 H₂O Salz und H₂O₂ als Oxidationsmittel durchgeführt. Durch diese Veränderungen des synthetischen Protokolls konnte die Oxidation der unaktivierten C12–H _{β} -Bindung mit einer hohen Ausbeute von 99 % in einer moderaten Reaktionszeit von 90 min erreicht werden. Gestützt durch die EPR- und UV/vis-spektroskopische Charakterisierung von reaktiven Intermediaten und kinetischen Untersuchungen wurde für die Hydroxylierung der C12–H _{β} -Bindung der in Abbildung 3.20 gezeigte mononukleare Reaktionsmechanismus postuliert.^[275] Die Struktur und Reaktivität von mononuklearen Kupfer-Sauerstoff-Verbindungen wurde bereits in einigen Forschungsarbeiten untersucht.^[168,276–278] Die folgenden Intermediate wurden für die intramolekulare Oxidation von C–H-Bindungen postuliert: LCu^{II}(O₂⁻),^[279–281] LCu^{II}(OOH),^[282,283] LCu^{II}(O \cdot)^[284,285] und LCu^{III}(OH).^[286,287]

Wie in Abbildung 3.20 gezeigt, wird zunächst die Ketofunktion des Steroidgerüsts durch eine Reaktion mit PyCH₂NH₂ in einer Schiff-Reaktion zum bidentaten Diimin-Liganden umgewandelt. Die Bindung der Cu^{II}-Ionen resultiert vermutlich in einem dreifach koordinierten Kupfer-Komplex in welchem die freie Koordinationsstelle vom Solvens THF besetzt wird. Die Reaktion mit H₂O₂ führt zu einem Hydroperoxo-Komplex.^{§§} Garcia-Bosch und Baran postulieren für den folgenden Reaktionsschritt eine homolytische Spaltung der O–O-Bindung, was in der Bildung eines Hydroxyl-Radikals und eines Kupferoxo-Komplexes resultiert. Nach dem formulierten Reaktionsmechanismus abstrahiert das OH \cdot -Radikal in einem stereoselektiven Reaktionsschritt das H _{β} -Atom, wodurch Was-

^{§§}Die Bildung eines reaktiven Cu–OOH-Intermediats wird ebenfalls für die Umsetzung von Cu^I-Salzen mit O₂ durch Bildung eines mononuklearen Cu^{II}–OO⁻-Komplexes und anschließender Oxidation des Solvens postuliert.

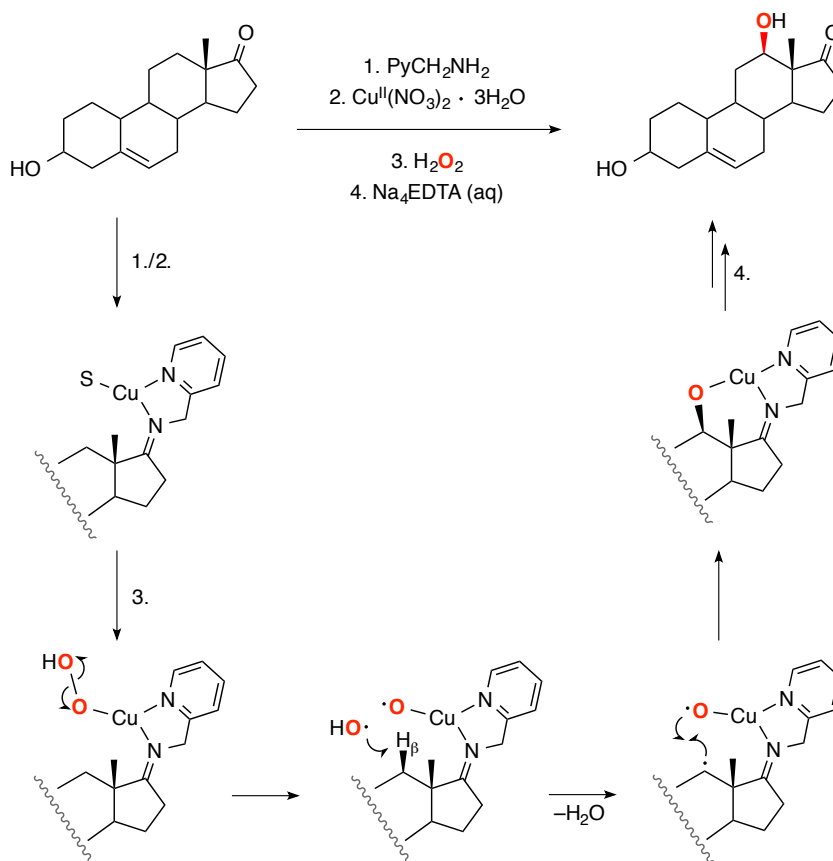


Abbildung 3.20: Postulierter mononuklearer Reaktionspfad zur Oxidation der C12- H_β -Bindung nach Garcia-Bosch und Baran.^[275]

ser entsteht.^{¶¶} Die Rekombination des kohlenstoffzentrierten Radikals mit dem Kupfer-oxo-Komplex führt zur Oxidation der C12-Position. Durch die Aufarbeitung mit wässriger Na_4EDTA -Lösung wird das Substrat hydrolysiert, was im hydroxylierten Steroid-Gerüst resultiert.

Abschließend kann festgehalten werden, dass die von Schönecker entwickelte regio- und stereoselektive Oxidation der C12- H_β -Bindung ein bemerkenswertes Beispiel für die kupfervermittelte Hydroxylierung von nicht-aktivierten aliphatischen C-H-Bindungen darstellt, welches sich als fester Bestandteil in Steroidsyntheserouten etabliert hat. Das in diesem Abschnitt durch quantenchemische Rechnungen entwickelte mechanistische Szenario legt nahe, dass ein reaktives Bis- μ -oxo-Intermediat für die Hydroxylierung der C12- H_β -Bindung verantwortlich ist. Die berechnete effektive Barriere steht jedoch scheinbar im Widerspruch mit der beobachteten langen Reaktionszeit. Aus experimenteller Sicht fehlen jedoch jegliche Hinweise auf die kinetischen Einzelheiten der Reaktion und die Charakterisierung von reaktiven Intermediaten. Daher scheint die quantenchemische Modellierung einer Vielzahl von Cu^{II} -Verbindungen nicht sinnvoll. In der aktuellen Arbeit von Garcia-Bosch und Baran wurde ein mononuklearer Reaktionspfad postuliert; eine quantenchemische Beschreibung eines solchen Reaktionsmechanismus steht noch aus. Im folgenden Abschnitt wird das von Schönecker entwickelte synthetische Konzept zur Hydroxylierung weiterer nicht-aktivierter C-H-Bindungen genutzt, wobei experimentelle Hinweise auf das Auftreten von $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Komplexen gefunden wurden.

^{¶¶}Der Grund für die stereoselektive Abstraktion des C12- H_β -Wasserstoffatoms wird von Garcia-Bosch und Baran nicht näher diskutiert und stellt einen fragwürdigen Reaktionsschritt dar.

3.5 Selektive Hydroxylierung von aliphatischen C–H-Bindungen in Diamantoiden

Die im vorangegangenen Abschnitt vorgestellten Ergebnisse belgen eine klare kinetische und thermodynamische Präferenz für die Hydroxylierung der C12–H β -Bindung und gestatten eine mechanistische Rationalisierung der experimentellen Befunde. Für die von Schönecker entwickelte Hydroxylierung eines Steroid-Liganden wurde durch quantenchemische Rechnungen ein Bis- μ -oxo-Komplex als reaktives Intermediat vorgeschlagen.^[274] Jedoch fehlen in der initialen Arbeit von Schönecker^[264] jegliche Hinweise auf das Auftreten zweikerniger [Cu₂O₂]²⁺-Komplexe; die mögliche Rolle mononuklearer Reaktionspfade wurde von Garcia-Bosch und Baran diskutiert.^[275] In Kooperation mit der Arbeitsgruppe Schindler (Universität Gießen) wurde die Hydroxylierung von aliphatischen C–H-Bindungen in drei verschiedenen Substraten untersucht (Abbildung 3.21).^[288] Hierbei wurde die generelle Anwendbarkeit des von Schönecker entwickelten synthetischen Konzepts, die Überführung einer Carbonylfunktion in einen N-Donor-Liganden durch Reaktion mit einem primären Amin, für die Hydroxylierung nicht-aktivierter C–H-Bindungen gezeigt. Bei der Umsetzung von Trimethylacetaldehyd erfolgt die Hydroxylierung an einer der drei Methylgruppen mit 50 % Ausbeute (Abbildung 3.21). Im Falle von Adamantan wird die Alkoholgruppe am sekundären C-Atom eingeführt. Diese Selektivität der Hydroxylierung ist bemerkenswert, da gewöhnlicherweise nur die reaktiveren tertiären Kohlenstoffpositionen von Adamantan in radikalischen oder intermolekularen elektrophilen Reaktionen funktionalisierbar sind.^[289] Das Produkt der Umsetzung von Diamantan gemäß der Synthesevorschrift führt zur selektiven Hydroxylierung einer tertiären C–H-Bindung.

Abbildung 3.22 verdeutlicht die einzelnen Syntheseschritte am Beispiel der Hydroxylierung von Trimethylacetaldehyd. Analog zu Schöneckers Konzept wird die Aldehydgruppe des Substrats zunächst mit NH₂(C₂H₄)NEt₂ unter Abspaltung von Wasser zu Schiff-Base **53** umgesetzt, die nun

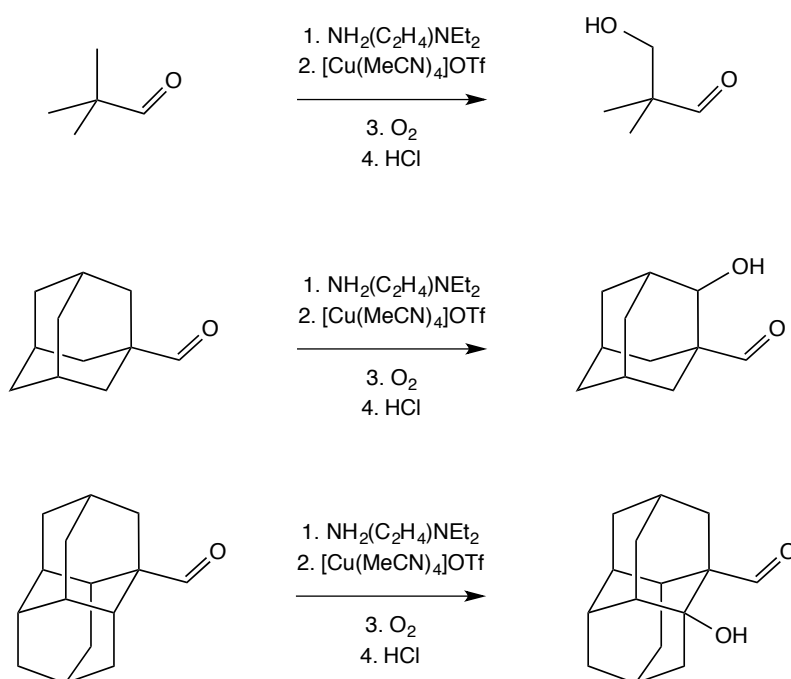


Abbildung 3.21: Aliphatische Hydroxylierung von Trimethylacetaldehyd, Adamantan und Diamantan.

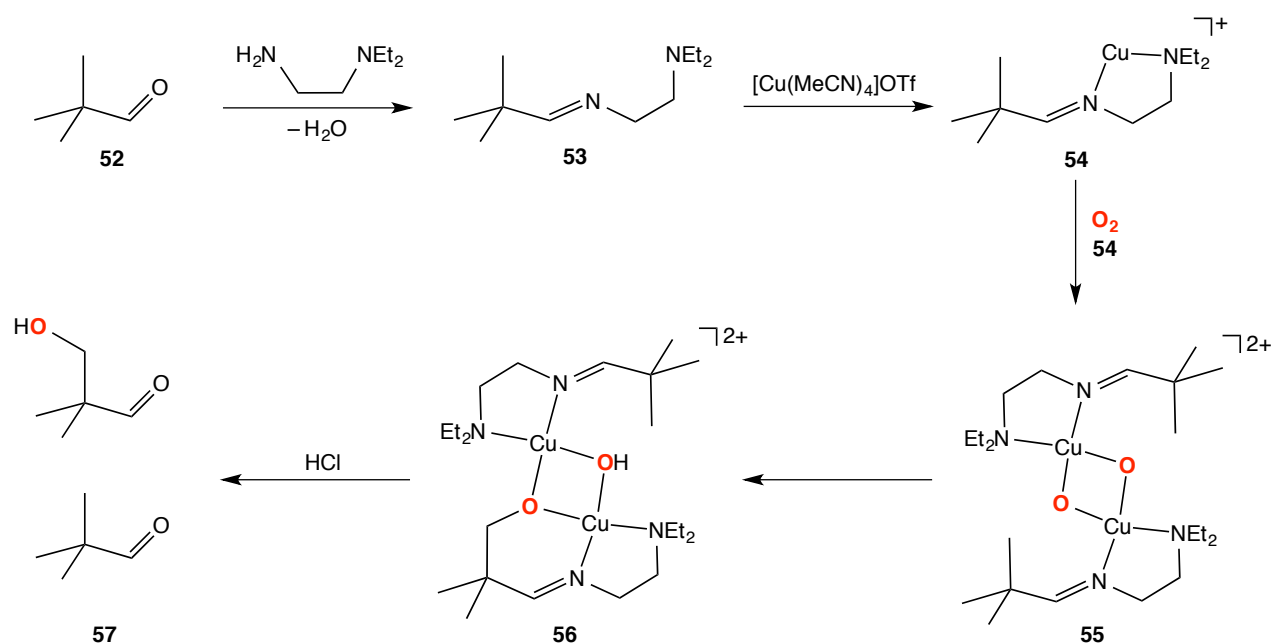


Abbildung 3.22: Detaillierte Darstellung der Syntheseroute für Trimethylacetaldehyd.

als bidentater N-Donor-Ligand für die Koordination von Kupferionen zur Verfügung steht. Zugabe von $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{OTf}$ führt zur Bildung von Cu^{I} -Komplex **54** und Einleiten von O_2 führt zur Bildung eines Bis- μ -oxo-Intermediats **55**, welches durch UV/vis-Spektroskopie charakterisiert werden konnte (Abbildung 3.23). In *stopped-flow*-Experimenten bei tiefen Temperaturen wurde die Bildung des Bis- μ -oxo-Komplexes **55** aus **54** und O_2 verfolgt. Die kinetische Auswertung der zeitaufgelösten UV/vis-Spektren ergab hierfür eine kleine Barriere von lediglich $\Delta^\ddagger H = 5 \text{ kcal mol}^{-1}$, ohne dass Hinweise auf die vorgelagerte Bildung eines stabilen $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxo-Komplexes gefunden wurden. Nach der Hydroxylierung entsteht das Intermediat **56** und durch saure (wässrige) Aufarbeitung wird die ursprüngliche Aldehydfunktion des Substrats wieder hergestellt.

Die mechanistischen Details der Hydroxylierung von Trimethylacetaldehyd, Adamantan und Diamantan wurden mit Hilfe von DFT-Rechnungen untersucht. Da unter den experimentell gewählten Reaktionsbedingungen nur einer der beiden N-Donor-Liganden hydroxyliert wird liegt die theoretische maximalen Ausbeute bei 50 %.^{***} Aus diesem Grund wurde – wie in solchen Untersuchungen üblich – anstelle der vollständigen Schiff-Base das entsprechende Methylenimin als kleineres molekulares Modell für den inaktiven Liganden verwendet. Zur Reduktion der konformativen Freiheitsgrade wurde in den reaktiven Liganden die NEt_2 -Gruppen der Schiff-Base durch NMe_2 ersetzt. Basierend auf den Ergebnissen der Kalibrierung von DFT-Methoden zur Beschreibung von $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Komplexen (Abschnitt 3.2), wurden für die mechanistischen DFT Untersuchungen geschlossenschalige Singulett-Wellenfunktionen verwendet.^[274]

Abbildung 3.25 zeigt die berechneten Reaktionspfade zur Hydroxylierung von a) Trimethylacetaldehyd, b) Adamantan und c) Diamantan. Ausgehend vom $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxo-Komplex **58** erfolgt der O–O-Bindungsbruch des Trimethylacetaldehyd-Systems mit einer kleinen Barriere von $\Delta^\ddagger G = 3.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ (Abbildung 3.25a). In Übereinstimmung mit dem Experiment ist der resultierende Bis- μ -oxo-Komplex **59** $9.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ stabiler als **58**. Die Hydroxylierung der Methylgruppe erfolgt in

^{***}Die Erhöhung der Ausbeute durch die Verwendung des Reduktionsmittels Dinatrium-Ascorbat im Überschuss^[270,275] wurde in der hier beschriebenen Arbeit nicht näher untersucht.

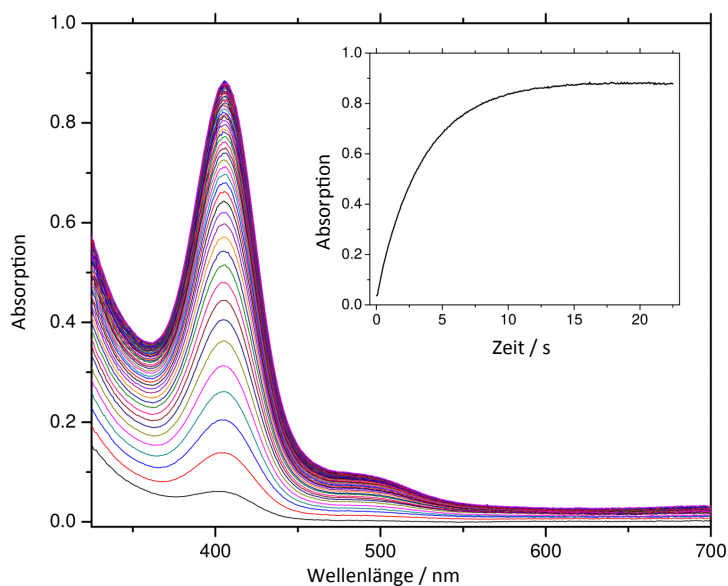


Abbildung 3.23: Zeitaufgelöste UV/vis-Spektren der Reaktion von Komplex **54** ($2 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) mit O_2 ($5.1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) in Aceton bei $-90.4 \text{ }^\circ\text{C}$ über einen Zeitraum von 22.4 s. Der Einschub zeigt die Entwicklung der Absorptionsbande bei 405 nm, die typische Signatur eines Bis- μ -oxo-Komplexes.

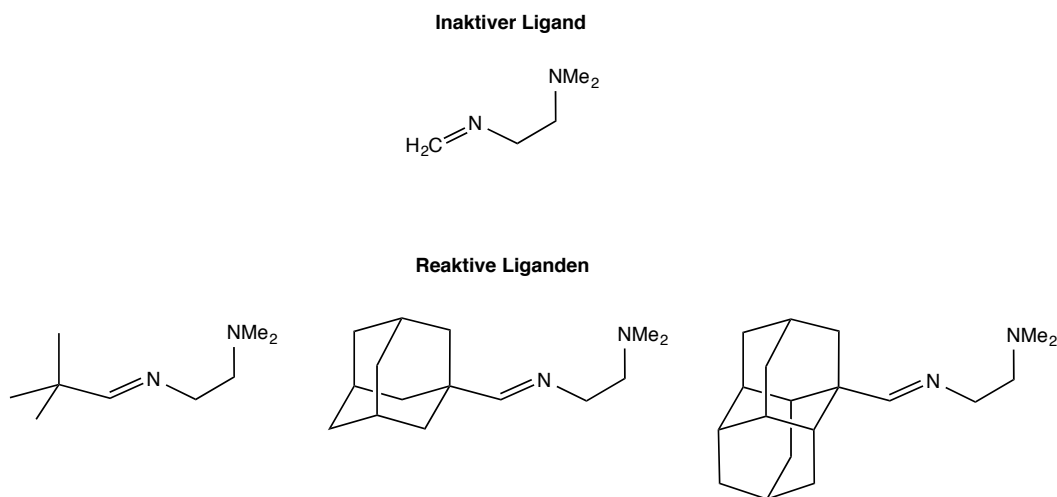


Abbildung 3.24: Verwendete Liganden in den Modellsystemen zur quantenchemischen Beschreibung der Hydroxylierungspfade.

stark exergoner Reaktion über **TS-59** mit einer berechneten Barriere von $\Delta^\ddagger G = 19.1 \text{ kcal mol}^{-1}$. Die Bildung des Endprodukts der Hydroxylierung ist thermodynamisch stark begünstigt, die berechnete freie Reaktionsenergie der Gesamtreaktion beträgt $\Delta_{\text{R}} G = -46.7 \text{ kcal mol}^{-1}$.

Im Falle des Adamantan-Systems ergibt sich ein ähnliches mechanistisches Szenario (Abbildung 3.25b). Für die Spaltung der O–O-Bindung in $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxo-Komplex **62** wurde eine kleine Barriere von $3.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ berechnet. Der entsprechende Bis- μ -oxo-Komplex **63** ist im Vergleich zum Peroxo-Vorläufer um $10.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ stabiler und liegt somit als dominante Spezies in der Lösung vor. Die Aktivierungsbarriere für die Hydroxylierung der C–H-Bindung des sekundären C-Atoms via **TS63** beträgt $13.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ und ist somit niedriger als für die Hydroxylierung im Trimethylacetaldehyd-System. Tertiäre C–H-Positionen sind aus sterischen Gründen im Bis- μ -oxo-Komplex nicht für eine Hydroxylierung zugänglich. Die Bildung des Reaktionsprodukts ist erneut stark exergon mit ei-

ner berechneten freien Reaktionsenergie von $\Delta_{\text{R}}G = -42.9 \text{ kcal mol}^{-1}$. Für das Diamantan-System beträgt die Stabilisierung des Bis- μ -oxo-Komplexes im Vergleich zum μ - η^2 : η^2 -Peroxo-Komplex $9.0 \text{ kcal mol}^{-1}$, für den O–O-Bindungsbruch wurde eine Barriere von $\Delta^\ddagger G = 3.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ berechnet (Abbildung 3.25c). Ausgehend vom Bis- μ -oxo-Komplex **67** sind zwei konkurrierende Hydroxylierungspfade zugänglich. Die Hydroxylierung des sekundären C-Atoms über **TS-67** erfolgt mit einer moderaten Barriere von $\Delta^\ddagger G = 10.4 \text{ kcal mol}^{-1}$, die freie Reaktionsenergie dieses Schrittes beträgt $\Delta_{\text{R}}G = -27.3 \text{ kcal mol}^{-1}$. Für die konkurrierende Hydroxylierung der C–H-Bindung des tertiären C-Atoms über **TS-67a** ergibt sich eine kleine Barriere von lediglich $\Delta^\ddagger G = 4.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ und für das gebildete Zwischenprodukt ergibt sich eine relative freie Energie von $-31.7 \text{ kcal mol}^{-1}$. Somit ist die Hydroxylierung am tertiären C-Atom sowohl kinetisch als auch thermodynamisch gegenüber der Hydroxylierung sekundärer C–H-Bindungen bevorzugt. Dieser Befund steht im Einklang mit der experimentell beobachteten Selektivität.

Zur Rationalisierung dieser Befunde wurden NBO-Analysen für Bis- μ -oxo-Komplex **67** durchgeführt und die Strukturparameter näher untersucht. In **67** beträgt der interatomare Abstand des Oxo-Liganden zum Wasserstoffatom des sekundären C-Atoms 2.314 \AA , wohingegen ein kürzerer O...H-

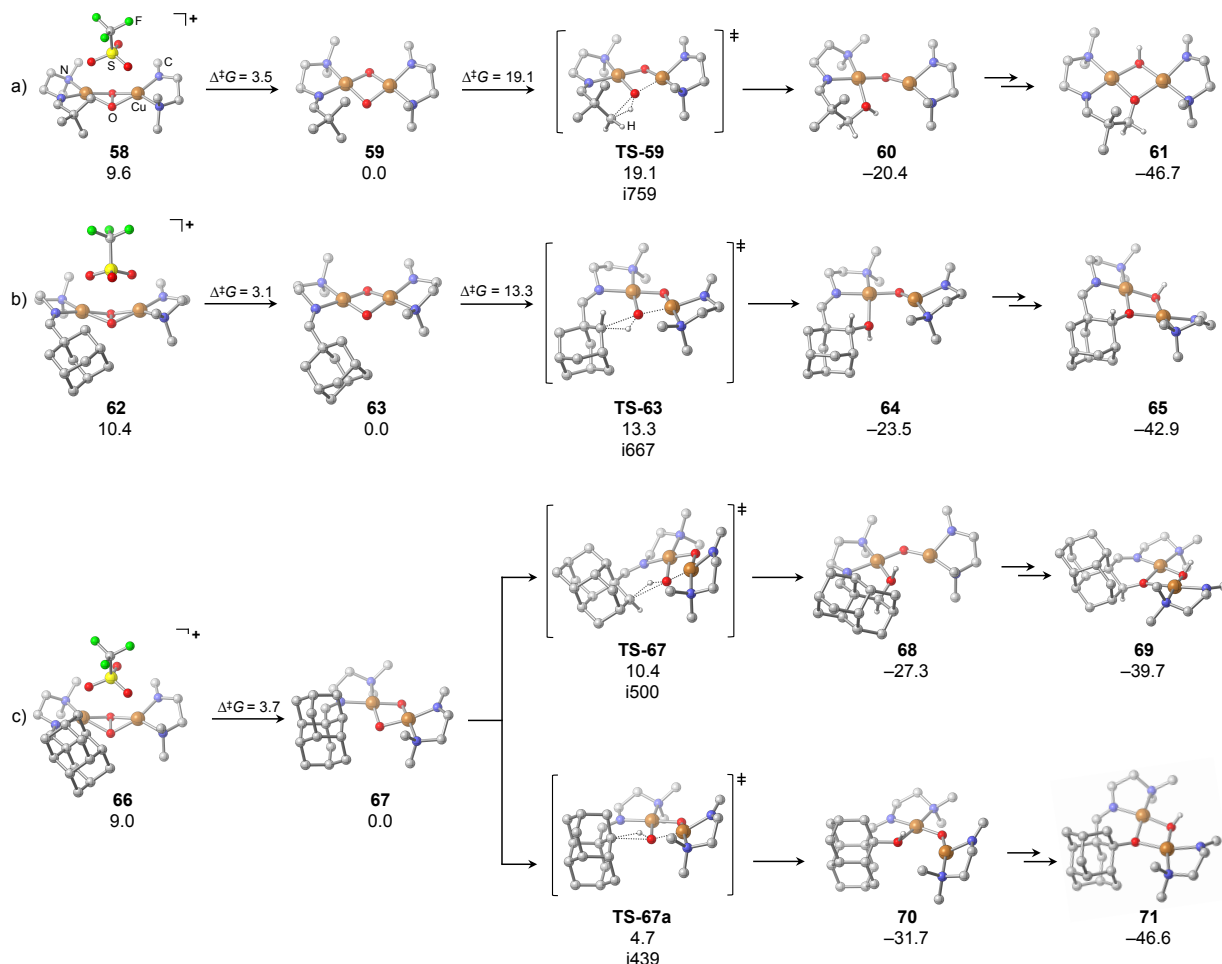


Abbildung 3.25: Berechnete Reaktionspfade zur Hydroxylierung von a) Trimethylacetaldehyd, b) Adamantan und c) Diamantan. $\Delta G(203 \text{ K})$ in kcal mol⁻¹ berechnet auf RI-BLYP-D3/def2-TZVP(SDD)/COSMO(CH₂Cl₂)/RI-PBE-D3/def2-TZVP(SDD) Niveau. An der Reaktion unbeteiligte C–H-Bindungen sind der Übersichtlichkeit halber nicht dargestellt. Das koordinierende Triflat Gegenion und die resultierende Gesamtladung von +1 sind exemplarisch nur für die μ - η^2 : η^2 -Peroxo-Komplexe **58**, **62** und **66** gezeigt.

Abstand von 2.137 Å für die C–H-Bindung des tertiären Kohlenstoffatoms vorliegt. Dementsprechend ergeben NBO-Analysen der Donor/Akzeptor-Wechselwirkungen zwischen dem $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kern und den C–H-Bindungen eine stärkere Präaktivierung für die tertiäre C–H-Bindung.

Die im aktuellen Abschnitt dargestellten Befunde belegen die Übertragbarkeit des von Schönecker für die selektive Funktionalisierung von Steroiden entwickelte Syntheseprotokolls auf andere Substratklassen. Auf Grundlage des engen Wechselspiels zwischen quantenchemischen und experimentellen Untersuchungen ergibt sich ein verallgemeinerbares mechanistisches Bild, das die Selektivität der Hydroxylierung zwanglos erklärt. Auf Grundlage dieses präparativ einfachen Konzepts^{††} erscheint die rationale Syntheseplanung zur selektiven Oxidation aliphatischer C–H-Bindungen in weiteren externen Substraten in Reichweite.

^{††}In einer jüngst zur Publikation eingereichten Arbeit wurde hierfür der Begriff *clip-and-cleave*-Konzept eingeführt.

4 Zusammenfassung und Fazit

Das enge Zusammenspiel von Experiment und Theorie gestattet weitreichende Einblicke in die mechanistischen Grundlagen chemischer Reaktionen. In der vorliegenden Arbeit wurde dies für verschiedene, übergangsmetallvermittelte Transformationen gezeigt. Vor allem die quantenchemische Untersuchung der ablaufenden Mechanismen mit Hilfe von Methoden der Dichtefunktionaltheorie (DFT), welche die Modellierung großer molekularer Systeme bei moderaten Anforderungen an die verwendeten Ressourcen erlaubt, stellt ein wichtiges Forschungswerkzeug dar. Ein nicht zu vernachlässigendes Problem stellt hierbei die große Systemabhängigkeit von DFT-Methoden dar. Des Weiteren existiert im theoretischen Rahmen der Dichtefunktionaltheorie (im Gegensatz zu wellenfunktionsbasierten Methoden) keine Möglichkeit zur systematischen Verbesserung der quantenchemisch berechneten Ergebnisse. Aus diesem Grund stellt die Kalibrierung des verwendeten DFT-Ansatzes einen substantiellen Bestandteil einer Studie dar. Dies kann entweder durch den Vergleich zu hochkorrelierten *post*-Hartree-Fock-Ergebnissen oder zu detaillierten experimentellen Befunden erfolgen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde anhand verschiedener Forschungsprojekte die Rolle der Kalibrierung eines geeigneten DFT-Ansatzes verdeutlicht. Kapitel 2 fasst die Ergebnisse zur Aktivierung kleiner Moleküle (ROH, O₂ und N₂) durch PNP-Pincer-Komplexe zusammen, während in Kapitel 3 die Ergebnisse zu bioinspirierten [Cu₂O₂]²⁺-Komplexen vorgestellt wurden. Die Wahl geeigneter DFT-Methoden zur hinreichend genauen Beschreibung der jeweiligen Verbindungsklassen erfolgte dabei durchweg auf Grundlage von experimenteller Referenzdaten.

Abschnitt 2.1 befasst sich mit der in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Schneider (Universität Göttingen) erarbeiteten eisenkatalysierten akzeptorfreien Dehydrogenierung von Alkoholen. Diese Transformation stellt eine wichtige Reaktion zur Funktionalisierung von Alkoholen in beispielsweise Carbonylverbindungen dar. Die Entwicklung eisenbasierter homogener Katalysatoren ist ein im Hinblick auf Kosten und Umweltverträglichkeit wichtiger Fortschritt, da klassischerweise Edelmetalle für diese Transformation genutzt wurden. Eine geeignete DFT-Methode für die quantenchemische Beschreibung der ablaufenden chemischen Prozesse wurde durch den Vergleich zu experimentell ermittelten Standardbildungsenthalpien etabliert. Durch die quantenchemische Beschreibung des Katalysezyklus konnte aufgeklärt werden, dass die Dehydrogenierung von Methanol (welches als Modellsubstrat in den Rechnungen verwendet wurde) in einem konzertierten Reaktionsschritt abläuft und dass die Dehydrogenierung eines intermediär gebildeten *trans*-Dihydrid-Komplexes insgesamt den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellt. Dieser Reaktionsschritt verläuft unter Beteiligung des protischen Alkoholsubstrats (einem sogenannten Protonen-Shuttling-Mechanismus), was die bifunktionelle Natur des verwendeten PNP-Pincer-Liganden unterstreicht. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Entstehung des intermediär gebildeten Hemiacetals ebenfalls unter Beteiligung des aktiven Katalysator-Komplexes abläuft. Die anschließende Dehydrogenierung des Hemiacetals verläuft, im Gegensatz zur Aktivierung von Methanol, über einen mehrstufigen Mechanismus. Aktuell befassen sich viele Arbeitsgruppen mit der Weiterentwicklung der vorgestellten eisenkatalysierten Reaktionen.

In Abschnitt 2.2 wurde die selektive mononukleare Reduktion von Sauerstoff zu Wasser durch

einen dihydridischen Iridium-Komplex in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Schneider (Universität Göttingen) untersucht. Die Verwendung eines Dihydrid-Komplexes ermöglicht die Bereitselung der benötigten vier Reduktionsäquivalente in den zwei Ir–H-Bindungen. Die selektive Reduktion von Sauerstoff ist die geschwindigkeitsbestimmende Reaktion in der Wasserstoff-Sauerstoff-Brennstoffzelle, weshalb ein tiefergehendes Verständnis des ablaufenden Mechanismus zur Entwicklung neuer (heterogener) Katalysatoren nötig ist. Da für heterogene Katalysatoren mechanistische Einblicke nur schwer zugänglich sind, wurde der dihydridische Iridium-Komplex zur Reduktion von Sauerstoff in homogener Phase genutzt. Durch die kombinierten experimentellen und quantenchemischen Untersuchungen konnte der Mechanismus der Sauerstoffaktivierung aufgeklärt werden. Die quantenchemischen Rechnungen fokussierten sich hierbei auf mögliche Reaktionsmechanismen zur Bildung von Hydroperoxid-Intermediaten im Laufe der Aktivierung von Sauerstoff. Durch experimentelle Kinetikmessungen konnte eine Aktivierungsbarriere des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes bestimmt werden. Die Untersuchungen von deuterierten Ausgangskomplexen zeigten hierbei kein Auftreten von H/D-Isotopeneffekten. Interessanterweise führt die Zugabe von katalytischen Mengen an Wasser (das im Laufe der Sauerstoffreduktion als Reaktionsprodukt anfällt) zu einer Erhöhung der Selektivität zur Bildung des Zwischenprodukts, ein quadratisch-planarer Ir^{III}-Komplex, während die gemessene Aktivierungsbarriere unverändert bleibt. Aus diesem Grund geht aus den Experimenten hervor, dass der geschwindigkeits- und der selektivitätsbestimmende Schritt unterschiedlich sein müssen. Im Vorfeld konnten diverse O₂-Aktivierungsschritte ausgeschlossen werden, woraus die Formulierung eines O₂-Koordinations/Insertionsmechanismus resultierte. Weitere Einblicke in den ablaufenden Reaktionsmechanismus wurden durch DFT-Rechnungen gewonnen. In dem etablierten *two-state-reactivity*-Szenario wurde der Übergang zwischen Singulett- und Triplett-Hyperfläche bei der Umlagerung vom *end-on*- zum *side-on*-Peroxo-Komplexes als geschwindigkeitsbestimmender Schritt identifiziert, dessen energetische Lage in guter Übereinstimmung mit der experimentell bestimmten Aktivierungsbarriere liegt. Die Protonierung des Peroxo-Fragments durch den Transfer des Hydrid-Liganden kann als geschwindigkeitsbestimmender Schritt ausgeschlossen werden, da für diesen Elementarprozess ein H/D-Isotopeneffekt berechnet wurde. Der Einfluss von Wasser auf die ablaufenden Reaktionskaskaden wurde ebenfalls durch DFT-Rechnungen untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die Übertragung des N–H-Protons des PNP-Liganden auf das Peroxo-Fragment durch einen Protonen-Shuttling-Mechanismus abläuft. Dieser Prozess, ebenfalls durch das Auftreten eines H/D-Isotopeneffektes gekennzeichnet, wurde als der selektivitätsbestimmende Reaktionschritt identifiziert. In einer weiterführenden Studie wurde das Stickstoffatom des PNP-Pincer-Liganden methyliert. Dies führt zu einer Verringerung der Reaktionsgeschwindigkeit und ermöglicht somit tiefergehende experimentelle kinetische Messungen. Durch kombinierte experimentelle und quantenchemische Untersuchungen soll der Mechanismus der Sauerstoffaktivierung aufgeklärt werden.

Abschnitt 2.3 behandelte die Spaltung eines dinuklearen N₂-verbrückten Molybdän-Komplexes durch Protonierung des PNP-Rückgrats. Aus experimentellen Untersuchungen der Arbeitsgruppe Schneider (Universität Göttingen) ging dabei hervor, dass das unprotonierte, ebenso wie das einfach protonierte Mo–N₂–Mo-Dimer, im Singulett-Grundzustand vorliegt. Hierbei ist der unprotonierte Komplex thermisch stabil, während sich der einfach protonierte Komplex bei Raumtemperatur langsam zersetzt. Im Gegensatz dazu führt die Zugabe von zwei Äquivalenten Säure zur Bildung

eines zweifach protonierten Dimers mit einem Quintett-Grundzustand. Weiterhin wurde die Aktivierungsbarriere für die Spaltung der N–N-Bindung durch kinetischen Messungen bestimmt. Diese experimentellen Befunde zur Spin-Multiplizität der N₂-verbrückten Dimere und zur Aktivierungsbarriere der Spaltung in zwei Mo≡N-Fragmente wurden genutzt, um eine geeignete DFT-Methode für die quantenchemische Beschreibung der ablaufenden N₂-Spaltungen zu identifizieren. Die Untersuchung von verschiedenen Protonierungsmustern zeigte, dass die Einwirkung von einem Äquivalent Säure in der Protonierung des Stickstoffatoms des PNP-Liganden resultiert. Hierbei erfolgt die Ausbildung der Aminofunktion des Pincer-Liganden auf der dem verbrückenden N₂-Liganden abgewandten Seite des PNP-Liganden. Für die Spaltung der N–N-Bindung im unprotonierten Fall wurde eine hohe Barriere berechnet, was im Einklang mit der thermischen Stabilität des unprotonierten Komplexes steht. Die Spaltung des N₂-Fragmentes im einfach protonierten Fall erfolgt, ebenfalls in guter Übereinstimmung mit dem Experiment, mit einer Barriere die einer langsamen Zersetzung bei Raumtemperatur entspricht. Für den zweifach protonierten Komplex wurde, in Analogie zu den experimentellen Befunden, ein Quintett-Grundzustand vorhergesagt. Die berechnete Barriere für die Spaltung der N–N-Bindung im zweifach protonierten Fall ist in exzellenter Übereinstimmung mit dem experimentellen Wert. Der Einfluss der Protonierung auf die Spin-Multiplizität und die Senkung der berechneten Barrieren wurde durch Analyse der Molekülorbitale der Mo–N–N–Mo-Achse erklärt. Aktuell befasst sich die Arbeitsgruppe Schneider mit einer weiterführenden Studie, in der die Funktionalisierung des entstehenden Mo≡N-Nitrids untersucht wird. Durch quantenchemische Rechnungen soll der Mechanismus der Reduktion/Protonierung des Nitrid-Liganden aufgeklärt werden.

In Kapitel 3 wurde die Chemie von bioinspirierten [Cu₂O₂]²⁺-Modellkomplexen untersucht. Für die katalytisch aktiven Zentren sowohl von kupferhaltigen Metalloenzymen als auch von synthetischen Modellsystemen kommen insbesondere die μ - η^2 : η^2 -Peroxo- (**P**) und Bis- μ -oxo-Strukturmotiv (**O**) in Frage. Zunächst wurde durch Vergleich mit genauen Experimenten zur **P/O**-Isomerisierung und zur aliphatischen C–H-Aktivierung in relevanten Modellsystemen, eine geeignete DFT-Methode für die Beschreibung der quantenchemisch äußerst anspruchsvollen [Cu₂O₂]²⁺-Systeme identifiziert. Das BLYP-Funktional zeigte in der Benchmark-Studie nur geringe Abweichungen zu den experimentellen Referenzwerten. Weiterhin konnte der Einfluss von *broken-symmetry*-Wellenfunktionen (BS) für das **P**-Isomer, in welchem durch das Vorliegen von Cu^{II}-Zentren zwei ungepaarte Elektronen in einer antiferromagnetischen Modus gekoppelt sind, untersucht werden. Hierbei zeigte sich, dass die Verwendung von *broken-symmetry*-Wellenfunktionen bei Hybrid-Funktionalen (in Abhängigkeit von dem beigemischten Hartree-Fock-Austausches) zu einer teilweise drastischen Überstabilisierung des **P**-Isomers führt. Im Falle des BLYP-Funktional ergibt sich ein vernachlässigbar Einfluss von BS-Lösungen auf die relative Stabilität des **P**-Isomers. Aus diesem Grund ist sowohl die Verwendung von *closed-shell*- und *broken-symmetry*-Wellenfunktionen für die quantenchemische Beschreibung des **P**-Isomers zulässig. Die Aktivierung von aliphatischen C–H-Bindungen kann, den Ergebnissen der Benchmark-Studie zufolge, durch die Verwendung von *closed-shell*-Singulett Wellenfunktionen beschrieben werden.

Abschnitt 3.3 behandelte die baseninduzierte Verschiebung des **P/O**-Gleichgewichts unter Verwendung von ^{Me,H}BOX-Liganden, welche in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Meyer (Universität Göttingen) untersucht wurde. Es konnte gezeigt werden, dass die Lage der **P/O**-Isomerisierung

durch die Deprotonierung des Ligandenrückgrats verschoben werden konnte. Während im zweifach positiv geladenen Komplex das **P**-Isomer die dominante Spezies in Lösung darstellt, führt die Deprotonierung des Liganden zur selektiven Bildung des **O**-Isomers. Experimentell wurde die Umwandlung vom **P**- zum **O**-Isomer durch UV/vis-Spektroskopie verfolgt. Zudem konnte sowohl für das zweifach positiv geladenen als auch für das deprotonierte System die molekulare Struktur durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse bestimmt werden. Während die experimentell beobachtete Verschiebung des **P/O**-Gleichgewichts durch die berechneten relativen freien Energien korrekt wiedergegeben wurde, zeigte sich eine Diskrepanz zwischen der experimentell bestimmten R(O–O)-Bindungslänge und der gemessenen $\tilde{\nu}(\text{O–O})$ -Schwingung im Resonanz-Raman-Spektrum und den jeweiligen berechneten Werten. Durch einen relaxierten Scan der O–O-Bindung konnte jedoch gezeigt werden, dass ein sehr flaches Potential vorliegt und die symmetrische $\tilde{\nu}(\text{O–O})$ -Schwingung in linearer Abhängigkeit zur R(O–O)-Bindungslänge steht. Insgesamt ist festzuhalten, dass die pH-Abhängigkeit der **P/O**-Isomerisierung im ^{Me,H}BOX-Modellsystem ebenfalls Relevanz für den aktiven $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kern in biologischen Systemen haben könnte, da die koordinierenden Histidin-Aminosäuren der Seitenkette der Proteine Stickstoffatome zur (De)protonierung tragen.

Abschnitt 3.4 behandelte die kupfervermittelte regio- und stereoselektive Hydroxylierung von nicht aktivierten aliphatischen C–H-Bindungen in Steroiden. Das auf Basis von DFT-Rechnungen etablierte mechanistische Szenario geht von dem Vorliegen von $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Komplexen aus. Interessanterweise fehlen in den initialen experimentellen Arbeiten der Arbeitsgruppe von Schönecker jegliche (spektroskopische) Hinweise auf derartige Verbindungen als aktive Spezies. Der berechnete Reaktionsmechanismus sagt **O**-Isomere als energetisch günstige Intermediate voraus, die aus dem energetisch höherliegenden **P**-Isomer gebildet werden. Ausgehend von einem vorgelagerten Gleichgewichts dreier **O**-Isomere wurden drei konkurrierende Reaktionspfade für die Hydroxylierung von aliphatischen C–H-Bindungen untersucht. In Übereinstimmung mit der experimentell beobachteten Selektivität wurde die niedrigste Barriere für die Hydroxylierung der C12–H $_{\beta}$ -Bindung berechnet. Die moderate effektive Barriere stand hierbei in Gegensatz zu den berichteten langen Reaktionszeiten bei Raumtemperatur. Da die Berücksichtigung von weiteren energetisch günstigen vorgelagerten Gleichgewichten zu keiner Erhöhung der effektiven Aktivierungsbarriere führte, wurde die Reduktion von Cu^{II}- zu Cu^I-Verbindungen als geschwindigkeitsbestimmender Schritt in der Reaktion postuliert. Ein alternativer Reaktionsmechanismus wurde von Garcia-Bosch und Baran formuliert, in welchem ausgehend von Hydroperoxid-Komplexen in einer radikalischen Reaktion die selektive Hydroxylierung von aliphatischen C–H-Bindungen erfolgt. In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Schindler (Universität Gießen) konnte jedoch durch UV/vis-Spektroskopie bei tiefen Temperaturen für verwandte Transformationen gezeigt werden, dass zweikernige $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Komplexe im Laufe der Hydroxylierung von aliphatischen C–H-Bindungen vorliegen. Ein mögliches weiteres Forschungsprojekt stellt die quantenchemische Untersuchung von möglichen mononuklearen Hydroxylierungspfaden dar. Gestützt durch experimentelle kinetische Studien könnte untersucht werden, ob die Bildung von mononuklearen Cu-OOH-Intermediaten für die Hydroxylierung von aliphatischen C–H-Bindungen des Liganden zuständig ist.

Abschließend kann festgehalten werden, dass die Kombination von Experiment und Theorie ein leistungsfähiges Gespann zur Aufklärung von Reaktionsmechanismen darstellt. Um Relevanz herzustellen ist von zentraler Bedeutung, dass die angewandte quantenchemische Methodik in der Lage

ist, die spezifischen Gegebenheiten der untersuchten Systeme mit hinreichender Genauigkeit zu beschreiben – dies ist für jede neu untersuchte Verbindungsklasse sicherzustellen. Entsprechend wurden alle in der vorliegenden Arbeit diskutierten mechanistischen Studien mit quantenchemischen Methoden durchgeführt, deren Eignung zuvor in Benchmark-Untersuchungen gegenüber genauen experimentellen Daten etabliert wurde. Für die eisenkatalysierte Dehydrogenierung von Alkoholen, für welche ausschließlich Intermediate auf der Singulett-Hyperfläche berücksichtigt werden müssen, wurde ein geeigneter DFT-Ansatz durch den Vergleich mit experimentell bestimmten Standardbildungsenthalpien identifiziert. Im Falle der Sauerstoffreduktion und der Stickstoffspaltung durch Übergangsmetall-Pincer-Komplexe treten neben Singulett-Zuständen *high-spin*-Spezies auf. Die mechanistischen Details konnten hierbei nur durch den sorgfältigen Vergleich der berechneten Reaktivitätsmuster zu experimentell bestimmten Merkmalen der ablaufenden Prozesse (Aktivierungsbarrieren, Spin-Grundzustände, H/D-Isotopeneffekte, Reaktionsordnungen) untersucht werden. Im Falle der bioanorganischen Chemie von $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Komplexen zeigt die weite Streuung der durch verschiedenen DFT-Methoden erzielten Ergebnisse für die **P/O**-Isomerisierung und die aliphatische C–H-Aktivierung, dass die Wahl einer geeigneten quantenchemischen Methode unerlässlich für eine akkurate Beschreibung der ablaufenden Reaktionsschritte ist. Die Berücksichtigung von *broken-symmetry*-Wellenfunktionen für die Berechnung der Lage des **P/O**-Gleichgewichts zeigt weiterhin die hohe Komplexität der behandelten Prozesse.

5 Literaturverzeichnis

- [1] E. Rezabal, J. Gauss, J. M. Matxain, R. Berger, M. Diefenbach, M. C. Holthausen, *J. Chem. Phys.* **2011**, *134*(6), 064304.
- [2] A. Stegmüller, K. Werner, M. Reutzel, A. Beyer, P. Rosenow, U. Höfer, W. Stolz, K. Volz, M. Dürr, R. Tonner, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*(42), 14920–14928.
- [3] A. Beyer, A. Stegmüller, J. O. Oelerich, K. Jandieri, K. Werner, G. Mette, W. Stolz, S. D. Baranovskii, R. Tonner, K. Volz, *Chem. Mater.* **2016**, *28*(10), 3265–3275.
- [4] E. Sterzer, A. Beyer, L. Duschek, L. Nattermann, B. Ringler, B. Leube, A. Stegmüller, R. Tonner, C. von Hänisch, W. Stolz, K. Volz, *J. Cryst. Growth* **2016**, *439*, 19–27.
- [5] M. Imam, L. Souqui, J. Herritsch, A. Stegmüller, C. Höglund, S. Schmidt, R. Hall-Wilton, H. Högberg, J. Birch, R. Tonner, H. Pedersen, *J. Phys. Chem. C* **2017**, *121*(47), 26465–26471.
- [6] M. Kara, M. Zacharias, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2014**, *4*(2), 116–126.
- [7] H. Gohlke, G. Klebe, *Curr. Op. Struct. Biol.* **2001**, *11*(2), 231–235.
- [8] M. Stein, R. R. Gabdoulline, R. C. Wade, *Curr. Op. Struct. Biol.* **2007**, *17*(2), 166–172.
- [9] P. Mereghetti, D. Kokh, J. A. McCammon, R. C. Wade, *BMC Biophys.* **2011**, *4*(1), 2.
- [10] S. Grimme, P. R. Schreiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2–9.
- [11] R. A. Mata, M. A. Suhm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*(37), 11011–11018.
- [12] P. Comba, M. Kerscher, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*(5), 564–574.
- [13] R. Noyori, J. P. Richmond, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*(1), 3–9.
- [14] A. S. Tsang, I. A. Sanhueza, F. Schoenebeck, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*(50), 16432–16441.
- [15] T. Sperger, I. A. Sanhueza, F. Schoenebeck, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*(6), 1311–1319.
- [16] Y. A. Aoto, A. P. de Lima Batista, A. Köhn, A. G. S. de Oliveira-Filho, *J. Chem. Theory Comput.* **2017**, *13*(11), 5291–5316.
- [17] F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, Wiley-VCH, **1999**.
- [18] W. Koch, M. C. Holthausen, *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, Wiley-VCH, **2001**.
- [19] C. J. Cramer, *Essentials of Computational Chemistry*, Wiley-VCH, **2004**.
- [20] L. Piela, *Ideas of Quantum Chemistry*, Elsevier, **2014**.
- [21] J. Čížek, *J. Chem. Phys.* **1966**, *45*(11), 4256–4266.

- [22] K. Raghavachari, G. W. Trucks, J. A. Pople, M. Head-Gordon, *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *157*(6), 479–483.
- [23] W. Thiel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*(40), 9216–9217.
- [24] J. N. Harvey, *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. C: Phys. Chem.* **2006**, *102*, 203–226.
- [25] C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 10757–10816.
- [26] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*(33), 6908–6918.
- [27] L. Simon, J. M. Goodman, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 689–700.
- [28] K. Muñiz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*(41), 6622–6627.
- [29] H. Grützmacher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*(10), 1814–1818.
- [30] S. Schneider, J. Meiners, B. Askevold, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *2012*(3), 412–429.
- [31] J. R. Khusnutdinova, D. Milstein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*(42), 12236–12273.
- [32] M. A. Lawrence, K.-A. Green, P. N. Nelson, S. C. Lorraine, *Polyhedron* **2018**, *143*, 11–27.
- [33] L. Maser, L. Vondung, R. Langer, *Polyhedron* **2018**, *143*, 28–42.
- [34] P. A. Dub, J. C. Gordon, *ACS Catal.* **2017**, *7*(10), 6635–6655.
- [35] B. Zhao, Z. Han, K. Ding, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*(18), 4744–4788.
- [36] M. D. Fryzuk, P. A. MacNeil, *Organometallics* **1983**, *2*(2), 355–356.
- [37] M. D. Fryzuk, P. A. MacNeil, *Organometallics* **1983**, *2*(5), 682–684.
- [38] M. D. Fryzuk, P. A. MacNeil, S. J. Rettig, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*(9), 2803–2812.
- [39] R. H. Crabtree, P. E. M. Siegbahn, O. Eisenstein, A. L. Rheingold, T. F. Koetzle, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*(7), 348–354.
- [40] R. H. Crabtree, O. Eisenstein, G. Sini, E. Peris, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *567*(1), 7–11.
- [41] R. H. Crabtree, *Science* **1998**, *282*(5396), 2000–2001.
- [42] M. J. Calhorda, *Chem. Commun.* **2000**, 801–809.
- [43] R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*(2), 97–102.
- [44] R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*(1), 40–73.
- [45] R. Noyori, M. Yamakawa, S. Hashiguchi, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*(24), 7931–7944.
- [46] R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*(12), 2008–2022.
- [47] R. Noyori, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*(1-2), 15–32.
- [48] R. Noyori, *Chem. Commun.* **2005**, 1807–1811.

-
- [49] A. Friedrich, M. Drees, J. Schmedt auf der Günne, S. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*(48), 17552–17553.
- [50] A. Messmer, H. Jacobsen, H. Berke, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*(11), 3341–3349.
- [51] R. M. Navarro, M. A. Peña, J. L. G. Fierro, *Chem. Rev.* **2007**, *107*(10), 3952–3991.
- [52] A. Boddien, B. Loges, H. Junge, M. Beller, *ChemSusChem* **2008**, *1*(8-9), 751–758.
- [53] U. Eberle, M. Felderhoff, F. Schüth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*(36), 6608–6630.
- [54] A. Staubitz, A. P. M. Robertson, I. Manners, *Chem. Rev.* **2010**, *110*(7), 4079–4124.
- [55] M. Grasemann, G. Laurency, *Energy Environ. Sci.* **2012**, *5*, 8171–8181.
- [56] A. F. Dalebrook, W. Gan, M. Grasemann, S. Moret, G. Laurency, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8735–8751.
- [57] E. A. Bielinski, M. Förster, Y. Zhang, W. H. Bernskoetter, N. Hazari, M. C. Holthausen, *ACS Catal.* **2015**, *5*(4), 2404–2415.
- [58] A. Glüer, M. Förster, V. R. Celinski, J. Schmedt auf der Günne, M. C. Holthausen, S. Schneider, *ACS Catal.* **2015**, *5*(12), 7214–7217.
- [59] A. Dobson, S. D. Robinson, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *87*(3), C52–C53.
- [60] A. Dobson, S. D. Robinson, *Inorg. Chem.* **1977**, *16*, 137–142.
- [61] C. Jung, P. E. Garrou, *Organometallics* **1982**, *1*, 658–666.
- [62] G. Ligthart, R. Meijer, M. Donners, J. Meuldijk, J. Vekemans, L. Hulshof, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*(7), 1507–1509.
- [63] J. Zhang, M. Gandelman, L. J. W. Shimon, H. Rozenberg, D. Milstein, *Organometallics* **2004**, *23*(17), 4026–4033.
- [64] H. Junge, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*(6), 1031–1034.
- [65] G. R. Adair, J. M. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*(47), 8233–8235.
- [66] J. van Buijtenen, J. Meuldijk, J. A. J. M. Vekemans, L. A. Hulshof, H. Kooijman, A. L. Spek, *Organometallics* **2006**, *25*(4), 873–881.
- [67] M. H. S. A. Hamid, J. M. J. Williams, *Chem. Commun.* **2007**, 725–727.
- [68] D. Hollmann, A. Tillack, D. Michalik, R. Jackstell, M. Beller, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*(3), 403–410.
- [69] S. Shahane, C. Fischmeister, C. Bruneau, *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 1425–1428.
- [70] M. Montag, J. Zhang, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*(25), 10325–10328.
- [71] K.-N. T. Tseng, J. W. Kampf, N. K. Szymczak, *Organometallics* **2013**, *32*(7), 2046–2049.

- [72] G. Zeng, S. Sakaki, K.-i. Fujita, H. Sano, R. Yamaguchi, *ACS Catal.* **2014**, *4*(3), 1010–1020.
- [73] D. Morton, D. J. Cole-Hamilton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 248–249.
- [74] T. Zweifel, J.-V. Naubron, H. Grützmacher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*(3), 559–563.
- [75] Y. Lin, D. Ma, X. Lu, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*(27), 3115–3118.
- [76] D. Morales-Morales, R. Redón, Z. Wang, D. W. Lee, C. Yung, K. Magnuson, C. M. Jensen, *Can. J. Chem.* **2001**, *79*(5-6), 823–829.
- [77] K.-i. Fujita, N. Tanino, R. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2007**, *9*(1), 109–111.
- [78] A. M. Royer, T. B. Rauchfuss, D. L. Gray, *Organometallics* **2010**, *29*(24), 6763–6768.
- [79] S. Musa, I. Shaposhnikov, S. Cohen, D. Gelman, *Angew. Chem.* **2011**, *123*(15), 3595–3599.
- [80] K. Fujita, T. Yoshida, Y. Imori, R. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2011**, *13*(9), 2278–2281.
- [81] H. Li, G. Lu, J. Jiang, F. Huang, Z.-X. Wang, *Organometallics* **2011**, *30*(8), 2349–2363.
- [82] I. Mena, M. A. Casado, V. Polo, P. García-Orduña, F. J. Lahoz, L. A. Oro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*(33), 8259–8263.
- [83] M. Bertoli, A. Choualeb, A. J. Lough, B. Moore, D. Spasyuk, D. G. Gusev, *Organometallics* **2011**, *30*(13), 3479–3482.
- [84] G. Zhang, S. K. Hanson, *Org. Lett.* **2013**, *15*(3), 650–653.
- [85] G. Zhang, K. V. Vasudevan, B. L. Scott, S. K. Hanson, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*(23), 8668–8681.
- [86] S. Chakraborty, H. Dai, P. Bhattacharya, N. T. Fairweather, M. S. Gibson, J. A. Krause, H. Guan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*(22), 7869–7872.
- [87] S. Werkmeister, K. Junge, B. Wendt, E. Alberico, H. Jiao, W. Baumann, H. Junge, F. Gallou, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*(33), 8722–8726.
- [88] S. Werkmeister, J. Neumann, K. Junge, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*(35), 12226–12250.
- [89] G. A. Filonenko, R. van Putten, E. J. M. Hensen, E. A. Pidko, *Chem. Soc. Rev.* **2018**.
- [90] F. Kallmeier, R. Kempe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*(1), 46–60.
- [91] E. A. Bielinski, P. O. Lagaditis, Y. Zhang, B. Q. Mercado, C. Würtele, W. H. Bernskoetter, N. Hazari, S. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*(29), 10234–10237.
- [92] S. Chakraborty, W. W. Brennessel, W. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*(24), 8564–8567.
- [93] S. Chakraborty, P. O. Lagaditis, M. Förster, E. A. Bielinski, N. Hazari, M. C. Holthausen, W. D. Jones, S. Schneider, *ACS Catal.* **2014**, *4*(11), 3994–4003.

-
- [94] L. Que Jr., W. B. Tolman, *Nature* **2008**, *455*, 333–340.
- [95] Z. M. Heiden, T. B. Rauchfuss, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*(46), 14303–14310.
- [96] D. K. Dogutan, S. A. Stoian, R. McGuire, M. Schwalbe, T. S. Teets, D. G. Nocera, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*(1), 131–140.
- [97] C. T. Carver, B. D. Matson, J. M. Mayer, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*(12), 5444–5447.
- [98] J. T. Henthorn, S. Lin, T. Agapie, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*(4), 1458–1464.
- [99] S. Chowdhury, F. Himo, N. Russo, E. Sicilia, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*(12), 4178–4190.
- [100] D. Bridget Williams, W. Kaminsky, J. M. Mayer, K. I. Goldberg, *Chem. Commun.* **2008**, 4195–4197.
- [101] C. Schiwiek, J. Meiners, M. Förster, C. Würtele, M. Diefenbach, M. C. Holthausen, S. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*(50), 15271–15275.
- [102] D. Ley, D. Gerbig, P. R. Schreiner, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3781–3790.
- [103] J. Kästner, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2014**, *4*, 158–168.
- [104] J. Meisner, J. Kästner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*(18), 5400–5413.
- [105] M. M. Konnick, B. A. Gandhi, I. A. Guzei, S. S. Stahl, *Angew. Chem.* **2006**, *118*(18), 2970–2973.
- [106] M. C. Denney, N. A. Smythe, K. L. Cetto, R. A. Kemp, K. I. Goldberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*(8), 2508–2509.
- [107] A. Bakac, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*(44), 10726–10731.
- [108] D. D. Wick, K. I. Goldberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11900–11901.
- [109] J. L. Look, D. D. Wick, J. M. Mayer, K. I. Goldberg, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*(4), 1356–1369.
- [110] T. S. Teets, D. G. Nocera, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*(44), 17796–17806.
- [111] B. V. Popp, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*(14), 4410–4422.
- [112] M. M. Konnick, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*(17), 5753–5762.
- [113] N. Decharin, B. V. Popp, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*(34), 13268–13271.
- [114] T. S. Teets, D. G. Nocera, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*(13), 7192–7201.
- [115] M. Feller, E. Ben-Ari, Y. Diskin-Posner, R. Carmieli, L. Weiner, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*(14), 4634–4637.
- [116] J. N. Harvey, M. Aschi, H. Schwarz, W. Koch, *Theor. Chem. Acc.* **1998**, *99*(2), 95–99.
- [117] D. Schröder, S. Shaik, H. Schwarz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*(3), 139–145.

- [118] H. Yu, Y. Fu, Q. Guo, Z. Lin, *Organometallics* **2009**, *28*(15), 4443–4451.
- [119] J. N. Harvey, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, *9*, 331–343.
- [120] J. N. Harvey, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2014**, *4*(1), 1–14.
- [121] R. Prabhakar, P. E. M. Siegbahn, B. F. Minaev, H. Ågren, *J. Chem. Phys. B* **2004**, *108*(36), 13882–13892.
- [122] K.-B. Cho, H. Chen, D. Janardanan, S. P. de Visser, S. Shaik, W. Nam, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2189–2191.
- [123] M. M. Georgiadis, H. Komiya, P. Chakrabarti, D. Woo, J. J. Kornuc, D. C. Rees, *Science* **1992**, *257*(5077), 1653–1659.
- [124] O. Einsle, F. A. Tezcan, S. L. A. Andrade, B. Schmid, M. Yoshida, J. B. Howard, D. C. Rees, *Science* **2002**, *297*(5587), 1696–1700.
- [125] B. M. Hoffman, D. R. Dean, L. C. Seefeldt, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*(5), 609–619.
- [126] K. M. Lancaster, M. Roemelt, P. Ettenhuber, Y. Hu, M. W. Ribbe, F. Neese, U. Bergmann, S. DeBeer, *Science* **2011**, *334*(6058), 974–977.
- [127] T. Spatzal, M. Aksoyoglu, L. Zhang, S. L. A. Andrade, E. Schleicher, S. Weber, D. C. Rees, O. Einsle, *Science* **2011**, *334*(6058), 940–940.
- [128] B. M. Hoffman, D. Lukoyanov, D. R. Dean, L. C. Seefeldt, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*(2), 587–595.
- [129] B. M. Hoffman, D. Lukoyanov, Z.-Y. Yang, D. R. Dean, L. C. Seefeldt, *Chem. Rev.* **2014**, *114*(8), 4041–4062.
- [130] F. Haber, *Z. Elektrochem. Angew. Phys. Chem.* **1910**, *16*, 244–246.
- [131] G. Ertl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*(19), 3524–3535.
- [132] K. Honkala, A. Hellman, I. N. Remediakis, A. Logadottir, A. Carlsson, S. Dahl, C. H. Christensen, J. K. Nørskov, *Science* **2005**, *307*(5709), 555–558.
- [133] D. E. Canfield, A. N. Glazer, P. G. Falkowski, *Science* **2010**, *330*(6001), 192–196.
- [134] H.-P. Jia, E. A. Quadrelli, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 547–564.
- [135] D. V. Yandulov, R. R. Schrock, *Science* **2003**, *301*(5629), 76–78.
- [136] R. Schrock, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*(30), 5512–5522.
- [137] K. Arashiba, Y. Miyake, Y. Nishibayashi, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 120–125.
- [138] J. S. Anderson, J. Rittle, J. C. Peters, *Nature* **2013**, *501*, 84–87.
- [139] G. Ung, J. C. Peters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*(2), 532–535.

-
- [140] L. A. Wickramasinghe, T. Ogawa, R. R. Schrock, P. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*(27), 9132–9135.
- [141] S. Kuriyama, K. Arashiba, K. Nakajima, H. Tanaka, N. Kamaru, K. Yoshizawa, Y. Nishibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*(27), 9719–9731.
- [142] K. Arashiba, E. Kinoshita, S. Kuriyama, A. Eizawa, K. Nakajima, H. Tanaka, K. Yoshizawa, Y. Nishibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*(17), 5666–5669.
- [143] C. E. Laplaza, C. C. Cummins, *Science* **1995**, *268*(5212), 861–863.
- [144] M. D. Fryzuk, C. M. Kozak, M. R. Bowdridge, B. O. Patrick, S. J. Rettig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*(28), 8389–8397.
- [145] M. M. Rodriguez, E. Bill, W. W. Brennessel, P. L. Holland, *Science* **2011**, *334*(6057), 780–783.
- [146] T. J. Hebden, R. R. Schrock, M. K. Takase, P. Muller, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1851–1853.
- [147] S. P. Semproni, C. Milsmann, P. J. Chirik, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*(21), 5213–5216.
- [148] T. Miyazaki, H. Tanaka, Y. Tanabe, M. Yuki, K. Nakajima, K. Yoshizawa, Y. Nishibayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*(43), 11488–11492.
- [149] Y. Ishida, H. Kawaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*(49), 16990–16993.
- [150] A. J. Keane, W. S. Farrell, B. L. Yonke, P. Y. Zavalij, L. R. Sita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*(35), 10220–10224.
- [151] Q. Liao, A. Cavallé, N. Saffon-Merceron, N. Mézailles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*(37), 11212–11216.
- [152] T. Suzuki, K. Fujimoto, Y. Takemoto, Y. Wasada-Tsutsui, T. Ozawa, T. Inomata, M. D. Fryzuk, H. Masuda, *ACS Catal.* **2018**, *8*(4), 3011–3015.
- [153] Q. Cui, D. G. Musaev, M. Svensson, S. Sieber, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12366–12367.
- [154] J. J. Curley, T. R. Cook, S. Y. Reece, P. Müller, C. C. Cummins, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*(29), 9394–9405.
- [155] G. A. Silantyev, M. Förster, B. Schluschaß, J. Abbenseth, C. Würtele, C. Volkmann, M. C. Holthausen, S. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5872–5876.
- [156] C. E. Laplaza, M. J. A. Johnson, J. C. Peters, A. L. Odom, E. Kim, C. C. Cummins, G. N. George, I. J. Pickering, *Journal of the American Chemical Society* **1996**, *118*(36), 8623–8638.
- [157] W. P. J. Gaykema, W. G. J. Hol, J. M. Vereijken, N. M. Soeter, H. J. Bak, J. J. Beintema, *Nature* **1984**, *309*, 23–29.
- [158] A. Volbeda, W. G. Hol, *J. Mol. Biol.* **1989**, *209*(2), 249–279.
-

- [159] B. Hazes, K. H. Kalk, W. G. Hol, K. A. Magnus, C. Bonaventura, J. Bonaventura, Z. Dauter, *Protein Sci.* **1993**, *2*(4), 597–619.
- [160] K. A. Magnus, B. Hazes, H. Ton-That, C. Bonaventura, J. Bonaventura, W. G. J. Hol, *Proteins: Struct., Funct., Bioinf.* **1994**, *19*(4), 302–309.
- [161] K. A. Magnus, H. Ton-That, J. E. Carpenter, *Chem. Rev.* **1994**, *94*(3), 727–735.
- [162] M. E. Cuff, K. I. Miller, K. E. van Holde, W. A. Hendrickson, *J. Mol. Biol.* **1998**, *278*(4), 855–870.
- [163] E. I. Solomon, U. M. Sundaram, T. E. Machonkin, *Chem. Rev.* **1996**, *96*(7), 2563–2606.
- [164] N. Kitajima, T. Koda, S. Hashimoto, T. Kitagawa, Y. Moro-oka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 151–152.
- [165] N. Kitajima, K. Fujisawa, Y. Moro-oka, K. Toriumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*(24), 8975–8976.
- [166] W. B. Tolman, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*(6), 227–237.
- [167] L. M. Mirica, X. Ottenwaelder, T. D. P. Stack, *Chem. Rev.* **2004**, *104*(2), 1013–1046.
- [168] 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*(7), 3659–3853.
- [169] C. E. Elwell, N. L. Gagnon, B. D. Neisen, D. Dhar, A. D. Spaeth, G. M. Yee, W. B. Tolman, *Chem. Rev.* **2017**, *117*(3), 2059–2107.
- [170] E. I. Solomon, P. Chen, M. M. ans S.-K. Lee, A. E. Palmer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4570–4590.
- [171] S.-i. Yamazaki, S. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*(43), 13034–13035.
- [172] S. Itoh, S. Fukuzumi, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*(7), 592–600.
- [173] J. L. Muñoz-Muñoz, J. Berna, M. del Mar García-Molina, F. Garcia-Molina, P. A. Garcia-Ruiz, R. Varon, J. N. Rodriguez-Lopez, F. Garcia-Canovas, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2012**, *424*(2), 228–233.
- [174] M. Rolff, J. Schottenheim, H. Decker, F. Tucek, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4077–4098.
- [175] J. N. Hamann, B. Herzigkeit, R. Jurgeleit, F. Tucek, *Coord. Chem. Rev.* **2017**, *334*, 54–66.
- [176] A. Gibbons, *Science* **2014**, *346*(6212), 934–936.
- [177] K. D. Karlin, P. L. Dahlstrom, S. N. Cozzette, P. M. Scensny, J. Zubieta, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 881–882.
- [178] K. D. Karlin, Y. Gultneh, J. P. Hutchinson, J. Zubieta, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*(19), 5240–5242.

-
- [179] K. D. Karlin, J. C. Hayes, Y. Gultneh, R. W. Cruse, J. W. McKown, J. P. Hutchinson, J. Zubietta, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*(7), 2121–2128.
- [180] M. S. Nasir, B. I. Cohen, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*(7), 2482–2494.
- [181] K. D. Karlin, M. S. Nasir, B. I. Cohen, R. W. Cruse, S. Kaderli, A. D. Zuberbühler, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*(4), 1324–1336.
- [182] L. Casella, E. Monzani, M. Gullotti, D. Cavagnino, G. Cerina, L. Santagostini, R. Ugo, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*(26), 7516–7525.
- [183] E. Pidcock, H. V. Obias, C. X. Zhang, K. D. Karlin, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*(31), 7841–7847.
- [184] E. Monzani, L. Quinti, A. Perotti, L. Casella, M. Gullotti, L. Randaccio, S. Geremia, G. Nardin, P. Faleschini, G. Tabbi, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*(3), 553–562.
- [185] P. L. Holland, K. R. Rodgers, W. B. Tolman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*(8), 1139–1142.
- [186] L. Santagostini, M. Gullotti, E. Monzani, L. Casella, R. Dillinger, F. Tuczek, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*(3), 519–522.
- [187] S. Itoh, H. Kumei, M. Taki, S. Nagatomo, T. Kitagawa, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*(27), 6708–6709.
- [188] G. Battaini, M. D. Carolis, E. Monzani, F. Tuczek, L. Casella, *Chem. Commun.* **2003**, 726–727.
- [189] O. Sander, A. Henß, C. Näther, C. Würtele, M. C. Holthausen, S. Schindler, F. Tuczek, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*(31), 9714–9729.
- [190] 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*(3), 1154–1169.
- [191] B. T. Op't Holt, M. A. Vance, L. M. Mirica, D. E. Heppner, T. D. P. Stack, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*(18), 6421–6438.
- [192] I. Garcia-Bosch, A. Company, J. Frisch, M. Torrent-Sucarrat, M. Cardellach, I. Gamba, M. Güell, L. Casella, L. Que, X. Ribas, J. Luis, M. Costas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*(13), 2406–2409.
- [193] M. Rolf, J. Schottenheim, G. Peters, F. Tuczek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*(36), 6438–6442.
- [194] I. Garcia-Bosch, X. Ribas, M. Costas, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*(7), 2113–2122.
- [195] J. Becker, P. Gupta, F. Angersbach, F. Tuczek, C. Näther, M. C. Holthausen, S. Schindler, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*(33), 11735–11744.

- [196] C. Wilfer, P. Liebhäuser, A. Hoffmann, H. Erdmann, O. Grossmann, L. Runtsch, E. Paffenholz, R. Schepper, R. Dick, M. Bauer, M. Dürr, I. Ivanović-Burmazović, S. Herres-Pawlis, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*(49), 17639–17649.
- [197] Z. Huang, M. S. Askari, K. V. N. Esguerra, T.-Y. Dai, O. Kwon, X. Ottenwaelder, J.-P. Lumb, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 358–369.
- [198] 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*(50), 12171–12183.
- [199] S. Itoh, T. Kondo, M. Komatsu, Y. Ohshiro, C. Li, N. Kanehisa, Y. Kai, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*(16), 4714–4715.
- [200] S. Mahapatra, J. A. Halfen, W. B. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*(46), 11575–11586.
- [201] S. Itoh, H. Nakao, L. M. Berreau, T. Kondo, M. Komatsu, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*(12), 2890–2899.
- [202] S. Itoh, M. Taki, H. Nakao, P. L. Holland, W. B. Tolman, L. Que Jr., S. Fukuzumi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*(2), 398–400.
- [203] I. Blain, M. Giorgi, I. De Riggi, M. Réglie, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, *2000*(2), 393–398.
- [204] I. Blain, M. Giorgi, I. De Riggi, M. Réglie, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, *2001*(1), 205–211.
- [205] S. Herres, A. J. Heuwing, U. Flörke, J. Schneider, G. Henkel, *Inorg. Chim. Acta* **2005**, *358*(4), 1089 – 1095.
- [206] D. Maiti, H. R. Lucas, A. A. N. Sarjeant, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*(22), 6998–6999.
- [207] C. Würtele, O. Sander, V. Lutz, T. Waitz, F. Tuczek, S. Schindler, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*(22), 7544–7545.
- [208] T. Matsumoto, K. Ohkubo, K. Honda, A. Yazawa, H. Furutachi, S. Fujinami, S. Fukuzumi, M. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*(26), 9258–9267.
- [209] A. Poater, L. Cavallo, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*(9), 4062–4066.
- [210] M. Rolff, J. N. Hamann, F. Tuczek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*(30), 6924–6927.
- [211] A. S.-K. Tsang, A. Kapat, F. Schoenebeck, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*(2), 518–526.
- [212] S. Mahapatra, J. A. Halfen, E. C. Wilkinson, L. Que Jr., W. B. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9785–9786.
- [213] J. A. Halfen, S. Mahapatra, E. C. Wilkinson, S. Kaderli, V. G. Young, L. Que Jr., A. D. Zuberbühler, W. B. Tolman, *Science* **1996**, *271*(5254), 1397–1400.

-
- [214] M. J. Henson, P. Mukherjee, D. E. Root, T. D. P. Stack, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*(44), 10332–10345.
- [215] L. Que Jr., W. B. Tolman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1114–1137.
- [216] A. P. Cole, V. Mahadevan, L. M. Mirica, X. Ottenwaelder, T. D. P. Stack, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*(21), 7345–7364.
- [217] A. Walli, S. Dechert, M. Bauer, S. Demeshko, F. Meyer, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, (27), 4660–4676.
- [218] C. Citek, S. Herres-Pawlis, T. D. P. Stack, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*(8), 2424–2433.
- [219] J. Serrano-Plana, I. Garcia-Bosch, A. Company, M. Costas, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*(8), 2397–2406.
- [220] S. Herres-Pawlis, R. Haase, P. Verma, A. Hoffmann, P. Kang, T. D. P. Stack, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, (32), 5426–5436.
- [221] G. J. Karahalidis, A. Thangavel, B. Chica, J. Bacsa, R. B. Dyer, C. C. Scarborough, *Inorg. Chem.* **2016**, *55*(3), 1102–1107.
- [222] H. Decker, R. Dillinger, F. Tuczek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1591–1595.
- [223] O. Sander, A. Henß, C. Näther, C. Würtele, M. Holthausen, S. Schindler, F. Tuczek, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*(31), 9714–9729.
- [224] C. J. Cramer, M. Włoch, P. Piecuch, C. Puzzarini, L. Gagliardi, *J. Chem. Phys. A* **2006**, *110*(5), 1991–2004.
- [225] M. Rohrmüller, A. Hoffmann, C. Thierfelder, S. Herres-Pawlis, W. G. Schmidt, *J. Comput. Chem.* **2015**, *36*(22), 1672–1685.
- [226] T. D. P. Stack, *Dalton Trans.* **2003**, 1881–1889.
- [227] 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*(46), 11555–11574.
- [228] J. Cahoy, P. L. Holland, W. B. Tolman, *Inorg. Chem.* **1999**, *38*(9), 2161–2168.
- [229] V. Mahadevan, M. J. Henson, E. I. Solomon, T. D. P. Stack, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*(41), 10249–10250.
- [230] 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*(16), 4170–4171.
- [231] M. J. Henson, M. A. Vance, C. X. Zhang, H.-C. Liang, K. D. Karlin, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*(17), 5186–5192.
-

- [232] X. Ottenwaelder, D. J. Rudd, M. C. Corbett, K. O. Hodgson, B. Hedman, T. D. P. Stack, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*(29), 9268–9269.
- [233] 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*(49), 11996–11997.
- [234] 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*(49), 12960–12961.
- [235] E. Pidcock, S. DeBeer, H. V. Obias, B. Hedman, K. O. Hodgson, K. D. Karlin, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*(9), 1870–1878.
- [236] M. Taki, S. Teramae, S. Nagatomo, Y. Tachi, T. Kitagawa, S. Itoh, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*(22), 6367–6377.
- [237] M. F. Rode, H.-J. Werner, *Theor. Chem. Acc.* **2005**, *114*(4), 309–317.
- [238] C. J. Cramer, A. Kinal, M. Włoch, P. Piecuch, L. Gagliardi, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*(40), 11557–11568.
- [239] J. L. Lewin, D. E. Heppner, C. J. Cramer, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2007**, *12*(8), 1221–1234.
- [240] C. J. Cramer, J. R. Gour, A. Kinal, M. Włoch, P. Piecuch, A. R. Moughal Shahi, L. Gagliardi, *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*(16), 3754–3767.
- [241] P. Å. Malmqvist, K. Pierloot, A. R. M. Shahi, C. J. Cramer, L. Gagliardi, *J. Chem. Phys.* **2008**, *128*(20), 204109.
- [242] B. F. Gherman, C. J. Cramer, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*(5), 723–753.
- [243] D. G. Liakos, F. Neese, *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*(5), 1511–1523.
- [244] M. Rohrmüller, S. Herres-Pawlis, M. Witte, W. G. Schmidt, *J. Comput. Chem.* **2013**, *34*(12), 1035–1045.
- [245] A. Hoffmann, S. Herres-Pawlis, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 403–405.
- [246] M. Flock, K. Pierloot, *J. Chem. Phys. A* **1999**, *103*(1), 95–102.
- [247] P. E. M. Siegbahn, *Faraday Discuss.* **2003**, *124*, 289–296.
- [248] K. H. Marti, I. M. Ondík, G. Moritz, M. Reiher, *J. Chem. Phys.* **2008**, *128*(1), 014104.
- [249] L. Noodleman, *J. Chem. Phys.* **1981**, *74*(10), 5737–5743.
- [250] G. Jonkers, C. de Lange, L. Noodleman, E. Baerends, *Mol. Phys.* **1982**, *46*(3), 609–620.
- [251] L. Noodleman, E. R. Davidson, *Chem. Phys.* **1986**, *109*(1), 131–143.
- [252] I. Ciofini, C. A. Daul, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *238*, 187–209.
- [253] J. N. Harvey, *DFT Computation of Relative Spin-State Energetics of Transition Metal Compounds*, Springer, **2004**, 151–184.

-
- [254] F. Neese, *J. Phys. Chem. Solids* **2004**, *65*(4), 781–785.
- [255] C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 10757–10816.
- [256] F. Neese, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*(5), 526–563.
- [257] K. Yamaguchi, F. Jensen, A. Dorigo, K. Houk, *Chem. Phys. Lett.* **1988**, *149*(5), 537–542.
- [258] T. Soda, Y. Kitagawa, T. Onishi, Y. Takano, Y. Shigeta, H. Nagao, Y. Yoshioka, K. Yamaguchi, *Chem. Phys. Lett.* **2000**, *319*(3), 223–230.
- [259] A. P. Ginsberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*(1), 111–117.
- [260] A. Bencini, D. Gatteschi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*(19), 5763–5771.
- [261] V. Polo, E. Kraka, D. Cremer, *Mol. Phys.* **2002**, *100*(11), 1771–1790.
- [262] P. Kang, E. Bobyr, J. Dustman, K. O. Hodgson, B. Hedman, E. I. Solomon, T. D. P. Stack, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*(23), 11030–11038.
- [263] V. E. Goswami, A. Walli, M. Förster, S. Dechert, S. Demeshko, M. C. Holthausen, F. Meyer, *Chem. Sci.* **2017**, *8*(4), 3031–3037.
- [264] B. Schönecker, T. Zheldakova, Y. Liu, M. Kötteritzsch, W. Günther, H. Görls, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*(28), 3240–3244.
- [265] B. Schönecker, T. Zheldakova, C. Lange, W. Günther, H. Görls, M. Bohl, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*(23), 6029–6042.
- [266] B. Schönecker, C. Lange, T. Zheldakova, W. Günther, H. Görls, G. Vaughan, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 103–114.
- [267] B. Schönecker, C. Lange, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*(10), 2107–2124.
- [268] A. Giannis, P. Heretsch, V. Sarli, A. Stöbel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*(42), 7911–7914.
- [269] K. C. Fortner, D. Kato, Y. Tanaka, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*(1), 275–280.
- [270] Y. Y. See, A. T. Herrmann, Y. Aihara, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*(43), 13776–13779.
- [271] Y. Qiu, S. Gao, *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 562–581.
- [272] J. P. Klinman, *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 3013–3016.
- [273] P. Spuhler, M. C. Holthausen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*(48), 5961–5965.
- [274] P. Gupta, M. Diefenbach, M. C. Holthausen, M. Förster, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*(6), 1427–1435.
- [275] R. Trammell, Y. Y. See, A. T. Herrmann, N. Xie, D. E. Díaz, M. A. Siegler, P. S. Baran, I. Garcia-Bosch, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*(15), 7887–7904.

- [276] R. L. Peterson, R. A. Himes, H. Kotani, T. Suenobu, L. Tian, M. A. Siegler, E. I. Solomon, S. Fukuzumi, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*(6), 1702–1705.
- [277] W. T. Beeson, C. M. Phillips, J. H. D. Cate, M. A. Marletta, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*(2), 890–892.
- [278] J. J. Liu, D. E. Diaz, D. A. Quist, K. D. Karlin, *Isr. J. Chem.* **2016**, *56*(9–10), 738–755.
- [279] D. Maiti, A. A. Narducci Sarjeant, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*(21), 6720–6721.
- [280] A. Kunishita, M. Kubo, H. Sugimoto, T. Ogura, K. Sato, T. Takui, S. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*(8), 2788–2789.
- [281] J. Y. Lee, R. L. Peterson, K. Ohkubo, I. Garcia-Bosch, R. A. Himes, J. Woertink, C. D. Moore, E. I. Solomon, S. Fukuzumi, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*(28), 9925–9937.
- [282] A. Wada, M. Harata, K. Hasegawa, K. Jitsukawa, H. Masuda, M. Mukai, T. Kitagawa, H. Einaaga, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*(6), 798–799.
- [283] A. Kunishita, H. Ishimaru, S. Nakashima, T. Ogura, S. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*(13), 4244–4245.
- [284] S. Hong, S. M. Huber, L. Gagliardi, C. C. Cramer, W. B. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*(46), 14190–14192.
- [285] D. Maiti, D.-H. Lee, K. Gaoutchenova, C. Würtele, M. C. Holthausen, A. Narducci Sarjeant, J. Sundermeyer, S. Schindler, K. Karlin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*(1), 82–85.
- [286] L. Q. Hatcher, K. D. Karlin, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2004**, *9*(6), 669–683.
- [287] P. J. Donoghue, J. Tehranchi, C. J. Cramer, R. Sarangi, E. I. Solomon, W. B. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*(44), 17602–17605.
- [288] J. Becker, Y. Y. Zhyhadlo, E. D. Butova, A. A. Fokin, F. M. Metz, P. R. Schreiner, M. Förster, M. C. Holthausen, P. Specht, S. Schindler, *Manuskript in Bearbeitung*.
- [289] A. A. Fokin, P. R. Schreiner, *Chem. Rev.* **2002**, *102*(5), 1551–1594.

6 Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Juni 2014 bis Juni 2018 in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Max C. Holthausen an der Goethe-Universität Frankfurt angefertigt. Mein besonderer Dank gilt in erster Linie meinem Doktorvater, welcher mir die Bearbeitung vieler interessanter Projekte (meist in enger Kooperation mit experimentellen Arbeitsgruppen) und die Vorstellung meiner Forschungsergebnisse auf verschiedenen nationalen und internationalen Symposien ermöglichte; vor allem die STC in Potsdam bleibt unvergessen. Mein Dank gilt ebenso Prof. Dr. Sven Schneider für die Anfertigung des Zweitgutachtens. Des Weiteren möchte ich mich bei meinem Freund und Kollegen Dr. Martin Diefenbach für die Durchführung von *post*-Hartree-Fock-Rechnungen und die Hilfestellungen bei der Anfertigung von Manuskripten bedanken. Für die langjährige Bürofreundschaft und ein immer offenes Ohr danke ich Lioba Meyer. Der restlichen Arbeitsgruppe (Carolin Friedrich, Dr. Puneet Gupta, Andor Nadj, Timo Porsch, Julia Schweizer, Alexander Sturm, Dr. Guido Wagner und Josef Wender) gilt mein Dank für eine stets angenehme und inspirierende Arbeitsatmosphäre und die vielen anregenden Diskussionen. Meinen Praktikanten Dominik Brey, Jonas Peschina, Wjatscheslaw Popp und Hendrik Verplancke gilt der Dank für eine produktive Zusammenarbeit. Zudem möchte ich mich von tiefstem Herzen bei meiner Familie und insbesondere bei meinen Eltern für die stetige moralische und finanzielle Unterstützung während meiner Zeit als Student und Doktorand danken – ohne Euch wäre die Zeit an der Universität sicher weniger erfolgreich verlaufen. Meiner Schwester Kathrin und meinem Schwager Andreas danke ich für die immer herausragende Gastfreundschaft und die vielen lustigen Stunden. In guten wie in schlechten Zeiten stand mir meine Partnerin Stefanie zur Seite, herzlichen Dank dafür! Zudem gilt mein Dank den Familien Schmidt, Kreißl und Kühnreich für die herzliche Aufnahme in den engeren Familienkreis. Meinen Freunden danke ich in alphabetischer Reihenfolge für die vielen unterhaltsamen Stunden und die guten Gespräche: Erhan Cetiner, Andreas Diehl, Kim Eisenlohr, Sandra Endemann, Benjamin Fetsch, Sascha Hagemann, Michael Hannemann, Elia Heid, Valentin Hertz, Adelina Krasniqi, Nai-Wei Liu, Magdalena Lysien, Maximilian Manderscheid, Aitana Netzband, Denis und Elisabeth Neuhaus, Nina Nixdorf, Lino-Marius Samide, Jan Schlüter, Georg Sell, Daniel Sirim, Arif Türkmen, Johannes Waldheim, Sven Warhaut und nicht zuletzt Patrick Zehner.

7 Anhang

Im Folgenden sind das Publikationsverzeichnis mit Auflistung der Beiträge zu den Veröffentlichungen, eine Darstellung der Poster- und Vortragsbeiträge zu Konferenzen, ein tabellarischer Lebenslauf, eine Auflistung der experimentellen Kooperationspartner und die im Rahmen der vorliegenden Arbeit diskutierten wissenschaftlichen Publikationen aufgeführt.

7.1 Publikationsverzeichnis

1. S. Chakraborty, P. O. Lagaditis, **M. Förster**, E. A. Bielinski, N. Hazari, M. C. Holthausen, W. D. Jones, S. Schneider, *ACS Catalysis* **2014**, 4(11), 3994–4003; *Well-Defined Iron Catalysts for the Acceptorless Reversible Dehydrogenation-Hydrogenation of Alcohols and Ketones*.
 - Untersuchung des Katalysezyklus der Alkoholdehydrogenierung mit DFT-Methoden
 - Kalibrierung verschiedener DFT-Methoden anhand von experimentellen Standardbildungsenthalpien
 - Bestimmung des Einflusses von Protonen-Shuttling-Prozessen katalysiert durch protische Substrate
 - Thermochemische Untersuchung des Einflusses von kleinen Modellsystemen
 - Abschätzung der Stabilität verschiedener Isomere der katalytisch aktiven Spezies
2. E. A. Bielinski, **M. Förster**, Y. Zhang, W. H. Bernskoetter, N. Hazari, M. C. Holthausen, *ACS Catalysis* **2015**, 5(4), 2404–2415; *Base-Free Methanol Dehydrogenation Using a Pincer-Supported Iron Compound and Lewis Acid Co-catalyst*.
 - Durchführung von hochkorrelierten ab-initio-Rechnungen und Extrapolation der Energien zum Basissatz-Limit; Validation der angewandten DFT-Methodik durch Vergleich zu CCSD(T)-Ergebnissen
 - Vergleich von Protonen-Shuttling-Prozessen katalysiert durch verschiedene Substrate
 - Aufklärung des Mechanismus der katalytischen Dehydrogenierung von Methanol mit DFT-Methoden; Untersuchung alternativer Reaktionspfade zur initialen Dehydrogenierung von Methanol
 - Erklärung des Effekts des Co-Katalysators Na^+ auf die Senkung der effektiven Aktivierungsbarriere
3. A. Glüer, **M. Förster**, V. Celinski, J. Schmedt auf der Günne, M. C. Holthausen, S. Schneider, *ACS Catalysis* **2015**, 5(12), 7214–7217; *Highly Active Iron Catalyst for Ammonia Borane Dehydrocoupling at Room Temperature*.
 - Untersuchung des Katalysezyklus der Dehydrogenierung von Amminoboran mit DFT-Methoden

- Untersuchung von Reaktionspfaden zur Bildung der katalytisch aktiven Spezies
 - Aufklärung des Katalysezyklus anhand von mechanistischen DFT-Rechnungen; Untersuchung alternativer Reaktionspfade, welche aufgrund von höheren Barrieren ausgeschlossen werden konnten
4. C. Schiwiek, J. Meiners, **M. Förster**, C. Würtele, M. Diefenbach, M. C. Holthausen, S. Schneider, *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, *54*(50), 15271–15275; *Oxygen Reduction with a Bifunctional Iridium Dihydride Complex*.
- Kalibrierung von DFT-Methoden anhand von explizit korrelierten ab-initio-Rechnungen
 - Untersuchung verschiedener Reaktionspfade zur Sauerstoff-Aktivierung
 - Durchführung der Populationsanalyse des Zwischenprodukts, Interpretation der ungewöhnlichen (elektronischen) Struktur
 - Berechnung des Kurvenkreuzungspunktes im Laufe der O₂-Aktivierung
 - Aufklärung des Reaktionsmechanismus mit Berücksichtigung von autokatalytischen Prozessen
 - Untersuchung der Stabilität von O₂-verbrückten dinuklearen Komplexen
 - Berechnung von H/D-Isotopeneffekten für verschiedene Reaktionsschritte
5. G. A. Silantyev, **M. Förster**, B. Schluschaß, J. Abbenseth, C. Würtele, C. Volkmann, M. C. Holthausen, S. Schneider, *Angewandte Chemie International Edition* **2017**, *56*(21), 5872–5876; *Dinitrogen Splitting Coupled to Protonation*.
- Berechnung der Potentialenergiehyperfläche und der verschiedenen monoprotonierten Spezies
 - Durchführung der Populationsanalysen der stickstoffverbrückten Dimere sowie der Übergangszustände in den verschiedenen Spinzuständen
6. V. E. Goswami, A. Walli, **M. Förster**, S. Dechert, S. Demeshko, M. C. Holthausen, F. Meyer, *Chemical Science* **2017**, *8*, 3031–3037; *Acid/Base triggered interconversion of μ - η^2 : η^2 -peroxido and bis(μ -oxido) dicopper intermediates capped by proton-responsive ligands*.
- Simulation von UV/vis-Absorptionsspektren für ausgewählte Intermediate
 - Zuordnung der elektronischen Anregungsmuster in den experimentell beobachteten Absorptionsbanden
 - Validation verschiedener DFT-Methoden anhand des Vergleiches zu explizit korrelierten CCSD(T)-F12b Ergebnissen
 - Vorhersage der Struktureigenschaften des neutralen Bis(μ -oxo)-Komplexes **O7**
 - Berechnung der **P/O**-Isomerisierung für dikationische und neutrale Systeme
 - Untersuchung verschiedener Koordinationsmuster für den dikationischen μ - η^2 : η^2 -Peroxo-Komplex **P5**

7. P. Gupta, M. Diefenbach, M. C. Holthausen, **M. Förster**, *Chemistry – A European Journal* **2017**, *23*(6), 1427–1435; *Copper-Mediated Selective Hydroxylation of a Non-Activated C–H Bond in Steroids: A DFT Study of Schönecker’s Reaction*.

- Überprüfung und Erweiterung der mechanistischen DFT Studie
- Untersuchung von verschiedenen Konformationen des Steroid-Liganden
- Identifikation der selektivitätsbestimmenden Donor/Akzeptor-Wechselwirkungen basierend auf Orbitalanalysen
- Vervollständigung des DFT Benchmarks; Vergleich zu hochkorrelierten CCSD(T)-F12 und experimentellen Ergebnissen
- Untersuchung von alternativen Reaktionspfaden und Koordinationsmuster für verschiedene Cu-Komplexe

7.2 Beiträge zu Konferenzen

1. 50th Symposium on Theoretical Chemistry 2014 (Wien, Österreich) – Quantum Chemistry and Chemical Dynamics; **Poster**: Mechanism of the Fe-Catalyzed Acceptorless Alcohol Dehydrogenation
2. Heidelberg Forum of Molecular Catalysis 2015 (Heidelberg, Deutschland); **Poster**: Methanol Dehydrogenation Using a Fe-PNP Complex and Lewis Acid Co-Catalyst
3. Catalytic Routines for Small Molecule Activation 2015 (Tarragona, Spanien); **Poster**: Methanol Dehydrogenation Using a Fe-PNP Complex and Lewis Acid Co-Catalyst
4. 51st Symposium on Theoretical Chemistry 2015 (Potsdam, Deutschland) – Chemistry in Motion; **Poster**: Mononuclear Oxygen Reduction with an Iridium Dihydride Complex: Spin Surface Crossing As Kinetic Bottleneck
5. Koordinationschemie Treffen 2016 (Kiel, Deutschland); **Vortrag**: Aliphatic C–H Bond Hydroxylations Mediated by $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ Complexes: A DFT Perspective on Regio- and Stereoselective Reactions in Steroid Syntheses
6. Catalytic Routines for Small Molecule Activation 2016 (Ljubljana, Slowenien); **Vortrag**: Biomimetic Hydroxylation Mediated by a Bis(μ -oxo)dicopper Complex: A DFT Perspective on Regio- and Stereoselectivity in Steroid Syntheses
7. 52nd Symposium on Theoretical Chemistry 2016 (Bochum, Deutschland) – Chemistry in Solution; **Poster**: Copper-Mediated Hydroxylation of Non-Activated C–H Bonds in Steroids: A DFT Study of Schönecker’s Reaction
8. Modeling of Chemical and Biological (Re)Activity 2017 (Chennai, Indien); **Poster und Kurzvortrag**: Computational Bioinorganic Chemistry of $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ Complexes: Selective Hydroxylation of Aliphatic C–H Bonds
9. Models and Methods in Bioinorganic Chemistry 2017 (Loyola College, Chennai, Indien); **Vortrag**: Recent Findings in Computational Bioinorganic Models for Dinuclear Copper Proteins: DFT Benchmark and Selectivity in Aliphatic C–H Bond Hydroxylations
10. 11th Triennial Congress of the World Association of Theoretical and Computational Chemists 2017 (München, Deutschland); **Poster**: Computational Bioinorganic Chemistry of $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ Complexes: Selective Hydroxylation of Aliphatic C–H Bonds

7.3 Kooperationen

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit vorgestellten Forschungsarbeiten wurden größtenteils in Kooperation mit experimentellen Arbeitsgruppen angefertigt. Im Folgenden findet sich eine Auflistung der verschiedenen Kooperationspartner.

- Sven Schneider (Georg-August-Universität Göttingen)
- Nilay Hazari (Yale University)
- William D. Jones (University of Rochester)
- Wesley H. Bernskoetter (Brown University)
- Jörn Schmedt auf der Günne (Universität Siegen)
- Franc Meyer (Universität Göttingen)
- Siegfried Schindler (Justus-Liebig-Universität Gießen)
- Peter R. Schreiner (Justus-Liebig-Universität Gießen)
- Andrey A. Fokin (Kiev Polytechnic Institute)

7.4 Publikationen

Bei der Auflistung der verschiedenen Veröffentlichungen in Fachjournalen wurde auf die ergänzenden Informationen (*supporting informations*) verzichtet. Die entsprechenden Dokumente können auf den Internetseiten der jeweiligen Journale eingesehen werden.

Well-Defined Iron Catalysts for the Acceptorless Reversible Dehydrogenation-Hydrogenation of Alcohols and Ketones

Sumit Chakraborty,^{†,⊥} Paraskevi O. Lagaditis,^{‡,⊥} Moritz Förster,[§] Elizabeth A. Bielinski,^{||} Nilay Hazari,^{||} Max C. Holthausen,[§] William D. Jones,^{*,†} and Sven Schneider^{*,‡}

[†]Department of Chemistry, University of Rochester, Rochester, New York 14627, United States

[‡]Institut für Anorganische Chemie, Georg-August-Universität, Tammannstraße 4, 37077 Göttingen, Germany

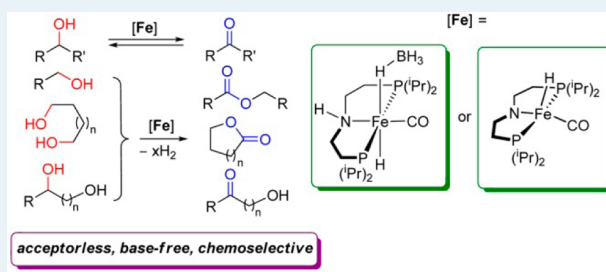
[§]Institut für Anorganische und Analytische Chemie, Goethe-Universität, Max-von-Laue-Strasse 7, 60438 Frankfurt am Main, Germany

^{||}Department of Chemistry, Yale University, P.O. Box 208107, New Haven, Connecticut 06520, United States

Supporting Information

ABSTRACT: Acceptorless dehydrogenation of alcohols, an important organic transformation, was accomplished with well-defined and inexpensive iron-based catalysts supported by a cooperating PNP pincer ligand. Benzylic and aliphatic secondary alcohols were dehydrogenated to the corresponding ketones in good isolated yields upon release of dihydrogen. Primary alcohols were dehydrogenated to esters and lactones, respectively. Mixed primary/secondary diols were oxidized at the secondary alcohol moiety with good chemoselectivity. The mechanism of the reaction was investigated using both experiment and DFT calculations, and the crucial role of metal–ligand cooperativity in the reaction was elucidated. The iron complexes are also excellent catalysts for the hydrogenation of challenging ketone substrates at ambient temperature under mild H₂ pressure, the reverse of secondary alcohol dehydrogenation.

KEYWORDS: iron, catalysis, acceptorless dehydrogenation, hydrogenation, metal–ligand cooperativity

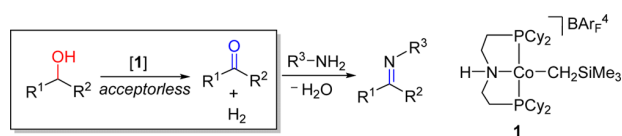


INTRODUCTION

Catalytic acceptorless alcohol dehydrogenation (AAD) is a convenient, atom-economical approach for alcohol oxidation without the need for an oxidant.¹ The reaction is also highly relevant to the field of organic-hydrogen-storage-materials as it provides a unique opportunity to release H₂ from sustainable sources, such as biomass-derived alcohols and carbohydrates under mild conditions.² Furthermore, reactive carbonyl compounds generated from AAD can be transformed into other useful organic materials such as imines and amides.³ From a thermodynamic point of view, alcohol dehydrogenation is generally an uphill process (i.e., endothermic) at room temperature;⁴ however, the release of H₂ gas has a favorable positive entropic contribution and the dehydrogenation equilibrium can be driven by removal of H₂.⁵

Despite the significance of this reaction, homogeneous catalysts for AAD protocols mostly employ precious and heavy metals such as Ru,⁶ Rh,⁷ Ir,^{6a,8} and Os.⁹ In comparison, the same reaction with catalysts that utilize nonprecious, earth-abundant metals is much less developed. Hanson and co-workers reported a cobalt catalyst (**1**) for AAD which is stabilized by a bis(phosphino)amine (PNP) ligand (Scheme 1).¹⁰ Several secondary aromatic and aliphatic alcohols were dehydrogenated under oxidant-free conditions. Labeling studies indicated an initial reversible alcohol dehydrogenation step

Scheme 1. Cobalt-Catalyzed Acceptorless Dehydrogenation of Alcohols and Dehydrogenative Coupling of Primary Alcohols and Amines



involving a cobalt hydride intermediate. Moreover, a catalytic cycle consisting of Co^{I/III} intermediates was proposed, and the importance of metal–ligand cooperativity was highlighted.¹¹ In the case of a primary alcohol, **1** was found to be much less effective. Nevertheless, dehydrogenation of primary alcohols was achieved in the presence of primary amines, and the corresponding imines were isolated from the Schiff-base reaction.¹⁰ Noticeably, for the dehydrogenative coupling of primary alcohols and amines, comparable catalytic activities to previously reported Ru-based catalysts were reported (1 mol % catalyst **1**), whereas AAD required much higher catalyst loadings (5 mol %).

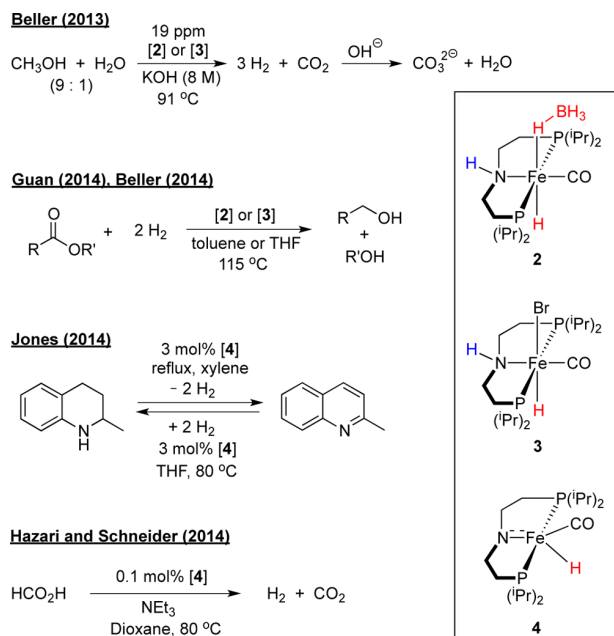
Received: July 7, 2014

Revised: September 24, 2014

Published: September 25, 2014

Most recently, several groups independently reported the synthesis of iron complexes (2, 3, 4, and related species) supported by chelating PNP ligands and their utilization in de/hydrogenation catalysis (Scheme 2).^{12–17} Initially, the Beller

Scheme 2. Catalytic Applications of PNP Supported Iron Complexes



group used complex 2 for catalytic H₂ production from methanol in the presence of KOH.¹² The reaction proceeds at a remarkably low catalyst loading (ppm level), and the high catalyst thermal stability (>90 °C) is noteworthy. Guan¹⁵ and Beller¹⁶ subsequently utilized precatalysts 2 and 3 for ester hydrogenation, and Jones¹⁷ reported the reversible de/hydrogenation of N-heterocycles with these complexes. The hydride amido species 4, which had been previously proposed by Beller as a crucial catalytically active intermediate, was also isolated and could be directly used as catalyst for this reaction.¹⁷ At the same time, Hazari and Schneider established that 4 can be used as a catalyst for formic acid dehydrogenation and described the equilibrium of 4 with the *cis*- and *trans*-dihydrides [Fe(H)₂CO{HN(CH₂CH₂PiPr₂)₂}] (5a/b) upon H₂ addition/elimination.¹⁴ As a joined, ongoing effort to develop base metal catalysts for de/hydrogenation, we here report new protocols for AAD of secondary and primary alcohols with the well-defined iron catalysts 2–4, as had been predicted in a theoretical study.¹⁸ Furthermore, we show that these species are also active for the reverse ketone hydrogenation of challenging substrates and describe initial experimental and computational mechanistic studies.

RESULTS AND DISCUSSION

We first studied AAD of 1-phenylethanol with precatalysts 2 and 3 under a variety of catalytic conditions (Table 1). The best results were obtained in refluxing toluene under a slow, steady N₂ flow (entry 3). Under these conditions with 1 mol % catalyst (2) loading 1-phenylethanol was quantitatively converted to acetophenone within 24 h as determined by ¹H NMR spectroscopy. The identity of the liberated gas was

Table 1. Acceptorless Dehydrogenation of 1-Phenylethanol Using Iron Pincer Complexes (2 and 3) as the Precatalysts

entry	catalyst (loading)	solvent	additive	time (h)	NMR conv. (%)
1	2 (3 mol %)	THF		24	87
2	2 (3 mol %)	toluene		24	100
3	2 (1 mol %)	toluene		24	100
4 ^a	3 (3 mol %)	THF	KO ^t Bu	24	79
5	3 (3 mol %)	THF		24	<5
6		toluene		24	0

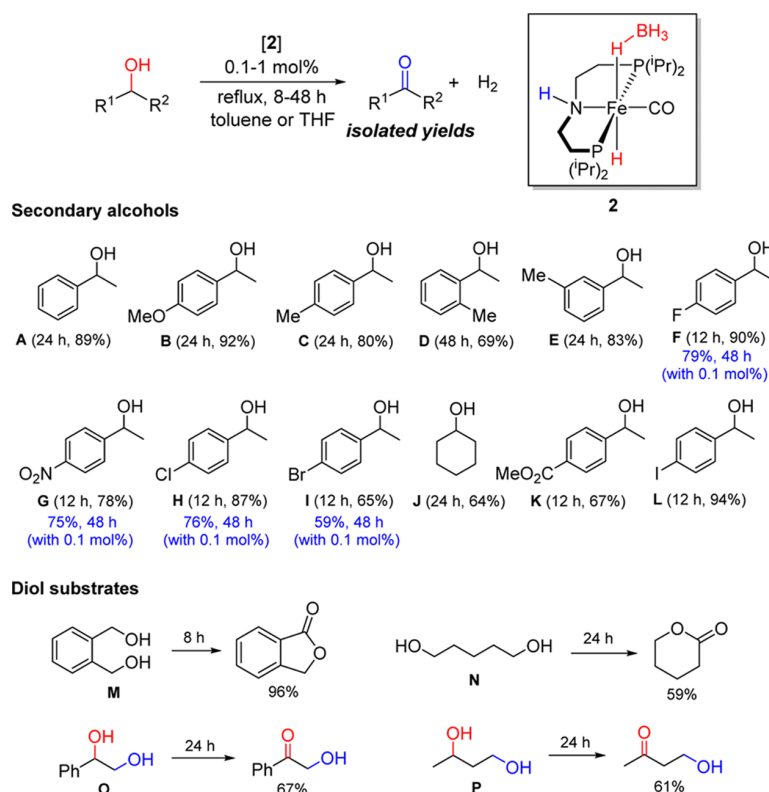
^a 10 mol % of KO^tBu was used with respect to catalyst 3.

examined by introducing the gas through a thick cannula into a separate reaction vessel containing cyclooctene, 4 mol % RhCl(PPh₃)₃, and 3 mL of THF at 60 °C.¹⁹ Analysis of these reaction products by GC-MS revealed clean formation of cyclooctane, confirming the release of H₂ upon AAD with precatalyst 2. Further confirmation of H₂ formation is provided by GC headspace gas analysis (see the Supporting Information). Complex 3 was also found to be an AAD precatalyst in the presence of KO^tBu, although lower conversions were obtained after the same time (entry 4). Almost no conversion was observed with complex 3 in the absence of base (entry 5), and no reaction occurred in the absence of any iron catalyst (entry 6).

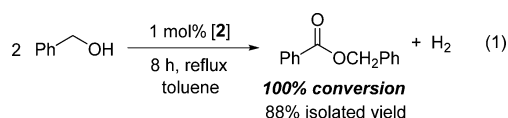
The substrate scope of AAD with precatalyst 2 was investigated (Scheme 3). Secondary benzylic alcohols (A–I, K, L) are dehydrogenated to the corresponding acetophenone derivatives in good isolated yields (65–92%). The reaction is tolerant to a variety of functional groups such as -OMe, -Me, and -NO₂ as well as halides (F, Cl, Br, and I). *ortho*-Methylated substrate D exhibits slower reaction rates than *para* and *meta* substituted substrates C and E. Importantly, for alcohols with electron-withdrawing substituents (F–I), the catalyst loading can be further lowered to 0.1 mol % (TON = 10³), albeit with longer reaction times. In addition to aromatic substrates, the aliphatic secondary alcohol cyclohexanol (J) was successfully dehydrogenated to give cyclohexanone. A substrate with an ester functional group (K) was also tolerated under these conditions.

Both homogeneous and heterogeneous catalysis was recently proposed for (transfer-)hydrogenation with related iron precatalysts, and distinguishing mechanisms can be challenging.²⁰ All (de)hydrogenation reactions reported here remained as transparent colored solutions throughout the reaction. Beller previously reported that MeOH reforming with 2/KOH was unaffected by substoichiometric amounts of PMe₃ and hence indicative of homogeneous catalysis. Likewise, in our case the Hg-poisoning test did not affect the reaction; however, mercury does not always inhibit iron nanoparticle catalysts.^{20e,f} Therefore, kinetic indications are generally more significant. Dehydrogenation of F with 4 was followed over time (see the Supporting Information), and no induction period was observed as, e.g., for Morris' heterogeneous iron transfer catalyst.^{20e,f} Furthermore, in the dehydrogenation of A (catalyst 2) the addition of a second batch after full conversion resulted in 53% conversion within the same reaction time. This result suggests that decomposition of 2 does not form a catalytically more active species (see below).

Scheme 3. Iron-Catalyzed Acceptorless Dehydrogenation of Alcohols using Precatalyst 2



Besides secondary alcohols, primary alcohols and diols were also examined. AAD of benzyl alcohol with precatalyst **2** gives full conversion after 8 h in refluxing toluene and benzyl benzoate was isolated as the sole product from this reaction (eq 1).



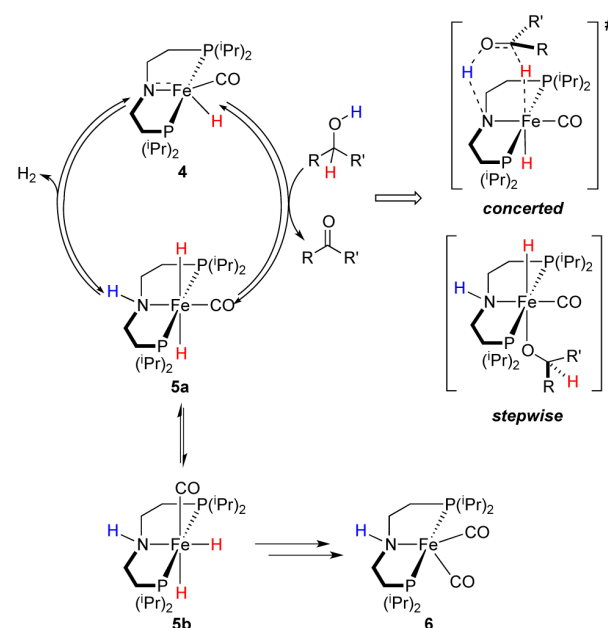
Product formation of the formal dehydrogenative Tishchenko reaction presumably results from addition of substrate to intermediate benzaldehyde and subsequent dehydrogenation of the hemiacetal (see below). Accordingly, intramolecular, dehydrogenative condensation of primary diols, such as 1,2-benzenedimethanol (**M**) and 1,5-pentanediol (**N**), using precatalyst **2**, readily produces the corresponding lactones, phthalide, and δ -valerolactone. Several groups have previously reported homogeneous catalysts for the base-free transfer-dehydrogenation of diols to lactones in the presence of a hydrogen acceptor such as acetone.²¹ However, reports related to base-free acceptorless conversion are extremely rare,²² and the use of a first-row transition metal-based homogeneous catalyst was only recently described for the first time.^{23,24}

The chemoselectivity of AAD was explored using two substrates with both primary and secondary alcohol functional groups. Complex **2** selectively dehydrogenates the secondary alcohol moiety in 1-phenyl-1,2-ethanediol (**O**), leaving the primary alcohol unaffected. While the methine C–H bond in **O** is weakened in the presence of the adjacent phenyl group replacement of the phenyl group with a methyl substituent (**P**) also results in exclusive secondary alcohol oxidation

(4-hydroxy-2-butanone). Precedence for such high secondary over primary alcohol chemoselectivity in homogeneous alcohol oxidation has been observed for only a few precious metal-based systems.^{6n,25}

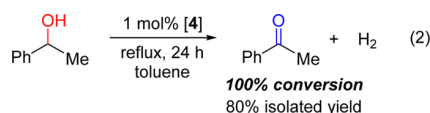
A plausible homogeneous mechanism for the iron-catalyzed alcohol dehydrogenation is outlined in Scheme 4. Based on our

Scheme 4. Proposed Catalytic Cycle for the Dehydrogenation of Alcohols



current understanding of the dehydrogenation of N-heterocycles¹⁷ and formic acid¹⁴ we propose that complex **4** is directly on the catalytic cycle. Previously, it was established that **4** reversibly adds H₂ to give mainly *trans*-dihydride complex **5a** and smaller amounts of *cis*-dihydride **5b**, which is in equilibrium with **5a** according to EXSY NMR experiments.¹⁴ Minor quantities of free N(CH₂CH₂PⁱPr₂)₂ and iron(0) complex [Fe(CO)₂{HN(CH₂CH₂PⁱPr₂)₂}] (**6**)¹³ are also observed. The relevance of **4** within the catalytic cycle of AAD is supported by a stoichiometric control reaction of **4** with 2 equiv of 1-butanol at room temperature. Slow, selective substrate conversion to *n*-butyl-butanoate is accompanied by formation of the same iron products (**5a**, **5b**, **6**) and free ligand as determined by ³¹P NMR spectroscopy, without detection of other intermediates. Hydrogen transfer from the substrate to **4** is conceivable either by a concerted pathway or stepwise through an alkoxide intermediate (Scheme 4), which remains at this point unresolved on experimental grounds. However, our computational results indicate low barriers for a concerted mechanism (see below). Comparison of the stoichiometric reactions of **4** with H₂ and 1-butanol, respectively, indicate considerably faster catalyst degradation to iron(0) and free ligand with alcohol as hydrogen source. This observation suggests that formation of inactive **6** might be initiated by H₂ reductive elimination from **5b** at low H₂ concentrations. In contrast, H₂ elimination from **5a** to amide **4** was shown under vacuum^{14,17} and closes the cycle in Scheme 4.

This mechanistic proposal suggests that complex **4** should be an active catalyst for AAD under base free conditions. Accordingly, 1-phenylethanol is selectively converted to acetophenone in boiling toluene with 1 mol % **4** as the catalyst (eq 2). Likewise, selective, dehydrogenation of several primary



alcohols to the respective esters is catalyzed by **4** with catalyst loadings as low as 0.1 mol % and conversions between 62 and 90% within 20 h (Table 2, entries 1–4). Under the same

Table 2. Iron-Catalyzed Dehydrogenation of Primary Alcohols Using Catalyst 4

entry	R	catalyst loading	NMR conv. (%) ^a
1	<i>n</i> -C ₃ H ₇	0.1 mol %	90 (75)
2	<i>n</i> -C ₄ H ₉	0.1 mol %	80 (72)
3	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	0.1 mol %	62 (60)
4	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	0.1 mol %	67 ^b (62)
5 ^c	<i>n</i> -C ₃ H ₇ OH	0.1 mol %	99 (85)
6	CH ₂ -Cy	0.4 mol %	76

^aIsolated yield in parentheses. ^b2% of 1-heptanal were also detected. ^cProduct: γ -butyrolactone.

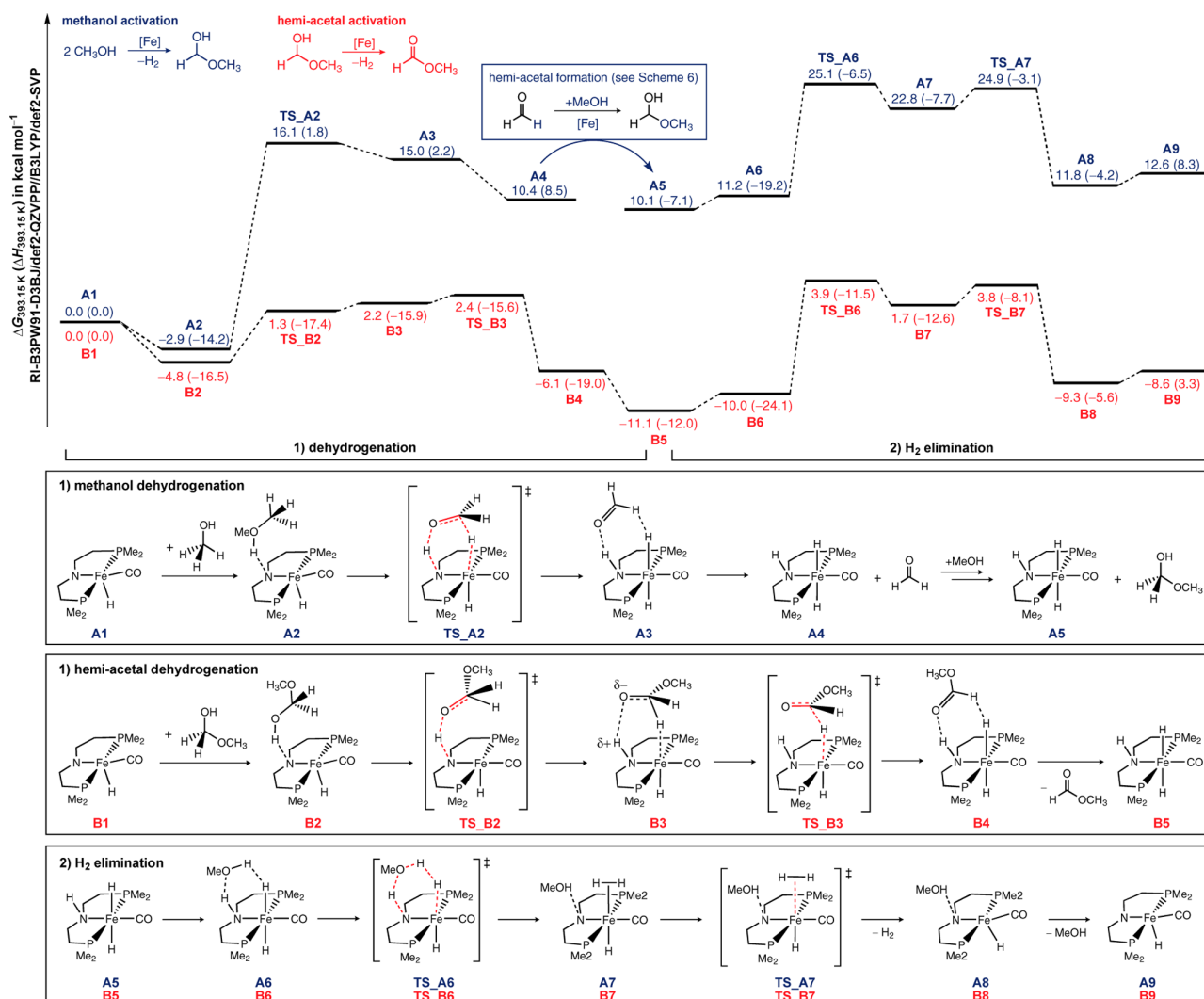
conditions, conversion of 1,4-butanediol to γ -butyrolactone is quantitative (entry 5). High conversion of the branched alcohol 1-cyclohexylmethanol (76%) requires slightly higher catalyst loading (0.4 mol %, entry 6). Importantly, no products other than the esters were observed for these reactions; although in

the case of 1-heptanol, small amounts of 1-heptanal were also seen, supporting a mechanism with initial aldehyde formation (see above).

The reaction mechanism underlying the AAD mediated by bifunctional iron catalyst **4** was further examined using DFT calculations (Scheme 5). We used MeOH and MeOCH₂OH as model substrate and intermediate, respectively, and PMe₂ truncated **4**. Relative free energies reported below have been obtained at the RI-B3PW91-D3BJ/def2-QZVPP//B3LYP/def2-SVP level of density functional theory and refer to the temperature regime employed in the experiments (120 °C). At these conditions, the overall formation of methyl formate is calculated to be slightly endergonic (endothermic) with $\Delta_R G = +4.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($\Delta_R H = +11.6 \text{ kcal mol}^{-1}$), which is in excellent agreement with experimental data (see the Supporting Information). Starting from the five-coordinate amido complex and methanol (**A1**, Scheme 5), the initial formation of an encounter complex (**A2**) via N···H···O hydrogen bonding is slightly exergonic. From here, concerted O–H/C–H hydrogen transfer from the substrate to the amido species exhibits a moderate barrier (**TS_A2**). It leads to the formation of an encounter complex between formaldehyde and *trans*-dihydride **A3**, which is, however, unbound at ΔG_{393} so that formaldehyde is liberated without barrier, in an exergonic step (**A3** → **A4**). Subsequently, the reaction of formaldehyde with a second equivalent of the substrate to an intermediate hemiacetal (**A5**) occurs in an iron-catalyzed reaction sequence with a small overall reaction barrier (see discussion and Scheme 6 below). Regeneration of the amido complex from the *trans*-dihydride **A5** is a multistep process catalyzed by the substrate (**A6–A9**, Scheme 5, bottom): The *trans*-dihydride forms an encounter complex with methanol, featuring simultaneous Fe–H···H–O dihydrogen bonding and N–H···O hydrogen bonding (**A6**), which assists an overall rate-limiting, synchronous proton transfer via **TS_A6** to form dihydrogen complex **A7**. For this step, indirect amine to hydride proton transfer via substrate mediated proton shuttling (Scheme 5) was computed to be slightly favored by $\Delta\Delta G_{393} = 3.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ over direct proton transfer without substrate involvement (see the Supporting Information). At this point we note that rate-limiting H₂ elimination is in line with the observation of **5a** in the stoichiometric reaction of **4** with 1-butanol (see above). Further, such Brønsted-acid catalyzed NH to hydride proton transfer was previously demonstrated experimentally for a related Ru(PNP) hydride complex.²⁶ The resulting nonclassical dihydrogen complex (**A7**) is stabilized by a hydrogen bond between the basic amide group and MeOH. Elimination of H₂ via **TS_A7** and decoordination of MeOH (**A8**) regenerates the amido complex (**A1**), accompanied by a minute barrier.

Our results discussed so far are in reasonably good agreement with a recent DFT study by Yang focusing on the dehydrogenation of ethanol to acetaldehyde catalyzed by complex **4**.¹⁸ As a consequence of the higher heat of hydrogenation of formaldehyde with respect to acetaldehyde, H₂ transfer from ethanol to **4** was computed to be less endergonic (0.6 kcal mol^{−1}) in this study than we found for our methanol model. Also, Yang reported a stepwise ionic pathway for the alcohol dehydrogenation step, whereas we found a concerted pathway for the dehydrogenation of MeOH. Importantly, however, the barrier for the alcohol-assisted proton shuttling within **5a** represents the highest overall barrier in both studies. Hence, the computed reaction profiles for this branch of overall AAD to ester are relatively robust with respect

Scheme 5. Computed Lowest Free-Energy Pathways for Methanol AAD at Catalytic Conditions (120°C) with Model Catalyst $[\text{FeH}(\text{CO})\{\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PMe}_2)_2\}]^{\text{a}}$



^aBlue: AAD from H_3COH to $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{OH}$ and H_2 (see Scheme 6 for the iron-catalyzed hemiacetal formation through reaction of MeOH with formaldehyde). Red: AAD from $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{OH}$ to $\text{H}_3\text{COC}(\text{O})\text{H}$ and H_2 . Free energies ΔG and enthalpies ΔH in kcal mol^{-1} computed at the RI-B3PW91-D3BJ/def2-QZVPP//B3LYP/def2-SVP level of DFT.

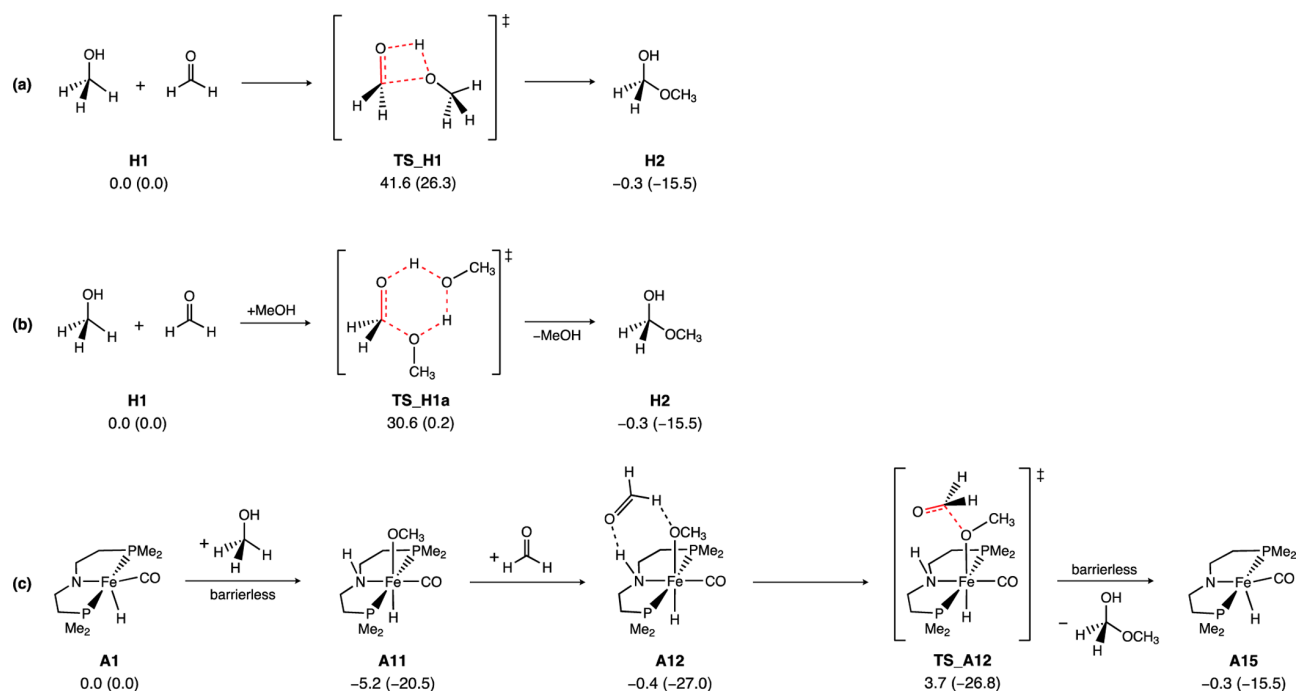
to the computational methods and to catalyst and substrate truncation, which lends further credibility to these results.

In the second branch of the overall reaction (Scheme 5, red), the hemiacetal formed in the first part of the reaction sequence is further dehydrogenated by the parent amide (**B1**) yet in a slightly different fashion: In contrast to the concerted hydrogen transfer onto the amido catalyst found in the case of MeOH , we did not find a single transition state for a concerted dehydrogenation of the hemiacetal but a stepwise reaction sequence: After formation of the $\text{N}\cdots\text{H}\cdots\text{O}$ hydrogen bridged complex **B2** in a slightly exergonic step, protonation of the amido ligand occurs with a low barrier of $6.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ (**TS_B2**). Yet, although the resulting complex **B3** is a clearly characterized stationary point identified by intrinsic-reaction-coordinate following calculations running downhill from the preceding transition state based on total energies, it does not represent a stable species on the free energy surface. Hydrogen transfer to the metal center (**TS_B3**) proceeds with a low

barrier to give complex **B4**. The latter subsequently decoordinates methyl formate yielding the *trans*-dihydrido intermediate **B5** in an exergonic step, akin to the situation found for the methanol dehydrogenation. The *trans*-dihydrido intermediate then undergoes the same methanol catalyzed H_2 elimination as reported above to close the catalytic cycle (Scheme 5, bottom). Hence, irrespective of some technical differences, both the methanol dehydrogenation (**A2** → **A4**) and the hemiacetal dehydrogenation (**B2** → **B5**) represent single elementary steps in the free energy regime, the former endergonic and the latter exergonic, with effective free-energy barriers of $\Delta\text{G}_{393} = 19.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ and $7.2 \text{ kcal mol}^{-1}$, respectively, and without occurrence of intermediates.

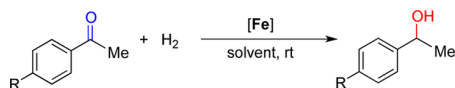
For the hemiacetal formation step from formaldehyde and methanol sketched in Scheme 5 we investigated three different routes. In line with recent theoretical work of Azofra et al. we compute large activation barriers for the noncatalyzed as well as the methanol-assisted reaction steps (Schemes 6a and 6b).³⁰

Scheme 6. Computed Free-Energy Pathways for Hemiacetal Formation from Methanol and Formaldehyde: (a) Direct Coupling Step; (b) Methanol Assisted Step; and (c) Iron Catalyzed Path^a



^aFree energies ΔG and enthalpies ΔH in kcal mol⁻¹ computed at the RI-B3PW91-D3BJ/def2-QZVPP//B3LYP/def2-SVP level of DFT.

Table 3. Iron-Catalyzed Hydrogenation of Acetophenones



entry	R	catalyst (loading)	<i>p</i> (bar)	solvent	time (h)	<i>T</i>	NMR conv. (%)
1	OMe	2 (1 mol %)	5.5	toluene	8	r.t.	100
2	OMe	3 (1 mol %) ^a	5.5	THF	8	r.t.	100
3	OMe	4 (1 mol %)	5.5	toluene	8	r.t.	100
4	H	4 (0.2 mol %)	1	THF	2	r.t.	100
5	H	4 (0.1 mol %)	5	THF	4	r.t.	100
6	H	4 (0.1 mol %)	5	THF	2	50 °C	100
7	H	4 (0.05 mol %)	5	THF	4	50 °C	100

^a10 mol % of KO^tBu with respect to catalyst 3 was used as activator.

We found, however, a low-barrier reaction sequence catalyzed by iron complex **A1** commencing with a barrierless addition of methanol across the Fe–N bond to form **A11** in a moderately exergonic step. Subsequent formation of a loose encounter complex with formaldehyde (**A12**) initiates the C–O coupling step via **TS_A12**, and liberation of the hemiacetal regenerates the catalyst **A15**. Hence, with an overall free-energy barrier of 8.9 kcal mol⁻¹, the hemiacetal formation step is efficiently catalyzed by the iron amido complex (complete presentation of path (c) in the Supporting Information).

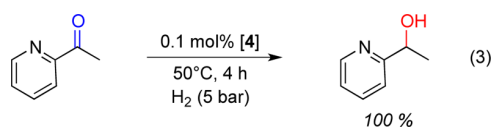
Overall, the calculations fully support our initial mechanistic speculations and emphasize the role of metal–ligand cooperativity in the reaction course. Since the AAD reaction of primary alcohols to esters represents the reverse process of ester hydrogenation, as described by Beller and Guan,^{15,16} our computational results are also relevant for this reaction.

Ketone hydrogenation, on the other hand, represents the reverse reaction of secondary alcohol dehydrogenation (see above) but has not been previously examined with these Fe(PNP) catalysts. The hydrogenation of carbonyl compounds with bifunctional iron catalysts has been examined in recent years by the groups of Casey, Morris and Milstein.²⁷ However, some substrates still remain challenging with respect to conversion and/or chemoselectivity.

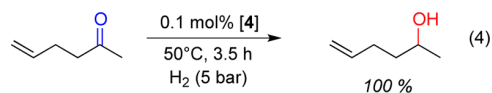
The model substrate 4'-methoxyacetophenone was hydrogenated (5.5 bar H₂) in toluene in the presence of precatalyst **2** (1 mol %) at room temperature (Table 3, entry 1). Quantitative conversion to 1-(4'-methoxyphenyl)ethanol was achieved within 8 h as determined by NMR spectroscopy. Complex **3** in the presence of KO^tBu (10 mol %) also serves as an equally effective precatalyst (entry 2). Moreover, when the five-coordinate complex **4** was used as the catalyst, similar catalytic activity was observed (entry 3). Further possible

reduction of the catalyst loading or pressure is demonstrated for catalyst **4**: Acetophenone is selectively hydrogenated to 1-phenylethanol at room temperature within 2 h using impressively low catalyst loading and H₂ pressure (0.2 mol % **4**, 1 bar H₂, entry 4). The catalyst loading can be further reduced to 0.1 mol % at slightly higher pressure and reaction times (5 bar H₂, r.t., 4 h, entry 5) or temperature (5 bar H₂, 50 °C, 2 h, entry 6) and even down to 0.05 mol % still at mild and practical conditions for full completion (5 bar H₂, 50 °C, 4 h, entry 7), i.e. TON > 2000. Hence, with respect to activity this system is comparable with the best known homogeneous iron catalysts for ketone hydrogenation.^{27e,k} A PMe₃ poisoning experiment (10 equiv with respect to **4**) was also carried out for acetophenone hydrogenation (0.1 mol % **4**, 5 bar H₂, 25 °C). Substrate conversion (68%) was slightly reduced, but catalysis was not inhibited as typically observed for other homogeneous iron catalysts.^{27j}

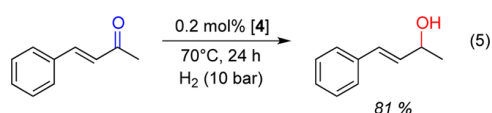
However, besides high activity, the chemoselectivity of catalyst **4** is also remarkable. For example, 2-acetylpyridine (eq 3) is converted in quantitative yield to the respective



alcohol with 0.1 mol % **4** at 5 bar H₂ (50 °C, 4 h). In comparison, Milstein's iron catalyst required 15 h (87% yield) under the same conditions,^{27e} and Morris' catalyst gave only 20% yield.^{27k} As also reported for Morris' catalyst (95% yield),^{27k} **4** catalyzes the chemoselective hydrogenation of 5-hexen-2-one to the respective unsaturated alcohol (eq 4),



which provides strong evidence for an outer sphere (bifunctional) mechanism. In addition, **4** exhibits high chemoselectivity with an α,β -unsaturated ketone (eq 5), and only minor



formation of the respective saturated ketone (12%) and alcohol (2%) is observed. In contrast, Milstein's iron catalyst is not selective with respect to these three products, and Morris' catalyst exhibited no conversion.

In summary, inexpensive homogeneous catalysts using earth-abundant iron have been utilized for the acceptorless dehydrogenation of alcohols and diols and for the reverse hydrogenation of challenging ketone substrates. The yields and chemoselectivities under mild, base free conditions for this system are remarkable compared with previous iron catalysts. Initial mechanistic examinations are in agreement with homogeneous catalysis for de/hydrogenation. The five-coordinate iron amido hydride species **4** is proposed to be the active catalyst in the dehydrogenation reaction, as supported by DFT calculations. Currently, our efforts are focused toward more detailed mechanistic studies of the dehydrogenation and hydrogenation reactions, which will be reported in the future.

EXPERIMENTAL SECTION

General Experimental Information. Unless otherwise noted, all the organometallic compounds were prepared and handled under a nitrogen atmosphere using standard Schlenk and glovebox techniques. Dry and oxygen-free solvents such as THF and pentane were collected from an Innovative Technology PS-MD-6 solvent purification system²⁸ and used throughout the experiments. Toluene was vacuum distilled from a purple solution of Na and benzophenone and stored over 4 Å molecular sieves. CDCl₃ was used without further purification. ¹H and ¹³C NMR were recorded on a Bruker Avance-400 or Bruker Avance-300 spectrometer. Chemical shift values in ¹H and ¹³C NMR spectra were referenced internally to the residual solvent resonances. GC-MS spectra were recorded on a Shimadzu QP2010 instrument. Complexes **2–4** have been previously reported in the literature.^{12–17} All the products isolated from the dehydrogenation and hydrogenation reactions are known compounds.³⁹

Catalytic Dehydrogenation of 1-Phenylethanol. In a glovebox, an iron complex (25 μ mol), KO^tBu (if required), and 1-phenylethanol (833 μ mol or 2.5 mmol) were mixed with 5 mL of solvent in a 50 mL flame-dried Schlenk flask. A condenser was attached to the flask, and the whole setup was brought outside the glovebox. The Schlenk flask containing the homogeneous mixture was then stirred under reflux for 24 h. During the reflux, the solution was continuously bubbled with N₂ (~1 atm), and the liberated H₂ gas was allowed to escape through an outlet port (a needle). After the reaction, the solution was allowed to cool to room temperature, filtered through a short silica gel column, and eluted with THF (10–15 mL). The resulting filtrate was evaporated under vacuum to afford an oily residue. Product identification and conversions were obtained from a ¹H NMR spectrum in CDCl₃ (Supporting Information).

Dehydrogenation of 1-phenylethanol (1 mol % catalyst **2**) in the presence of elemental mercury (1.5 g, 7.5 mmol) left the catalytic activity unaffected.

For gas analysis, dehydrogenation of 1-phenylethanol (1 mol % catalyst **2**) was carried out for 10 h, and the gas in the headspace was collected by a gastight syringe. H₂ was detected by GC-analysis as compared to an authentic sample of H₂ (see the Supporting Information). Alternatively, dehydrogenation of 1-phenylethanol (302 μ L, 2.5 mmol) with catalyst **2** (10 mg, 25 μ mol) in toluene (5 mL) was carried out after connecting the head space to a flask charged with RhCl(PPh₃)₃ (23 mg, 25 μ mol) and cyclooctene (81 μ L, 625 μ mol) in THF (5 mL) at 60 °C. After 24 h, 84% of the cyclooctene was converted to cyclooctane, according to GC-MS.

For successive addition experiment, in a glovebox a flame-dried 50 mL Schlenk flask was charged with catalyst **2** (10 mg, 25 μ mol), 1-phenylethanol (302 μ L, 2.5 mmol), and toluene (5 mL). The solution was stirred under reflux for 24 h under a nitrogen atmosphere, and H₂ was allowed to escape through an outlet port. After 24 h, a second batch of 1-phenylethanol (302 μ L, 2.5 mmol) was introduced into the system, and the dehydrogenation reaction was carried out for an additional 24 h. After this time, the solution was allowed to cool to room temperature, filtered through a silica gel column, and eluted with more toluene (10 mL). The resulting filtrate was evaporated under vacuum, and the percentage conversion for the second catalytic run was calculated from the relative ¹H NMR integrations.

General Procedure for the Iron-Catalyzed Dehydrogenation of Alcohols (A–P) with Catalyst 2. In a glovebox, a 50 mL flame-dried Schlenk flask was charged with catalyst 2 (10 mg, 25 μmol), an alcohol substrate (2.5 or 25 mmol), and 5 mL of toluene (substrates A–L) or 5 mL of THF (substrates M–P). After attaching a condenser to the Schlenk flask, the solution was stirred at 120 °C for a specific time under a constant N_2 flow. A needle was placed through the septum on top of the condenser to remove the liberated H_2 gas. After the reaction, the solution was allowed to cool to room temperature, filtered through a short silica gel column, and eluted with THF. The resulting filtrate was evaporated under vacuum to afford the pure product. ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra of the products were recorded in CDCl_3 and matched with the chemical shifts reported in the literature. Percentage yields were also calculated for these isolated products.

Catalytic Dehydrogenation of Benzyl Alcohol with Complex 2. In a glovebox, a flame-dried 50 mL Schlenk flask was charged with catalyst 2 (10 mg, 25 μmol), benzyl alcohol (259 μL , 2.5 mmol), and toluene (5 mL). The solution inside the flask was then stirred at 120 °C for 8 h under a constant N_2 flow. H_2 was allowed to escape through an outlet port. After the reaction, the solution was allowed to reach room temperature, filtered through a short silica gel column, and eluted with THF. The resulting filtrate was evaporated under vacuum to afford an oily material. ^1H NMR spectrum recorded for this residue in CDCl_3 showed quantitative formation of benzyl benzoate. No trace of benzaldehyde was found in the ^1H NMR spectrum.

General Procedure for the Catalytic Dehydrogenative Coupling of Alcohols or Diols with Complex 4. A Schlenk flask was charged with 4 (0.005 mmol), alcohol, and toluene (2 mL) in a drybox. The flask was then connected to a Schlenk vacuum line, equipped with a condenser and an oil bubbler. The solution was heated (120 °C) with stirring in an open system under a flow of argon for 20 h. After exposing the flasks to air and cooling, naphthalene was added as an internal standard and analyzed by ^1H NMR spectroscopy in CDCl_3 .

General Procedure for the Iron-Catalyzed Hydrogenation of 4'-Methoxyacetophenone. In a glovebox, a 25 mL stainless steel Parr pressure reactor was loaded with an iron complex (25 μmol), KO^tBu (if required), 4'-methoxyacetophenone (375 mg, 2.5 mmol), and 5 mL of toluene (or THF). The reactor was sealed, flushed with H_2 three times, and finally placed under 80 psig of H_2 pressure. The solution was then stirred at room temperature for 8 h. After the reaction, the solution was filtered through a short silica gel column and eluted with THF. The resulting filtrate was evaporated to dryness to afford the pure hydrogenation product. ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra of the product were recorded in CDCl_3 and matched with the reported spectra in the literature.

General Procedure for Hydrogenation Studies with Catalyst 4. All of the hydrogenation reactions were performed at constant pressures using a stainless steel 50 mL Parr hydrogenation reactor. The temperature was maintained at 50 or 70 °C using an oil bath. The reactor was flushed several times with hydrogen gas at 5 atm prior to the addition of catalyst and substrate. In a glovebox, a vial was charged with 4 (2 mg, 0.005 mmol) and 5 mL of THF, and a separate vial was charged with substrate (5.128 or 2.564 mmol) and 5 mL of THF. Each solution was then transferred to a syringe equipped with a 12 in. needle and stoppered with a rubber septum. Both syringes were taken out of the glovebox and injected to the prepared Parr reactor against a flow of hydrogen gas. In the case

of *trans*-4-phenyl-3-buten-2-one, the gas pressure was adjusted to 10 bar once solutions were injected. Small aliquots of the reaction mixture were sampled from a stainless-steel sampling dip tube attached to the Parr reactor. All samples for gas chromatography (GC) analyses were diluted to a total volume of approximately 1 mL using oxygenated methanol. The conversion of hydrogenated ketones was analyzed by an Agilent Technologies 7890A gas chromatograph equipped with a DB-5MS (30 m \times 0.25 mm; film thickness 0.25 μm) with an autoinjector (Agilent 7683B). Hydrogen was used as a mobile phase at a column pressure of 5 psi with a split flow rate of 1 mL/min. The injector temperature was 300 °C, and the FID temperature was 300 °C. One method was used to analyze the substrates; the oven temperature began at 40 °C for 1 min, then 15 °C per minute to 200 °C, and finally 200 °C for 1 min. The retention times for substrates and hydrogenated products are provided in the Supporting Information.

PMe_3 Poisoning Test in the Hydrogenation of Acetophenone with Catalyst 4. In a glovebox, a vial was charged with 4 (5 mg, 0.013 mmol) and 10 mL of THF, a second vial was charged with acetophenone (1553 mg, 12.821 mmol) and 10 mL of THF, and a third vial was charged with PMe_3 (10 mg, 0.119 mmol) and 5 mL of THF. Each solution was then transferred to a syringe equipped with a 12 in. needle and stoppered with a rubber septum. The syringes loaded with catalyst and substrate solutions were taken out of the glovebox and injected to the prepared Parr reactor against a flow of hydrogen gas (25 °C, 5 bar H_2). After 20 min, the syringe with the PMe_3 solution was injected into the Parr reactor under a flow of H_2 , and conversion was monitored over time by ^1H NMR and GC-FID analysis.

■ ASSOCIATED CONTENT

📄 Supporting Information

Experimental procedures, product characterization data, and details of DFT calculations. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Authors

*E-mail: jones@chem.rochester.edu.

*E-mail: sven.schneider@chemie.uni-goettingen.de.

Author Contributions

[†]These authors (S.C. and P.O.L.) contributed equally.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

Parts of this work were funded by the Center for Electrocatalysis, Transport Phenomena, and Materials (CETM) for Innovative Energy Storage, an Energy Frontier Research Center funded by the U.S. Department of Energy, and the ESD NYSTAR program (W.D.J.). S.S. and M.C.H. acknowledge support through the COST Action 1205 (CARISMA). P.O.L. is grateful to the Alexander von Humboldt Foundation for a postdoctoral scholarship. N.H. and E.A.B. acknowledge support from the National Science Foundation through the Center for the Capture and Conversion of CO_2 (Grant No. CHE-1240020). Calculations have been performed at the Center for Scientific Computing (CSC) Frankfurt on the FUCHS and LOEWE-CSC high-performance compute clusters.

REFERENCES

- (1) (a) Hamid, M. H. S. A.; Slatford, P. A.; Williams, J. M. J. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1555–1575. (b) Watson, A. J. A.; Williams, J. M. J. *Science* **2010**, *329*, 635–636. (c) Guillena, G.; J. Ramón, D.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2009**, *110*, 1611–1641. (d) Kawahara, R.; Fujita, K.-i.; Yamaguchi, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3643–3646. (e) Gunanathan, C.; Milstein, D. *Science* **2013**, *341*, 249.
- (2) (a) Junge, H.; Loges, B.; Beller, M. *Chem. Commun.* **2007**, 522–524. (b) Johnson, T. C.; Morris, D. J.; Wills, M. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 81–88. (c) Nielsen, M.; Kammer, A.; Cozzula, D.; Junge, H.; Gladiali, S.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 9593–9597. (d) Trincado, M.; Banerjee, D.; Grützmacher, H. *Energy Environ. Sci.* **2014**, *7*, 2464–2503.
- (3) (a) Zhang, J.; Leitus, G.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10840–10841. (b) Gunanathan, C.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *Science* **2007**, *317*, 790–792. (c) Patman, R. L.; Williams, V. M.; Bower, J. F.; Krische, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5220–5223. (d) Nixon, T. D.; Whittlesey, M. K.; Williams, J. M. J. *Dalton Trans.* **2009**, 753–762. (e) Andrushko, N.; Andrushko, V.; Roose, P.; Moonen, K.; Börner, A. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 640–643. (f) Gnanaprakasam, B.; Zhang, J.; Milstein, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1468–1471. (g) Döbereiner, G. E.; Crabtree, R. H. *Chem. Rev.* **2009**, *110*, 681–703. (h) Esteruelas, M. A.; Honeczek, N.; Oliván, M.; Oñate, E.; Valencia, M. *Organometallics* **2011**, *30*, 2468–2471. (i) Maggi, A.; Madsen, R. *Organometallics* **2012**, *31*, 451–455. (j) Rigoli, J. W.; Moyer, S. A.; Pearce, S. D.; Schomaker, J. M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1746–1749. (k) Kossov, E.; Diskin-Posner, Y.; Leitus, G.; Milstein, D. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 497–504.
- (4) For example, the dehydrogenation of isopropyl alcohol to form acetone and H₂ is endothermic by ~16.5 kcal/mol Wiberg, K. B.; Crocker, L. S.; Morgan, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3447–3450.
- (5) The entropic contribution for a reaction accompanying H₂ liberation at room temperature is ~8 kcal/mol: Watson, L.; Eisenstein, O. *J. Chem. Educ.* **2002**, *79*, 1269.
- (6) For Ru-based catalysts, see: (a) Dobson, A.; S. Robinson, D. J. *Organomet. Chem.* **1975**, *87*, C52–C53. (b) Dobson, A.; Robinson, S. D. *Inorg. Chem.* **1977**, *16*, 137–142. (c) Morton, D.; Cole-Hamilton, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 248–249. (d) Lighthart, G. B. W. L.; Meijer, R. H.; Donners, M. P. J.; Meuldijk, J.; Vekemans, J. A. J. M.; Hulshof, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1507–1509. (e) Jung, C. W.; Garrou, P. E. *Organometallics* **1982**, *1*, 658–666. (f) Zhang, J.; Gandelman, M.; Shimon, L. J. W.; Rozenberg, H.; Milstein, D. *Organometallics* **2004**, *23*, 4026–4033. (g) Junge, H.; Beller, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1031–1034. (h) Adair, G. R. A.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8233–8235. (i) van Buijtenen, J.; Meuldijk, J.; Vekemans, J. A. J. M.; Hulshof, L. A.; Kooijman, H.; Spek, A. L. *Organometallics* **2006**, *25*, 873–881. (j) Hamid, M. H. S. A.; Williams, J. M. J. *Chem. Commun.* **2007**, 725–727. (k) Hollmann, D.; Tillack, A.; Michalik, D.; Jackstell, R.; Beller, M. *Chem.—Asian J.* **2007**, *2*, 403–410. (l) Shahane, S.; Fischmeister, C.; Bruneau, C. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 1425–1428. (m) Montag, M.; Zhang, J.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10325–10328. (n) Tseng, K.-N. T.; Kampf, J. W.; Szymczak, N. K. *Organometallics* **2013**, *32*, 2046–2049. (o) Zeng, G.; Sakaki, S.; Fujita, K.-i.; Sano, H.; Yamaguchi, R. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 1010–1020.
- (7) For Rh-based catalysts, see: (a) Morton, D.; Cole-Hamilton, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 248–249. (b) Zweifel, T.; Naubron, J.-V.; Grützmacher, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 559–563.
- (8) For Ir-based catalysts, see: (a) Lin, Y.; Ma, D.; Lu, X. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3115–3118. (b) Morales-Morales, D.; Redón, R.; Wang, Z.; Lee, D. W.; Yung, C.; Magnuson, K.; Jensen, C. M. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 823–829. (c) Fujita, K.-i.; Tanino, N.; Yamaguchi, R. *Org. Lett.* **2006**, *9*, 109–111. (d) Royer, A. M.; Rauchfuss, T. B.; Wilson, S. R. *Inorg. Chem.* **2007**, *47*, 395–397. (e) Royer, A. M.; Rauchfuss, T. B.; Gray, D. L. *Organometallics* **2010**, *29*, 6763–6768. (f) Musa, S.; Shaposhnikov, I.; Cohen, S.; Gelman, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3533–3537. (g) Fujita, K.-i.; Yoshida, T.; Imori, Y.; Yamaguchi, R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2278–2281. (h) Li, H.; Lu, G.; Jiang, J.; Huang, F.; Wang, Z.-X. *Organometallics* **2011**, *30*, 2349–2363. (i) Mena, I.; Casado, M. A.; Polo, V.; García-Orduña, P.; Lahoz, F. J.; Oro, L. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8259–8263.
- (9) Bertoli, M.; Choualeb, A.; Lough, A. J.; Moore, B.; Spasyuk, D.; Gusev, D. G. *Organometallics* **2011**, *30*, 3479–3482.
- (10) Zhang, G.; Hanson, S. K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 650–653.
- (11) Zhang, G.; Vasudevan, K. V.; Scott, B. L.; Hanson, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8668–8681.
- (12) Alberico, E.; Sponholz, P.; Cordes, C.; Nielsen, M.; Drexler, H.-J.; Baumann, W.; Junge, H.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 14162–14166.
- (13) Koehne, I.; Schmeier, T. J.; Bielinski, E. A.; Pan, C. J.; Lagaditis, P. O.; Bernskoetter, W. H.; Takase, M. K.; Würtele, C.; Hazari, N.; Schneider, S. *Inorg. Chem.* **2013**, *53*, 2133–2143.
- (14) Bielinski, E. A.; Lagaditis, P. O.; Zhang, Y.; Mercado, B. Q.; Würtele, C.; Bernskoetter, W. H.; Hazari, N.; Schneider, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10234–10237.
- (15) Chakraborty, S.; Dai, H.; Bhattacharya, P.; Fairweather, N. T.; Gibson, M. S.; Krause, J. A.; Guan, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7869–7872 Provisional US patent application with a serial number of 61/972927, 2014.
- (16) Werkmeister, S.; Junge, K.; Wendt, B.; Alberico, E.; Jiao, H.; Baumann, W.; Junge, H.; Gallou, F.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 8722–8726.
- (17) Chakraborty, S.; Brennessel, W. W.; Jones, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8564–8567.
- (18) Yang, X. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2684–2688.
- (19) Similar dual experiments were performed by Hanson and co-workers. See ref 10.
- (20) (a) Widegren, J. A.; Finke, R. G. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *198*, 317–341. (b) Crabtree, R. H. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1536–1554. (c) Bedford, R. B.; Betham, M.; Bruce, D. W.; Davis, S. A.; Frost, R. M.; Hird, M. *Chem. Commun.* **2006**, 1398–1400. (d) Rangheard, C.; de Julian Fernandez, C.; Phua, P.-H.; Hoorn, J.; Lefort, L.; de Vries, J. G. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 8464–8471. (e) Sonnenberg, J. F.; Coombs, N.; Dube, P. A.; Morris, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5893–5899. (f) Sonnenberg, J. F.; Morris, R. H. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 3426–3438.
- (21) (a) Murahashi, S.; Naota, T.; Ito, K.; Maeda, Y.; Taki, H. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4319–4327. (b) Lin, Y.; Zhu, X.; Zhou, Y. *J. Organomet. Chem.* **1992**, *429*, 269–274. (c) Coleman, M. G.; Brown, A. N.; Bolton, B. A.; Guan, H. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 967–970. (d) Endo, Y.; Bäckvall, J.-E. *Chem. — Eur. J.* **2011**, *17*, 12596–12601. (e) Buntara, T.; Noel, S.; Phua, P. H.; Melián-Cabrera, I.; de Vries, J. G.; Heeres, H. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7083–7087.
- (22) (a) Zhao, J.; Hartwig, J. F. *Organometallics* **2005**, *24*, 2441–2446. (b) Muñiz, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6622–6627. (c) Zhang, J.; Balaraman, E.; Leitus, G.; Milstein, D. *Organometallics* **2011**, *30*, 5716–5724.
- (23) Kamitani, M.; Ito, M.; Itazaki, M.; Nakazawa, H. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7941–7944.
- (24) Fe-catalyzed AAD with base as co-catalyst was also recently reported: Song, H.; Kang, B.; Hong, S. H. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2889–2895.
- (25) (a) de Graauw, C. F.; Peters, J. A.; van Bekkum, H.; Huskens, J. *Synthesis* **1994**, 1007–1017. (b) Manzini, S.; Urbina-Blanco, C. A.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2013**, *32*, 660–664.
- (26) Friedrich, A.; Drees, M.; Schmedt auf der Günne, J.; Schneider, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17552–17553.
- (27) (a) Bullock, R. M. *Science* **2013**, *342*, 1054–1056. (b) Casey, C. P.; Guan, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5816–5817. (c) Sui-Seng, C.; Freutel, F.; Lough, A. J.; Morris, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 940–943. (d) Mikhailine, A.; Lough, A. J.; Morris, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1394–1395. (e) Langer, R.; Leitus, G.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 2120–2124. (f) Sues, P. E.; Lough, A. J.; Morris, R. H. *Organometallics* **2011**, *30*, 4418–4431. (g) Lagaditis, P. O.; Lough, A. J.; Morris, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9662–9665. (h) Mikhailine, A. A.; Maishan, M.

I.; Morris, R. H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4638–4641. (i) Langer, R.; Iron, M. A.; Konstantinovski, L.; Diskin-Posner, Y.; Leitus, G.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18*, 7196–7209. (j) Mikhailine, A. A.; Maishan, M. L.; Lough, A. J.; Morris, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12266–12280. (k) Lagaditis, P. O.; Sues, P. E.; Sonnenberg, J. F.; Wan, K. Y.; Lough, A. J.; Morris, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1367–1380.

(28) Pangborn, A. B.; Giardello, M. A.; Grubbs, R. H.; Rosen, R. K.; Timmers, F. J. *Organometallics* **1996**, *15*, 1518–1520.

(29) (a) Tamura, Y.; Yakura, T.; Haruta, J.-I.; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3837–3840. (b) Kuse, M.; Isobe, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2629–2639. (c) Schomaker, J. M.; Travis, B. R.; Borhan, B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3089–3092. (d) Plietker, B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8287–8296. (e) Murphy, J. A.; Commeureuc, A. G. J.; Snaddon, T. N.; McGuire, T. M.; Khan, T. A.; Hisler, K.; Dewis, M. L.; Carling, R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1427–1429. (f) Jiang, N.; Ragauskas, A. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7087–7090. (g) Qian, W.; Jin, E.; Bao, W.; Zhang, Y. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 556–562. (h) Fujita, K.-i.; Tanino, N.; Yamaguchi, R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 109–111. (i) Berini, C.; Winkelmann, O. H.; Otten, J.; Vivic, D. A.; Navarro, O. *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 6857–6860. (j) Manzini, S.; Urbina-Blanco, C. A.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2013**, *32*, 660–664.

(30) Azofra, L. M.; Alkorta, I.; Elguero, J.; Toro-Labbé, A. *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 8250–8259.

Base-Free Methanol Dehydrogenation Using a Pincer-Supported Iron Compound and Lewis Acid Co-catalyst

Elizabeth A. Bielinski,[†] Moritz Förster,[‡] Yuanyuan Zhang,[§] Wesley H. Bernskoetter,^{*,§} Nilay Hazari,^{*,†} and Max C. Holthausen^{*,‡}

[†]Department of Chemistry, Yale University, P.O. Box 208107, New Haven, Connecticut 06520, United States

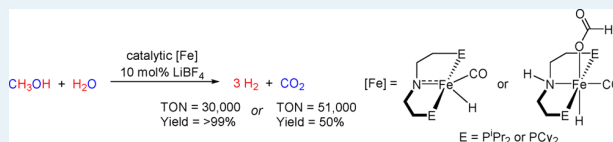
[‡]Institut für Anorganische und Analytische Chemie, Goethe-Universität, Max-von-Laue-Strasse 7, 60438 Frankfurt am Main, Germany

[§]Department of Chemistry, Brown University, Providence, Rhode Island 02912, United States

S Supporting Information

ABSTRACT: Hydrogen is an attractive alternative energy vector to fossil fuels if effective methods for its storage and release can be developed. In particular, methanol, with a gravimetric hydrogen content of 12.6%, is a promising target for chemical hydrogen storage. To date, there are relatively few homogeneous transition metal compounds that catalyze the aqueous phase dehydrogenation of methanol to release hydrogen and carbon dioxide. In general, these catalysts utilize expensive precious metals and require a strong base. This paper shows that a pincer-supported Fe compound and a co-catalytic amount of a Lewis acid are capable of catalyzing base-free aqueous phase methanol dehydrogenation with turnover numbers up to 51 000. This is the highest turnover number reported for either a first-row transition metal or a base-free system. Additionally, this paper describes preliminary mechanistic experiments to understand the reaction pathway and propose a stepwise process, which requires metal–ligand cooperativity. This pathway is supported by DFT calculations and explains the role of the Lewis acid co-catalyst.

KEYWORDS: iron, catalysis, methanol dehydrogenation, metal–ligand cooperativity, pincer ligands, DFT calculations



INTRODUCTION

As the worldwide demand for energy increases, the development of large-scale alternatives to fossil fuels will become more important from both environmental and economic standpoints.¹ H₂ is a potential clean energy source as its combustion results only in the generation of water as a byproduct.² In particular, chemical H₂ storage (CHS) based on the reversible (de)hydrogenation of organic molecules represents a method by which a liquid organic carrier (LOC) may serve as a safe and easily transportable fuel.³ The selective release of H₂ from a LOC, followed by either direct combustion or use as a feedstock in a proton-exchange membrane fuel cell,⁴ would allow for the generation of energy from H₂ while avoiding the dangers and difficulties associated with its transport.³ Methanol (MeOH) is a promising target for CHS,^{3a,5} as it has a high gravimetric H₂ content (12.6%) and can be dehydrogenated in the presence of water to release 3 equiv of H₂ (eq 1). Furthermore, it can be generated from renewable sources.^{5b}



Currently in re-formed MeOH fuel cells, heterogeneous catalysts are used to release H₂ from MeOH for the generation of electricity.^{3a,6} These catalysts operate at high temperatures and pressures and produce a significant amount of CO, which ultimately poisons the fuel cell.^{3a,6a} Although there has been ongoing research into the development of homogeneous

catalysts for MeOH dehydrogenation since the 1980s,⁷ only recently have a number of well-defined systems that can catalyze the full dehydrogenation of MeOH and water to H₂ and CO₂ been reported (Table 1).⁸ These systems generally operate at significantly lower temperatures than heterogeneous catalysts and produce less CO. However, to date the most active homogeneous catalysts are based on expensive precious metals such as Ru,^{8b} and with the exception of Grützmacher's seminal system,^{8a} require either the use of a strong base or a precious metal co-catalyst.

The only reported first-row transition metal catalyst for MeOH dehydrogenation was described by Beller and co-workers.^{8c} This complex, (ⁱPrPNP)^{Fe}(CO)H(HBH₃) (ⁱPrPNP = N(CH₂CH₂PⁱPr₂)₂, C),⁹ features a bifunctional PNP ligand and is able to achieve ~10 000 TONs in the presence of 8 M KOH. We, along with several other groups, have been studying the related amido compounds (^RPNP)FeH(CO) (^RPNP = N{CH₂CH₂(PR₂)₂}; R = ⁱPr (1a) or Cy (1b)),¹⁰ which in the case of 1a can be formed by the addition of base to C. It has been demonstrated that 1a can dehydrogenate primary alcohols such as 1-butanol to the corresponding esters without a base or H₂ acceptor (Scheme 1),^{10e} whereas 1a and 1b can be used as

Received: January 22, 2015

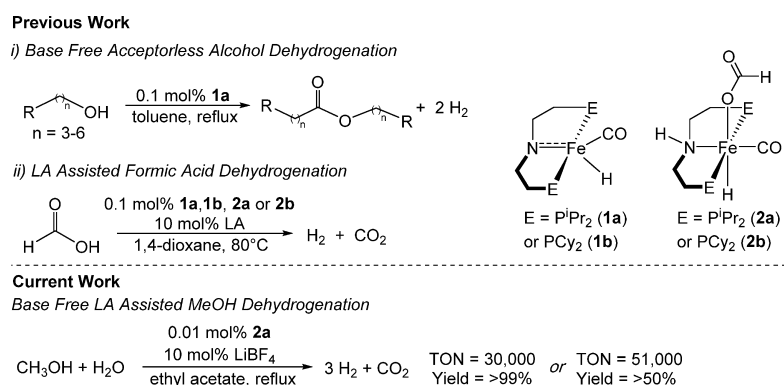
Revised: March 3, 2015

Published: March 5, 2015

Table 1. Homogeneous Transition Metal Catalysts for Aqueous Phase MeOH Dehydrogenation to CO₂ and H₂

catalyst	ratio MeOH/H ₂ O	solvent	additive	TON	yield (%)	reference
A	1:1 MeOH/H ₂ O	toluene	KOH	28,000	77	Milstein ^{8d}
B	4:1 MeOH/H ₂ O	neat	8 M KOH	350,000	27	Beller ^{8b}
C	4:1 MeOH/H ₂ O	neat	8 M KOH	9800	6	Beller ^{8c}
D	1:1 MeOH/H ₂ O	THF		540	90	Grützmacher ^{8a}
E	4:1 MeOH/H ₂ O	triglyme		4200	26	Beller ^{8c}

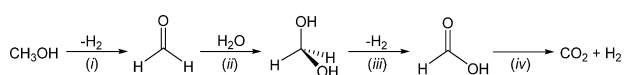
Scheme 1. Summary of Selected Previous and Current Reactions Catalyzed by 1a, 1b, 2a, and 2b



highly efficient catalysts for formic acid dehydrogenation in combination with a Lewis acid (LA).^{10d} Similarly, the related formate complexes **2a** and **2b**, which are proposed to generate **1a** and **1b** in situ, are also active catalysts for formic acid dehydrogenation in the presence of a LA.^{10d} Herein we demonstrate that **1a**, **1b**, **2a**, and **2b** in the presence of a LA co-catalyst can be used as catalysts for the dehydrogenation of MeOH without added base. We report a maximum TON of ~51 000, the highest for either a first-row transition metal based catalyst or a base free system. In addition, we describe preliminary mechanistic studies and suggest a connection between Beller's catalyst **C** and **1a**.

RESULTS AND DISCUSSION

Previously it has been proposed that the complete aqueous phase dehydrogenation of MeOH to CO₂ and H₂ occurs following the stepwise pathway shown in Scheme 2.^{8a,b} Initial

Scheme 2. Proposed Stepwise Pathway for Aqueous Phase Dehydrogenation of MeOH to CO₂ and H₂

dehydrogenation of MeOH produces formaldehyde and releases 1 equiv of H₂. Subsequently, the reaction of water with formaldehyde generates methanediol, which undergoes a second dehydrogenation to produce formic acid and a second equivalent of H₂. Finally, formic acid dehydrogenation results in the release of the third equivalent of H₂, along with CO₂. Given that **1a** and related Fe complexes catalyze both the dehydrogenation of primary alcohols such as 1-butanol to esters (analogous to steps i–iii in Scheme 2) and formic acid dehydrogenation (step iv in Scheme 2) without a base, we postulated that they may be able to perform base-free aqueous phase MeOH dehydrogenation if compatible conditions for both reactions could be developed. To achieve this tandem reaction we pursued a strategy in which we first studied the dehydrogenation of MeOH in the absence of water (step i) and then explored full aqueous phase MeOH dehydrogenation.

MeOH Dehydrogenation in the Absence of Water.

Although catalysts **1a** and **1b** were used to dehydrogenate primary alcohols,^{10e} MeOH was not used as a substrate. Initially, we screened conditions for the dehydrogenation of MeOH in the absence of water using **1b** as the catalyst (Tables 2 and 3). The primary products of this reaction were methyl formate and H₂; the latter was identified using gas chromatography (GC) (see Supporting Information Figure

Table 2. Solvent Screen for MeOH Dehydrogenation Catalyzed by 1b^a

$$\text{CH}_3\text{OH} \xrightarrow[5 \text{ mL solvent, reflux}]{1 \text{ mol\% } \mathbf{1b}} \text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OCH}_3 + 2 \text{ H}_2$$

solvent	time ^b (min)	TON ^c	yield (%)
dioxane	20	53	26
propylene carbonate	20	71	35
chlorobenzene	10	80	40
dimethyl sulfoxide	11	96	48
tetrahydrofuran	12	107	53
cyclopentylmethyl ether	10	112	56
toluene	15	116	58
acetonitrile	10	170	85
ethyl acetate	10	176	88

^aReaction conditions: MeOH (36 μL , 0.91 mmol), **1b** (9.1 μmol , 1 mol %) 5 mL solvent, reflux. ^bTime at which no further increase in TON was observed. ^cTON was measured using a gas buret. Each equivalent of H₂ generated is counted as a TON. All numbers are the average of two runs.

Table 3. Catalyst Optimization for MeOH Dehydrogenation^a

$$\text{CH}_3\text{OH} \xrightarrow[10 \text{ mL Ethyl acetate, reflux}]{[\text{Fe}]} \text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OMe} + 2 \text{ H}_2$$

catalyst	mol % [Fe]	time (min) ^b	TON ^c	yield (%)
1a	0.1	50	1460	73
1b	0.1	45	1421	71
C	0.1	40	384	19
2a	0.1	25	255	12
2a + 10 mol % LiBF ₄	0.1	40	>1999	>99
2b	0.1	30	126	6
2b + 10 mol % LiBF ₄	0.1	45	1920	96
2a + 10 mol % LiBF ₄	0.01	265	>19999	>99
2a + 10 mol % LiBF ₄	0.001	340	12400	6

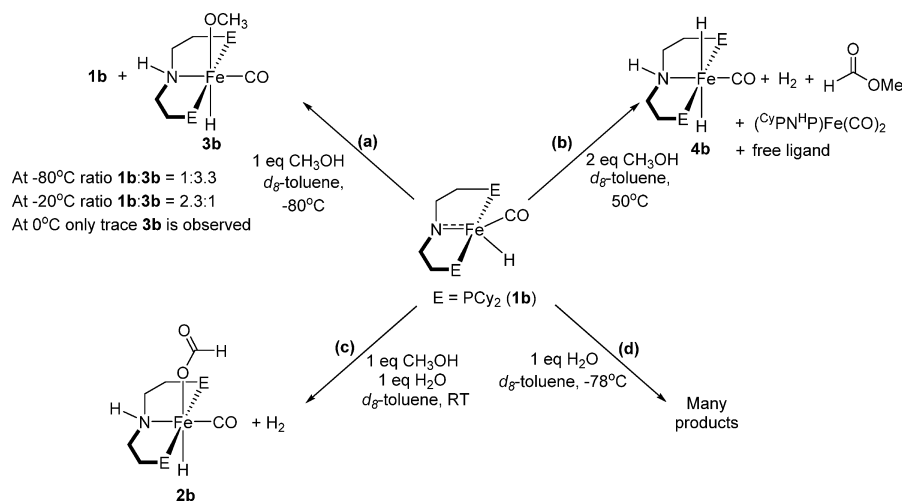
^aReaction conditions: MeOH (36 μL , 0.91 mmol), [Fe] (0.001–0.1 mol %), 10 mL of ethyl acetate, reflux. ^bTime at which no further increase in TON was observed. ^cTON was measured using a gas buret. Each equivalent of H₂ generated is counted as a TON. All numbers are the average of two runs.

S10). High yields of methyl formate were obtained only when the moderately polar solvents ethyl acetate and acetonitrile were utilized (Table 2). In contrast, excellent yields were previously obtained for the dehydrogenation of 1-butanol in nonpolar toluene.^{10e} The reasons for the excellent performance in ethyl acetate and acetonitrile, and the relatively low yield for MeOH dehydrogenation in nonpolar solvents such as toluene are unclear. In subsequent optimization reactions, ethyl acetate was used as the solvent because there is a significant decrease in catalytic activity when formic acid dehydrogenation catalyzed by **1** is performed in acetonitrile, which therefore is not a suitable solvent for full aqueous phase MeOH dehydrogenation (see Table S1). The dehydrogenation of MeOH was dependent not only on the identity of solvent but also on the concentration (see Table S2). Dilution studies indicate that the reaction fails at high concentrations. This is consistent with a bimolecular catalyst decomposition pathway, and single crystals of the Fe(0) complex (^{Cy}PN^HP)Fe(CO)₂, which is proposed to form in a bimolecular fashion, were obtained from a completed catalytic reaction mixture (see Figure S16).

Under the optimized conditions shown in Table 3, **1a** and **1b** show nearly identical activities for MeOH dehydrogenation to methyl formate, giving 73% (1460 turnovers) and 71% yield (1421 turnovers), respectively. To the best of our knowledge these are the highest turnovers reported to date for this reaction.^{7,11} Interestingly, the borohydride complex **C** is significantly less active, achieving only 19% yield (384 turnovers). This is consistent with recent observations by Guan and co-workers suggesting that the activation of **C** through loss of BH₃ results in increased catalytic activity for the hydrogenation of esters to alcohols by rapidly generating the active catalyst **1a**.¹² In our current system there is no additive to facilitate the formation of the active species. Presumably, one of the roles of KOH in Beller's aqueous phase dehydrogenation of MeOH using **C**^{8c} is to facilitate catalyst activation through the removal of BH₃. The formate complexes **2a** and **2b** are also poor catalysts for MeOH dehydrogenation. This is most likely due to the inability of these species to readily undergo decarboxylation and 1,2-elimination of H₂ to access catalytically active **1a** or **1b**, in the absence of base or LA.^{10d}

Recently we demonstrated that LA co-catalysts assist in the dehydrogenation of formic acid using **1a** and **1b**.^{10d} The addition of 10 mol % LiBF₄ did not influence the yield or kinetic profile for the dehydrogenation of MeOH to methyl formate using **1b** (see Table S3), suggesting that the rate-determining steps in MeOH dehydrogenation and formic acid dehydrogenation are not equivalent. Furthermore, the kinetic isotope effect (KIE) for catalytic MeOH dehydrogenation (determined from rate constants for parallel reactions using MeOH and *d*₄-MeOH and **1b**, see the Supporting Information) is *k*_H/*k*_D = 2.5(2). In contrast, for catalytic formic acid dehydrogenation using **1b** the KIE is *k*_H/*k*_D = 4.2(3) (see the Supporting Information). This indicates that the rate-determining steps in the two processes are not an identical elementary reaction, such as H₂ elimination. Although the addition of LA co-catalysts did not enhance catalysis using **1a** and **1b**, a remarkable increase was observed in the cases of **2a** and **2b** (Table 3). In the presence of 10 mol % LiBF₄ complete conversion of MeOH to methyl formate was observed using 0.1 mol % **2a** and the catalyst loading could be decreased to 0.01 mol % without any loss in yield.¹³ We believe that this dramatic increase occurs because LiBF₄ facilitates the decarboxylation of the formate complexes to access the catalytically active species.^{10d} The combination of **2** and a LA may provide an alternative strategy for dehydrogenating challenging organic substrates^{10e} such as 1-cyclohexylmethanol using low catalyst loading, as it appears to generate a more stable catalytic system than using **1** without any additives.

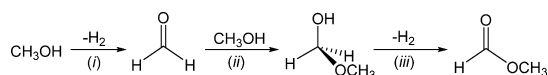
To further probe the mechanism of MeOH dehydrogenation, stoichiometric reactions were performed (Scheme 3). When 1 equiv of MeOH was added to a *d*₈-toluene solution of **1b** at low temperature (−80 °C), a new PNP-supported Fe species, **3b**, was observed by ¹H and ³¹P NMR spectroscopy along with **1b** (see Figures S3 and S4). Compound **3b** has a triplet resonance in the ¹H NMR spectrum at −23.95 ppm and a singlet resonance in the ³¹P{¹H} NMR spectrum at 84.8 ppm. It is assigned as (^{Cy}PN^HP)Fe(CO)(H)(OCH₃), which arises from 1,2-addition of MeOH to **1b**. Further evidence for this assignment was obtained through an experiment between CD₃OD and **1b** at −75 °C (see Figure S5). In this reaction two resonances in a 3:1 ratio were observed at 3.57 and 2.04 ppm in the ²H NMR spectrum, along with the previously observed resonance at 84.8 ppm, in the ³¹P{¹H} NMR spectra. The

Scheme 3. Stoichiometric Reactions of **1b** with MeOH and/or Water

resonances in the ^2H NMR spectrum are proposed to correspond to the OCD_3 ligand (3.57 ppm) bound to Fe and the N–D (2.04 ppm) moiety. Free CD_3OD was also observed in the ^2H NMR spectrum, which is consistent with the presence of unreacted **1b**. In both experiments using CH_3OH and CD_3OD , the amount of **3b** decreased relative to the amount of **1b** as the temperature was increased. In fact, at 0°C only trace amounts of **3b** were observed by ^1H NMR or ^2H NMR spectroscopy and the predominant species is **1b**. Cooling the solutions to -80°C resulted in the conversion of **1b** and $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CD}_3\text{OH}$ back to **3b**. These experiments suggest that **1b** and MeOH are in equilibrium with **3b** and that the 1,2-addition of MeOH is temperature dependent. It was not possible to isolate **3b**, as the removal of solvent resulted in the regeneration of **1b**, along with substantial amounts of free ligand and unidentified solid precipitate.

When the reaction between 1 equiv of MeOH and **1b** in d_8 -toluene was performed at 50°C , there was no evidence for the

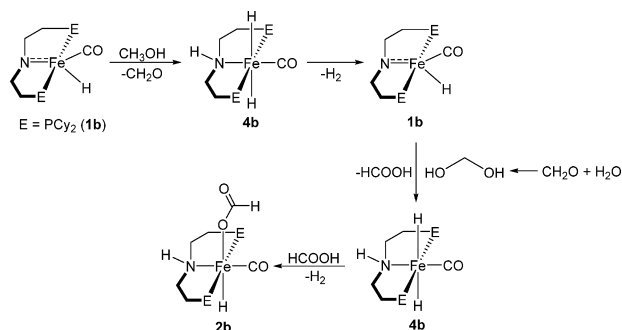
Scheme 4. Proposed Stepwise Pathway for MeOH Dehydrogenation in the Absence of Water



formation of **3b**. Instead, the major Fe-containing products were the dihydride $(^{\text{Cy}}\text{PN}^{\text{H}}\text{P})\text{Fe}(\text{CO})(\text{H})_2$ (**4b**), which we previously characterized,^{10d} and $(^{\text{Cy}}\text{PN}^{\text{H}}\text{P})\text{Fe}(\text{CO})_2$. Also present were a significant amount of free ligand, H_2 , methyl formate, and MeOH (see Figures S6 and S7). The analogous reaction between **1b** and 2 equiv of MeOH (Scheme 3b) resulted in the formation of the same products, but no MeOH was observed. We believe that the pathway for this reaction involves initial dehydrogenation of MeOH to produce formaldehyde and H_2 followed by esterification of formaldehyde with MeOH to form methoxymethanol, which is subsequently dehydrogenated to generate methyl formate and the second equivalent of H_2 (Scheme 4). This is the same sequence of reactions previously proposed for butanol dehydrogenation^{10e} and is consistent with our catalytic results. The observation of the dihydride complex **4b** suggests that release of H_2 to regenerate **1b** is slow and is in agreement with

the observation that **4b** is the resting state during catalysis as determined using ^{31}P NMR spectroscopy.

In the reaction pathway shown in Scheme 2, water is necessary to fully dehydrogenate MeOH and generate 3 equiv of H_2 . The stoichiometric reaction of **1b** with 1 equiv of both MeOH and water led to the formation of the previously characterized formate complex **2b** along with H_2 .^{10d} A proposed pathway for this reaction is summarized in Scheme 5. Initially, MeOH is dehydrogenated by **1b** to generate

Scheme 5. Proposed Pathway for Stoichiometric Reaction of 1 equiv of MeOH and Water with **1b**

formaldehyde and H_2 , with the latter presumably formed via the dihydride intermediate **4b**. Subsequently, formaldehyde is trapped by water to form methanediol, which is dehydrogenated to form formic acid and **4b**. Formic acid then protonates **4b** to form H_2 and the formate product **2b**. There is precedent for all of the steps in this reaction sequence.^{10d,e} In a control experiment, **1b** was treated with 1 equiv of water (Scheme 3d). Even at low temperature a large number of different products were observed by ^{31}P NMR spectroscopy, none of which were identifiable. Furthermore, removal of the solvent led to almost complete decomposition of the complexes, with only a small amount of **1b** recovered, indicating that the addition of water is largely irreversible. This strongly suggests that when both water and MeOH are present, **1b** initially reacts with MeOH.

Aqueous Phase MeOH Dehydrogenation. Given the similarity of **1** to Beller's catalyst, **C**, we began our investigation

of aqueous phase MeOH dehydrogenation using Beller's optimized conditions of 4:1 (molar ratio) MeOH/H₂O.^{8c} In the absence of a base or other additive, **1b** catalyzes the generation of H₂ from an aqueous solution of MeOH in 58% yield, based on water as the limiting reagent (Table 4). However, methyl formate is also generated as a significant product, suggesting that complete MeOH dehydrogenation to H₂ and CO₂ is not occurring. When this reaction was monitored using ³¹P NMR spectroscopy, the major Fe-containing species at the end of the reaction was the formate complex **2b**. Presumably, if **2b**, which we believe is formed through 1,2 addition of formic acid to **1b** (vide supra), cannot undergo facile decarboxylation, it represents a highly stable intermediate in catalysis. To prevent the accumulation of **2b**, the catalytic reaction was performed in the presence of a variety of different LAs (Table 4). Several different LAs facilitate the complete aqueous phase dehydrogenation of MeOH, without formation of methyl formate. In general, the smaller, more oxophilic cations such as Li⁺ and Na⁺ are the most active. Additionally, non-coordinating or weakly coordinating anions are necessary, with PF₆⁻, BF₄⁻, and OTf⁻ giving the best results. It is possible to use LAs as simple as NaCl, but the poisoning effect of the chloride anion appears to be similar regardless of the cation, as there is little difference in activity between LiCl, NaCl, and CsCl. Even in the presence of LAs, ³¹P NMR spectroscopy indicates that the formate complex **2b** is the resting state during catalysis.

The six LAs that gave quantitative conversion of MeOH and water to H₂ and CO₂ at 0.5 mol % loading of **1b** were tested at lower catalyst loading to further explore the differences in their activities (see Table S4). Despite their impressive performances at high catalyst loading, both LiOTf and NaOTf performed poorly under these conditions, whereas LiBF₄ was the most active, giving >99% yield in 12.5 h. The gas produced from the

Table 4. LA Screening for Aqueous Phase MeOH Dehydrogenation Using **1b^a**

$\text{CH}_3\text{OH} + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow[10 \text{ mL Ethyl acetate, reflux}]{0.5 \text{ mol\% } \mathbf{1b}, 10 \text{ mol\% LA}} 3 \text{ H}_2 + \text{CO}_2$ (4:1)					
LA	TON ^b (time, min) ^c	yield ^d (%)	LA	TON ^b (time, min) ^c	yield ^d (%)
no additive	350 (20)	58 ^e	NaCl	497 (15)	82
			LiCl	499 (15)	83
LiPF ₆	>599 (30)	>99	KCl	496 (25)	82
NaPF ₆	425 (20)	70	CsCl	427 (15)	71
KPF ₆	>599 (35)	>99	CaCl ₂	297 (10)	49
LiBF ₄	>599 (25)	>99	NaBAR ₄ ^f	>599 (20)	>99
NaBF ₄	542 (20)	90	NaBPh ₄	410 (15)	68
KBF ₄	530 (30)	88	NaBF ₄	542 (20)	90
LiOTf	>599 (15)	>99			
NaOTf	>599 (35)	>99			
KOTf	393 (20)	65			

^aReaction conditions: water (18 μL, 1.0 mmol), MeOH (161 μL, 4.0 mmol), **1b** (0.5 mol % with respect to water), LA (0.1 mmol, 10 mol % with respect to water), 10 mL of ethyl acetate, reflux. ^bTON measured using a gas buret. Each equivalent of H₂ generated is counted as a TON. All numbers are the average of two runs. ^cTime at which no further increase in TON was observed. ^dBased on water as the limiting reagent. ^eMethyl formate was observed as a major product. ^fBAR₄^f = B{3,5-(CF₃)₂C₆H₃}₄⁻.

reaction using LiBF₄ was analyzed by GC and found to contain a 3:1 ratio of H₂/CO₂ and <0.1% CO (see Figures S12–S15). This percentage of CO is significantly lower than that observed with the best current heterogeneous catalysts^{3a,6a} and comparable with state-of-the-art precious metal homogeneous systems.^{8a,b} Using LiBF₄ as the LA, we explored the effect of changing the quantity of LA on TON (Table 5). When the catalyst loading of **1b** is 0.5 mol %, the optimal LA loading is between 5 and 10 mol %; however, at a lower loading of **1b** (0.1 mol %), a 10 mol % LA loading gives more efficient catalytic activity. The decrease in performance at both higher and lower LA loading is comparable to the LA effect that was observed in formic acid dehydrogenation using **1** and **2**.^{10d}

The effect of changing the ratio of MeOH/H₂O was explored using a catalyst system including **1b** and LiBF₄ (Table 6). A

Table 5. Effect of Amount of LiBF₄ on MeOH Dehydrogenation in the Presence of Water^a

$\text{CH}_3\text{OH} + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow[10 \text{ mL Ethyl acetate, reflux}]{\mathbf{1b}, \text{LiBF}_4} 3 \text{ H}_2 + \text{CO}_2$ (4:1)					
mol % LA	mol % 1b	time (min) ^b	TON ^c	yield (%)	
1	0.5	25	350	58	
2		25	375	62	
5		20	>599	>99	
10		25	>599	>99	
20		60	>599	>99	
5	0.1	320	975	32	
10		600	>2999	>99	
20		750	>2999	>99	

^aReaction conditions: water (18 μL, 1.0 mmol), MeOH (161 μL, 4.0 mmol), **1b** (x mol % with respect to water), LA (mol % with respect to water), 10 mL of ethyl acetate, reflux. ^bTime at which no further increase in TON was observed. ^cTON measured using a gas buret. Each equivalent of H₂ generated is counted as a TON. All numbers are the average of two runs.

large excess of either MeOH or water afforded poor yields. More moderate ratios of 2:1 or 4:1 MeOH/H₂O gave significantly higher TON and yields, with a ratio of 4:1 giving a TON of 9500 (95% yield) in 41 h. The significant decrease in catalytic activity at high water and/or MeOH concentrations may be related to the instability of **1b** in either neat MeOH or water. This is in contrast to the reaction of **1b** with 1 equiv of a mixture of MeOH and water, which gave near quantitative conversion to **2b**, with very little evidence of decomposition. Our optimal conditions are similar to those employed by Beller and co-workers to achieve a TON of approximately 10 000 in 43 h using **C** and 8 M KOH.^{8c}

Using our optimized conditions we tested the catalytic activity of **1a**, **1b**, **2a**, **2b**, and **C** (Table 7). In combination with LiBF₄, both the amido complexes **1a** and **1b** and the formate complexes **2a** and **2b** give yields >80% (8000 turnovers) at 0.03 mol % catalyst loading. In an analogous fashion to the dehydrogenation of MeOH to methyl formate, **C** is not highly active under these base-free conditions, giving only 25% yield. This is presumably because it is not efficiently activated. Further optimization using **2a** at 0.01 mol % loading gave a TON of 30 000 and yield of >99%. Lowering the catalyst loading to 0.006 mol % gave a TON of 51 000, but the yield was reduced to 50%. Overall, **2b** in combination with 10 mol % LiBF₄ represents the first example of base-free MeOH

Table 6. Effect of MeOH/H₂O Ratio on MeOH Dehydrogenation in the Presence of Water Using 1b^a

$$\text{CH}_3\text{OH} + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow[\text{reflux}]{\substack{0.03 \text{ mol\% } \mathbf{1b} \\ 10 \text{ mol\% LiBF}_4 \\ 10 \text{ mL Ethyl acetate,}}} 3 \text{ H}_2 + \text{CO}_2$$

MeOH/H ₂ O (M)	time ^b (h)	TON ^c	yield (%)
8:1	4	500	5
6:1	30	2780	28
4:1	41	9500	95
2:1	38	6000	60
1:1	5.5	5000	50
1:2	2.5	604	6

^aReaction conditions: water (18 μL , 1.0 mmol), appropriate molar quantity MeOH, **1b** (0.03 mol % with respect to water), LiBF₄ (0.10 mmol, 10 mol %), 10 mL of ethyl acetate, reflux. ^bTime at which no further increase in TON was observed. ^cTON was measured using a gas buret. Each equivalent of H₂ generated is counted as a TON. All numbers are the average of two runs.

Table 7. Screening of Catalysts for MeOH Dehydrogenation in the Presence of Water^a

$$\text{CH}_3\text{OH} + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow[\text{reflux}]{\substack{[\text{Fe}] \\ 10 \text{ mol\% LiBF}_4 \\ 10 \text{ mL Ethyl acetate,}}} 3 \text{ H}_2 + \text{CO}_2$$

(4:1)

catalyst	mol % [Fe]	time ^b (h)	TON ^c	yield (%)
1a	0.03	42	8200	82
1b	0.03	41	9500	95
C	0.03	21	2500	25
2a	0.03	39	>9999	>99
2b	0.03	41	>9999	>99
2a	0.01	52	30,000	>99
2a	0.006	94	51,000	50

^aReaction conditions: water (18 μL , 1.0 mmol), MeOH (160 μL , 4.0 mmol), [Fe], LiBF₄ (0.10 mmol, 10 mol %), 10 mL of ethyl acetate, reflux. ^bTime at which no further increase in TON was observed. ^cTON measured using a gas buret. Each equivalent of H₂ generated is counted as a TON. All numbers are the average of two runs.

dehydrogenation by a first-row metal, giving 5 times greater turnover than previous Fe catalysts and 12 times better turnover than other base-free systems.

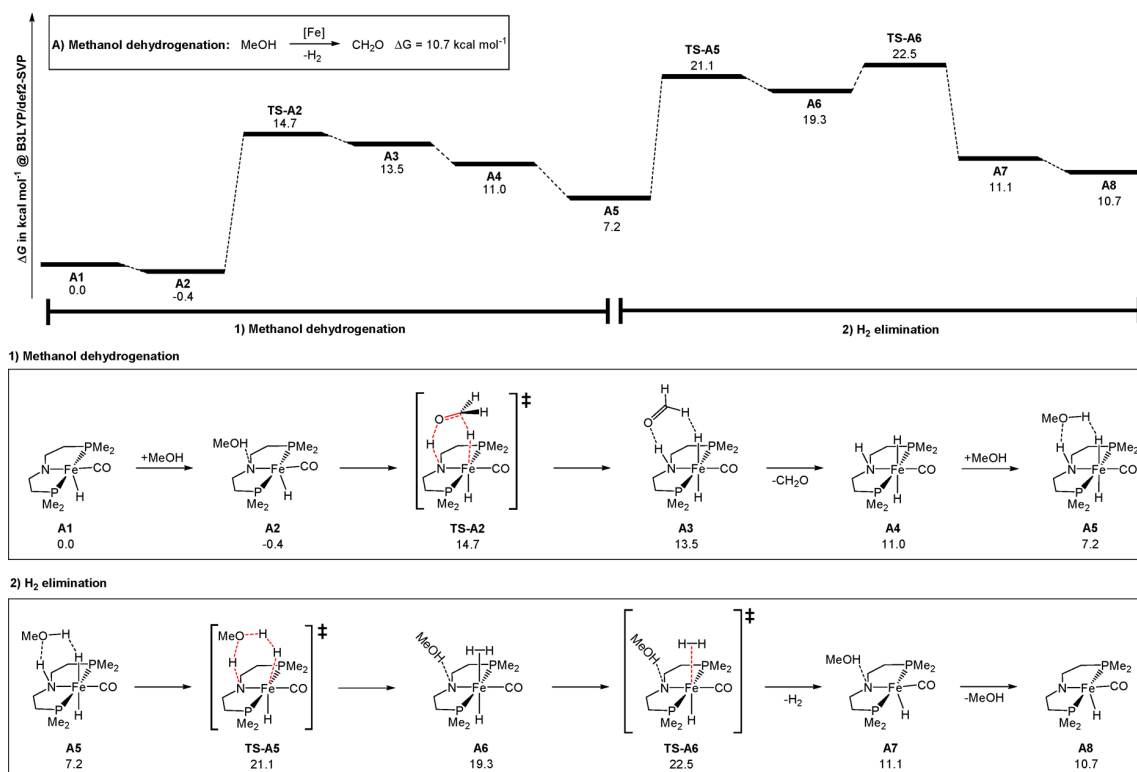
It is surprising that the formate complexes **2a** and **2b** give slightly superior yields and reach completion more rapidly for both MeOH dehydrogenation in the absence of water and aqueous phase MeOH dehydrogenation, even though it is proposed that they need to access **1a** or **1b**, respectively, for productive catalysis to occur. Our explanation for this strange observation is that the five coordinate species **1** undergo nonproductive side reactions with MeOH and water at room temperature. For example, we have already demonstrated the facile 1,2-addition of MeOH to **1b** at low temperature, which we do not believe leads to dehydrogenation (vide infra) and results in some decomposition. Thus, in catalysis using the five coordinate species, these unproductive side reactions deactivate some of the catalyst before MeOH dehydrogenation can initiate. In contrast, the formate complexes **2** are less prone to these side reactions because the Fe center must first undergo decarboxylation, which typically only occurs at temperatures at which MeOH dehydrogenation is also operative.^{10d} Furthermore, at the elevated temperatures at which decarboxylation occurs, 1,2-addition of MeOH is no longer preferred, so once **1**

is formed, it does not decompose so rapidly. Support for this hypothesis was obtained from the following experiment: the addition of an excess of a 4:1 molar mixture of MeOH/H₂O to an ethyl acetate solution containing **1b** and LiBF₄ at room temperature led to the formation of some free ligand, indicative of catalyst decomposition (see the Supporting Information). In contrast, no reaction occurred using **2b** under the same conditions.

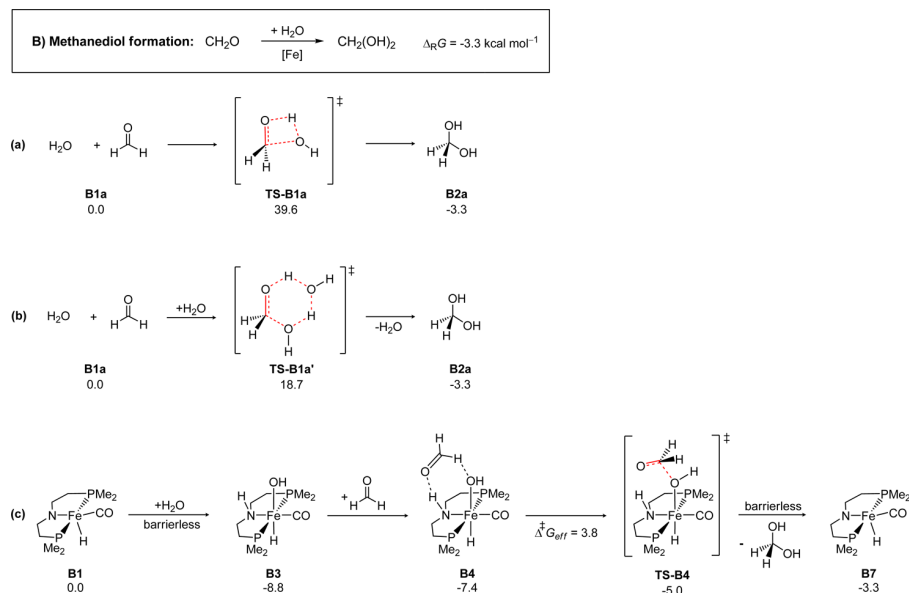
Mechanistic Studies. DFT calculations were performed to provide further insight into the mechanism of aqueous phase MeOH dehydrogenation using **1**. We employed smaller model Fe complexes in the calculations by replacing the isopropyl or cyclohexyl groups of the phosphine ligands with methyl substituents. It has previously been demonstrated that this change has only a minor effect on the energetics of PNP supported Fe complexes.^{10e} The relative free energies reported below were obtained at the B3LYP/def2-SVP level of DFT and relate to standard conditions (gaseous species at 298 K and 1 bar). Our chosen level of DFT was validated by comparison to coupled-cluster single-point results obtained at the extrapolated basis-set limit, CCSD(T)/CBS(T,Q), for a set of minima and transition structures representative of the system under study (see Figure S17). The benchmarking study indicates sufficient agreement for a qualitative assessment of reaction pathways, which is our aim here, but with a maximum deviation of about 6 kcal mol⁻¹ for relative electronic energies, our expectations as to a quantitative description are limited. In our computational study we explore pathways for full aqueous phase dehydrogenation of MeOH along the four-step reaction sequence depicted in Scheme 2. Accordingly, we discriminate between four individual reaction sequences in the following discussion of the computational results: (A) MeOH dehydrogenation, (B) hemiacetal formation, (C) methanediol dehydrogenation, and (D) formate dehydrogenation. Stationary points identified along the individual routes are denoted correspondingly by preceding capital letters; please note that the numbering scheme deviates from that used in the Experimental Section.

The first step in the dehydrogenation of MeOH is the formation of formaldehyde and 1 equiv of H₂. The lowest energy pathway for this process is shown in Scheme 6. Initially, an encounter complex **A2** is formed via an N...H...O hydrogen bond between MeOH and the five-coordinate amido species **A1**. Subsequently, concerted transfer of the hydrogen atoms associated with both the C–H and O–H bonds occurs to generate **A4** (corresponding to **4a** or **4b** discussed above) and formaldehyde, via an intermediate encounter complex **A3**. The barrier for this process via **TS-A2** is relatively low (15 kcal mol⁻¹ relative to MeOH and **A1**), and this reaction sequence is analogous to the calculated first step in the conversion of alcohols to esters and 2 equiv of H₂, which was previously reported by our group using **1a**.^{10e} This pathway is also closely related to that proposed by Grützmacher and co-workers for the dehydrogenation of ethanol to acetaldehyde using a Rh system, although in this case it is proposed that the O–H bond is cleaved before the C–H bond.¹⁴ Yang¹⁵ in turn, calculated a stepwise ionic pathway for the dehydrogenation of ethanol to acetaldehyde using **1a**.¹⁶ An alternative pathway for the reaction of MeOH and **A1** to generate formaldehyde and **A4**, involving 1,2-addition of MeOH across the Fe–N bond to generate an alkoxide followed by β -hydride elimination, was calculated to be significantly higher in energy (see Figure S20). However, initial 1,2-addition of MeOH was slightly energetically favored, consistent with our experimental observation of the alkoxide

Scheme 6. Calculated Lowest Free Energy Pathway for MeOH Dehydrogenation (A)



Scheme 7. Calculated Pathways for Conversion of Formaldehyde and Water into Methanediol (B)

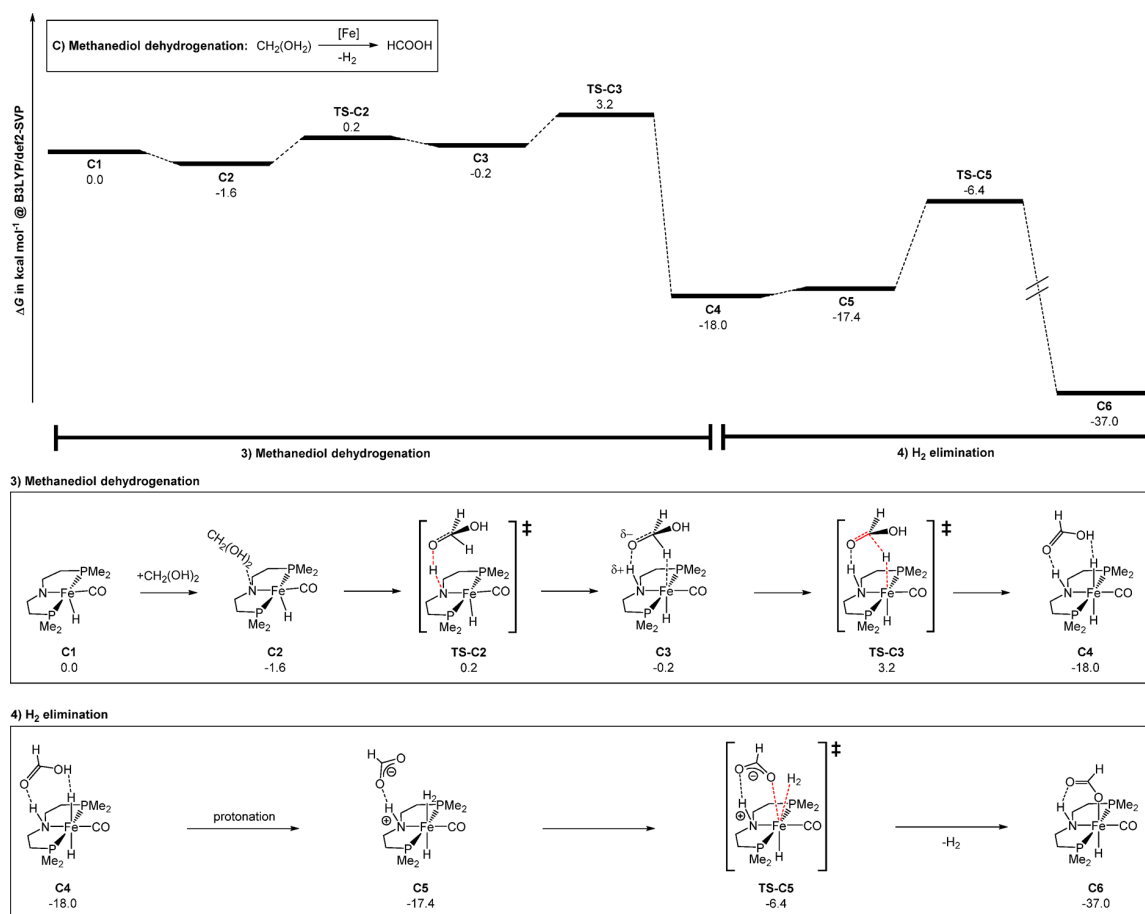


complex **3b** at low temperature (vide supra). The loss of dihydrogen from **A4** to regenerate **A1** is mediated by MeOH and, with a barrier of 23 kcal mol⁻¹, represents the rate-determining step in the conversion of MeOH to formaldehyde and H₂. We have previously described this process for H₂ elimination in detail.^{10e} The barrier for H₂ elimination is higher when mediated by water compared to MeOH (see Figure S21). In line with expectation, we find that the thermodynamic favorability of H₂ loss from **A4** to form **A1** varies as a function

of the H₂ pressure (see Figure S18), consistent with experimental results on the stability of **4a/4b**.^{10d}

Recently, both our group^{10e} and Azofra et al.¹⁷ reported that there was a large barrier to uncatalyzed hemiacetal formation from MeOH and formaldehyde. Similarly, the barrier to uncatalyzed methanediol formation from MeOH and water is also high (40 kcal mol⁻¹, Scheme 7a). A pathway in which a second molecule of water acts as a shuttle is significantly lower in energy, with a barrier of 19 kcal mol⁻¹ for the six-membered

Scheme 8. Calculated Lowest Free Energy Pathway for Methanediol Dehydrogenation (C)



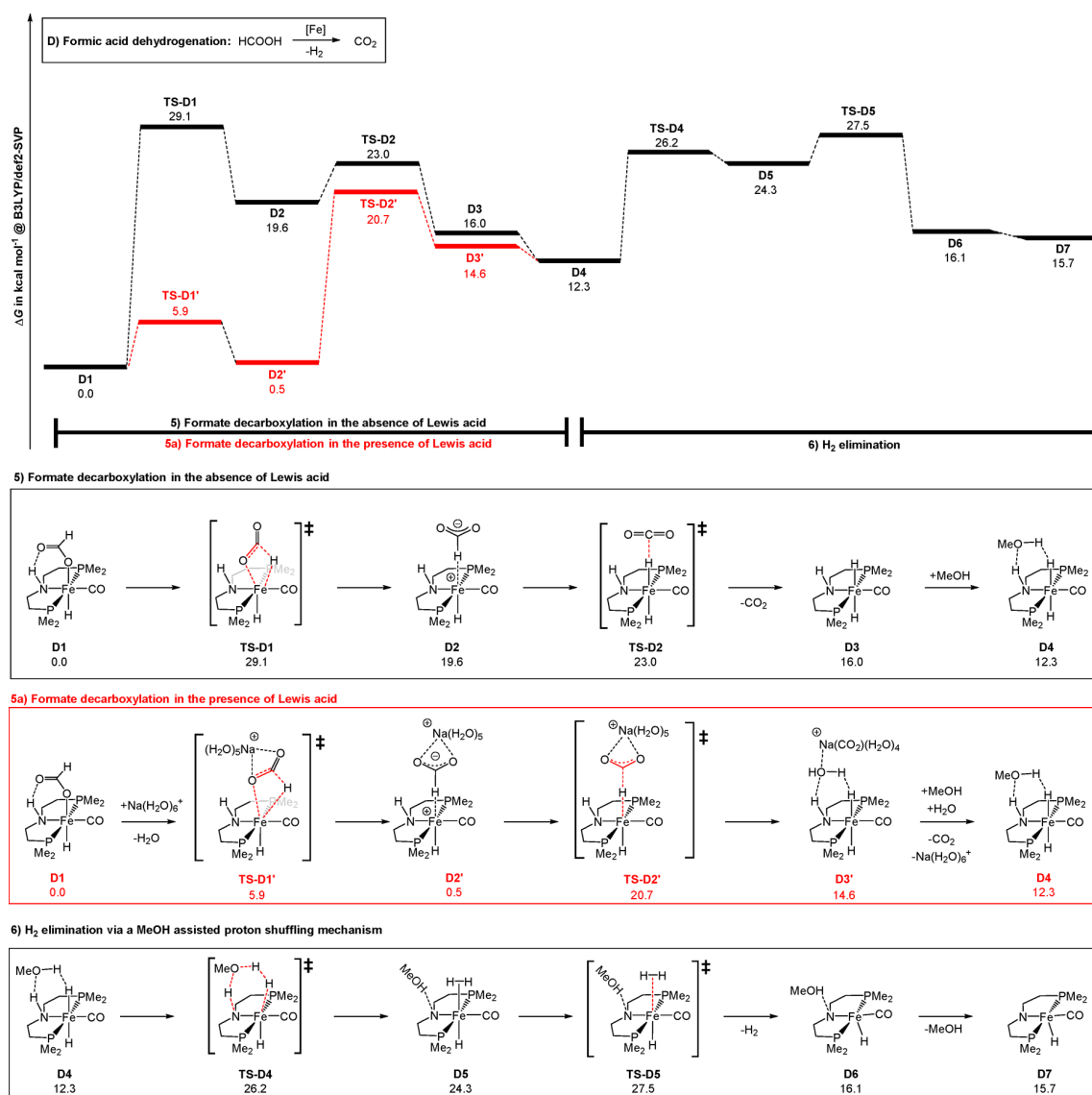
transition state (Scheme 7b). However, the lowest energy pathway for methanediol formation is mediated by **B1** (Scheme 7c). It involves initial 1,2-addition of water across the Fe–N bond to generate the hydroxide complex (**B3**, similar to **3b** discussed under Experimental Section). This species forms an encounter complex with formaldehyde (**B4**), which facilitates the formation of the new C–O and O–H bonds, via a low-energy transition state (**TS-B4**, 4 kcal mol⁻¹). The facile calculated pathway for 1,2-addition of water to **B1** is consistent with our experimental observation that **1** reacts rapidly with water (Scheme 3), although we were unable to identify any well-defined products in the experiments. In analogy to our results, Grützmaier and co-workers reported a closely related, low-barrier pathway for the corresponding reaction mediated by a Rh system.¹⁴

The third step in the overall process is the dehydrogenation of methanediol (Scheme 8). The initial approach of methanediol to **C1** is similar to that described for MeOH, with an encounter complex **C2**, formed via an N···H···O hydrogen bond. However, the subsequent dehydrogenation occurs through a stepwise rather than a concerted pathway. Initially, the amido ligand is protonated by methanediol to form intermediate **C3**. Subsequent transfer of the hydrogen atom associated with one of the C–H bonds of methanediol generates **C4**, an encounter complex between formic acid and the dihydride complex. Formic acid, which is the strongest acid generated in the reaction cascade, then protonates an Fe–H bond in **C4** to form **C5**, a cationic molecular H₂ complex

stabilized by a formate ion. The whole reaction cascade **C1** → **C5** occurs without significant activation barriers, and also the subsequent displacement of the coordinated H₂ ligand by formate to form **C6** has a small barrier only (12 kcal mol⁻¹ via **TS-C5**). Overall, methanediol dehydrogenation represents a highly exergonic process (–37 kcal mol⁻¹ relative to **C1** or –26 kcal mol⁻¹ relative to **A1**).

The final step in aqueous phase MeOH dehydrogenation is the decarboxylation of the formate complex **D1**, followed by release of H₂ to regenerate **D7** (Scheme 9). We have previously demonstrated that in the absence of LA the barrier for the decarboxylation of **D1** is high,^{10d} consistent with the experimental observation that a LA is required for this process. We decided to model the effect of the LA on decarboxylation using Na⁺.¹⁸ As we have no relevant information on the nature of the Na⁺ coordination environment in the rather complex reaction mixture, we chose Na(H₂O)₆⁺ as a model LA to study its influence on the formate decarboxylation at least in a qualitative fashion. Our calculations predict that expulsion of one water ligand from the coordination sphere of Na⁺ and binding of Na(H₂O)₅⁺ to the formate ligand in **D1** is thermodynamically favorable by –12 kcal mol⁻¹ (see Figure S19). This value is almost certainly an overestimation, as experimentally we do not observe significant changes in the NMR properties of the formate complexes when LAs are added and have never isolated a species with a LA coordinated. We hence assume that in reality, a LA adduct of the formate complex is rather approximately isoenergetic with the separated

Scheme 9. Lowest Free Energy Pathways in the Absence (Black) and the Presence of LA (Red) for Formic Acid Dehydrogenation (D)

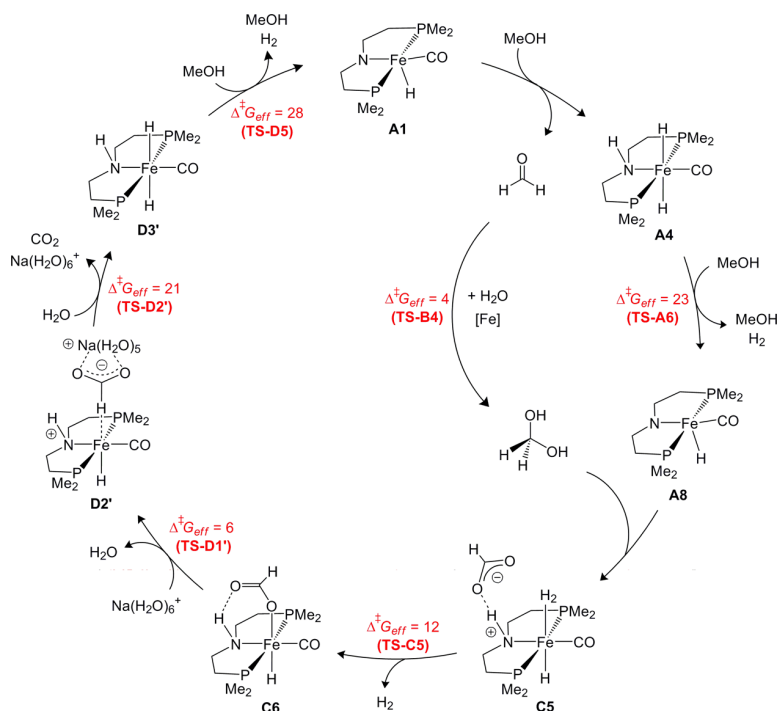


LA and the formate in solution. Nevertheless, as we previously hypothesized,^{10d} Na⁺ coordination to the formate ligand stabilizes the negative charge that develops in the decarboxylation step, thereby significantly lowering its activation barrier. Correspondingly, we find that both transition states, **TS-D1** and **TS-D2**, and the H-bound formate intermediate **D2** are substantially lowered by LA coordination (Scheme 9).¹⁹ Subsequent release of H₂ from **D3** to regenerate **D7** is then again facilitated by MeOH as described before. In the presence of the LA, the latter step is overall rate limiting for the sequence **D1** → **D7**. In this scenario, there is a pre-equilibrium involving reversible CO₂ insertion/decarboxylation and the formate complex **D1** represents the resting state during catalysis, which is consistent with our experimental observations.

In summary, notwithstanding a number of assumptions made in our theoretical assessment, which certainly limit the expectable accuracy in the description of the realistic process, our calculations provide a qualitative picture of the elementary

steps involved in aqueous phase MeOH dehydrogenation (Scheme 10 shows the overall catalytic cycle resulting from our computational study). We have identified the role of the LA in facilitating decarboxylation, and in principle this effect could be transferable to other systems that are proposed to decarboxylate via an outer sphere mechanism. Additionally, LAs may also assist in CO₂ insertion reactions into metal hydrides, which are the microscopic reverse of this outer sphere decarboxylation; however at this stage there are no direct data to support this proposal. Our calculations demonstrate the difficulty associated in 1,2-elimination of H₂ from **4a/4b**, and to design improved catalysts based on our Fe systems, it is crucial to reduce the barrier for H₂ elimination. This may result in systems that operate at lower temperature and are more stable, which is necessary to achieve TONs that are comparable to the best precious metal systems.

Scheme 10. Overall Catalytic Cycle Computed for Lewis Acid Assisted Methanol Dehydrogenation (Effective Activation Barriers for Key Elementary Steps in kcal mol⁻¹; B3LYP/def2-SVP)



CONCLUSIONS

We have demonstrated that a family of PNP-supported Fe complexes generates highly active catalysts for the dehydrogenation of MeOH. In the absence of water, these catalysts rapidly convert MeOH to methyl formate and H₂. Although a LA is not required for this reaction, the catalytic system that gives the highest TON (approximately 20 000) requires a LA for activation. In the presence of water, our Fe complexes fully dehydrogenate MeOH to H₂ and CO₂, provided a LA co-catalyst is present. For this reaction our best Fe/LiBF₄ system gives a TON of approximately 51 000, which is the highest reported to date for a homogeneous first-row transition metal catalyst or a system that does not require a Brønsted base. There are two major advantages to using a LA instead of a Brønsted base: (i) the reaction conditions are milder, which could both extend catalyst lifetime and increase the potential range of improved catalysts that could be developed in the future; and (ii) the loading of LA required is significantly lower than the loading of base typically used. The mechanism of MeOH dehydrogenation is proposed to involve four steps: (i) initial dehydrogenation of MeOH to formaldehyde; (ii) reaction of water with formaldehyde to form methanediol; (iii) dehydrogenation of methanediol to form an Fe formate species and H₂; and (iv) decarboxylation of the Fe formate species to release CO₂ and the final equivalent of H₂. The LA is required to facilitate the decarboxylation of the Fe formate species, whereas the ability of the PNP ligand to undergo bifunctional reactivity is crucial to many of the elementary steps in the reaction pathway. In future work, we will continue to explore the potential of Fe complexes supported by PNP ligands to release H₂ from small molecules with the potential to be used for chemical hydrogen storage.

EXPERIMENTAL SECTION

General Methods. Experiments were performed under a dinitrogen or argon atmosphere in an inert atmosphere glovebox or using standard Schlenk techniques, unless otherwise noted. Under standard inert atmosphere glovebox conditions, purging was not performed between uses of pentane, diethyl ether, benzene, toluene, and THF; thus, when any of these solvents were used, traces of all these solvents were in the atmosphere and could be found intermixed in the solvent bottles. Moisture- and air-sensitive liquids were transferred by stainless steel cannula on a Schlenk line or in an inert atmosphere glovebox. Solvents were dried by passage through a column of activated alumina followed by storage under dinitrogen or argon. Ethyl acetate, propylene carbonate, and dioxane were dried over CaH₂ and distilled before use. All commercial chemicals were used as received, except where noted. Lithium hexafluorophosphate, sodium hexafluorophosphate, potassium hexafluorophosphate, lithium triflate, sodium triflate, potassium triflate, and sodium tetraphenylborate were purchased from Fisher Scientific Co. Sodium chloride, lithium chloride, potassium chloride, cesium chloride, calcium chloride, lithium tetraphenylborate, sodium tetraphenylborate, and potassium tetraphenylborate were purchased from Acros. Deuterated solvents were obtained from Cambridge Isotope Laboratories. *d*₈-Toluene was dried over sodium metal and vacuum-transferred prior to use. Literature procedures were used to prepare sodium tetrakis[(3,5-trifluoromethyl)phenyl]borate (NaBAR^F₄),²⁰ **1a**,^{10d} **1b**,^{10d} **2a**,^{10d} **2b**,^{10d} and **C**.⁹ NMR spectra were recorded on Bruker AMX-400, AMX-500, and AMX-600 spectrometers at ambient probe temperatures, unless otherwise noted.

Computational Details. DFT calculations were performed using the Gaussian 09 program package.²¹ The B3LYP hybrid functional,²² as implemented in Gaussian 09, was used in combination with the def2-SVP basis set.²³ Unscaled zero-point vibrational energies as well as thermal and entropic corrections were obtained from computed Hessians using the standard procedures implemented in Gaussian 09 and were used to obtain Gibbs free energies at 298.15 (1 bar atmospheric pressure).

Gas Chromatography. Gas chromatography experiments were performed on a Buck Scientific 910 gas chromatograph with FID/TCD and methanizer. The system uses N₂ as a carrier gas and allows for the determination of the following gases and detection limits: H₂ ≥ 100 ppm, CO ≥ 1 ppm, and CO₂ ≥ 1 ppm.

Representative Procedure for Catalytic MeOH Dehydrogenation in the Presence and Absence of Water. In an inert atmosphere glovebox, a 50 mL Schlenk flask was loaded with the appropriate catalyst, MeOH, additive (LA), water (for aqueous phase reactions), and the desired solvent. The Schlenk flask was sealed with a glass stopper and removed from the inert atmosphere glovebox and attached to a gas buret setup and reflux condenser (see Figure S1). The gas buret and tubing was subjected to three vacuum/N₂ purge cycles and allowed to equilibrate. For aqueous phase reactions the U-tube trap was cooled with liquid nitrogen. The solution flask was then lowered into an oil bath preheated to the desired temperature upon which gas evolution began immediately. The change in water level in the gas buret (V_{obs}) was used to determine turnover using previously reported methods (see Figure S1).^{8c,10d} Each equivalent of H₂ produced was taken to be one turnover. For aqueous phase reactions, upon completion of the reaction, the U-tube was removed from the liquid nitrogen bath and the CO₂ gas evolved was measured by the buret to be a third of total turnover. In all cases, a blank reaction was run in which no catalyst was added to the solution. The volume of gas obtained from this reaction (trace solvent and MeOH) was recorded as V_{blank} .

■ ASSOCIATED CONTENT

● Supporting Information

The following files are available free of charge on the ACS Publications website at DOI: 10.1021/acscatal.5b00137.

Further experimental details, X-ray information for (^CPN^HP)Fe(CO)₂, and details of DFT calculations (PDF)
CIF format data (CIF)

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Authors

*(W.H.B.) E-mail: wesley_bernkoetter@brown.edu.

*(N.H.) E-mail: nilay.hazari@yale.edu.

*(M.C.H.) E-mail: max.holthausen@chemie.uni-frankfurt.de.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

W.H.B. and N.H. thank the National Science Foundation for support through Grant CHE-1240020, a Center for Chemical Innovation. M.C.H. acknowledges support through the COST Action 1205 (CARISMA). Calculations were performed at the Center for Scientific Computing (CSC) Frankfurt on the FUCHS and LOEWE-CSC high-performance compute clusters. N.H. and W.H.B. are fellows of the Alfred P. Sloan Foundation, and N.H. is a Camille and Henry Dreyfus Foundation Teacher Scholar. We are grateful to Professor Sven Schneider for valuable discussions, Steven Ahn for help with GC, and Dr. Brandon Mercado for assistance with crystallography.

■ REFERENCES

- (1) (a) Dincer, I. *Energy Policy* **1999**, *27*, 845–854. (b) Lewis, N. S.; Nocera, D. G. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2006**, *103*, 15729–15735.
- (2) (a) Bockris, J. O. M. *Science* **1972**, *176*, 1323. (b) Bockris, J. O. M. *Int. J. Hydrogen Energy* **2002**, *27*, 731–740. (c) Midilli, A.; Ay, M.; Dincer, I.; Rosen, M. A. *Renewable Sust. Energy Rev.* **2005**, *9*, 255–271.
- (3) (a) Navarro, R. M.; Pena, M. A.; Fierro, J. L. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3952–3991. (b) Boddien, A.; Loges, B.; Junge, H.; Beller, M. *ChemSusChem* **2008**, *1*, 751–758. (c) Eberle, U.; Felderhoffer, M.; Schuth, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6608–6630. (d) Staubitz, A.; Robertson, A. P.; Manners, I. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4079–4124. (e) Grasmann, M.; Laurenczy, G. *Energy Environ. Sci.* **2012**, *5*, 8171–8181. (f) Dalebrook, A. F.; Gan, W.; Grasmann, M.; Moret, S.; Laurenczy, G. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8735–8751.
- (4) Carmo, M.; Fritz, D. L.; Mergel, J.; Stolten, D. *Int. J. Hydrogen Energy* **2013**, *38*, 4901–4934.
- (5) (a) Olah, G. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2636–2639. (b) Olah, G. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 104–107.
- (6) (a) Palo, D. R.; Dagle, R. A.; Holladay, J. D. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3992–4021. (b) Gärtner, F.; Losse, S.; Boddien, A.; Pohl, M.-M.; Denurra, S.; Junge, H.; Beller, M. *ChemSusChem* **2012**, *5*, 530–533. (c) Okamoto, Y.; Ida, S.; Hyodo, J.; Hagiwara, H.; Ishihara, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18034–18037.
- (7) (a) Itagaki, H.; Saito, Y.; Shinoda, S. *J. Mol. Catal.* **1987**, *41*, 209–220. (b) Morton, D.; Cole-Hamilton, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 248–249.
- (8) (a) Rodríguez-Lugo, R. E.; Trincado, M.; Vogt, M.; Tewes, F.; Santiso-Quinones, G.; Grützmacher, H. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 342–347. (b) Nielsen, M.; Alberico, E.; Baumann, W.; Drexler, H.-J.; Junge, H.; Gladiali, S.; Beller, M. *Nature* **2013**, *495*, 85–89. (c) Alberico, E.; Sponholz, P.; Cordes, C.; Nielsen, M.; Drexler, H.-J.; Baumann, W.; Junge, H.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 14162–14166. (d) Hu, P.; Diskin-Posner, Y.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *ACS Catal.* **2014**, *2649–2652*. (e) Monney, A.; Barsch, E.; Sponholz, P.; Junge, H.; Ludwig, R.; Beller, M. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 707–709. (f) Campos, J.; Sharninghausen, L. S.; Manas, M. G.; Crabtree, R. H. *Inorg. Chem.* **2015**, in press, DOI: 10.1021/ic502521c.
- (9) Koehne, I.; Schmeier, T. J.; Bielinski, E. A.; Pan, C. J.; Lagaditis, P. O.; Bernskoetter, W. H.; Takase, M. K.; Würtele, C.; Hazari, N.; Schneider, S. *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 2133–2143.
- (10) (a) Chakraborty, S.; Dai, H.; Bhattacharya, P.; Fairweather, N. T.; Gibson, M. S.; Krause, J. A.; Guan, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7869–7872. (b) Chakraborty, S.; Brennessel, W. W.; Jones, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8564–8567. (c) Bornschein, C.; Werkmeister, S.; Wendt, B.; Jiao, H.; Alberico, E.; Baumann, W.; Junge, H.; Junge, K.; Beller, M. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 4111. (d) Bielinski, E. A.; Lagaditis, P. O.; Zhang, Y.; Mercado, B. Q.; Würtele, C.; Bernskoetter, W. H.; Hazari, N.; Schneider, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10234–10237. (e) Chakraborty, S.; Lagaditis, P. O.; Förster, M.; Bielinski, E. A.; Hazari, N.; Holthausen, M. C.; Jones, W. D.; Schneider, S. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 3994–4003.
- (11) (a) Smith, T. A.; Aplin, R. P.; Maitlis, P. M. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *291*, c13–c14. (b) Yang, L.-C.; Ishida, T.; Yamakawa, T.; Shinoda, S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1996**, *108*, 87–93. (c) Yamakawa, T.; Hiroi, M.; Shinoda, S. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1994**, 2265–2269. (d) Shinoda, S.; Yamakawa, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1511–1512.
- (12) Qu, S.; Dai, H.; Dang, Y.; Song, C.; Wang, Z.-X.; Guan, H. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 3777–3788.
- (13) In the experiment using a low catalyst loading of **2a** (0.001 mol %) it was possible to reduce the amount of LiBF₄ from 10 to 1 mol % with no decrease in catalytic activity.
- (14) Zweifel, T.; Naubron, J.-V.; Büttner, T.; Ott, T.; Grützmacher, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3245–3249.
- (15) Yang, X. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2684–2688.
- (16) For a more detailed discussion of the differences between Yang's proposed pathway and our pathway see ref 10e.
- (17) Azofra, L. M.; Alkorta, I.; Elguero, J.; Toro-Labbé, A. *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 8250–8259.
- (18) Even though the best catalytic activity was observed using Li⁺ as the LA, we computationally modeled the LA as Na⁺. This is due to the difficulties in modelling the aggregation of Li⁺, which can lead to the presence of clusters in solution.
- (19) The decarboxylation of **D1** to form **D3** is thermodynamically disfavored. This indicates that CO₂ insertion into **D3** is thermody-

namically favored and that these complexes may act as catalysts for CO₂ hydrogenation to formate. This is a topic of ongoing investigation in our laboratories.

(20) Yakelis, N. A.; Bergman, R. G. *Organometallics* **2005**, *24*, 3579–3581.

(21) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, N. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09*, revision D.02; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, USA, 2009.

(22) (a) Lee, C.; Parr, R. G.; Yang, W. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789. (b) Becke, A. D. *Phys. Rev. A: At., Mol., Opt. Phys.* **1988**, *38*, 3098–3100. (c) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652.

(23) Weigend, F.; Ahlrichs, R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297–3305.

Highly Active Iron Catalyst for Ammonia Borane Dehydrocoupling at Room Temperature

Arne Glüer,[†] Moritz Förster,[¶] Vinicius R. Celinski,[‡] Jörn Schmedt auf der Günne,[‡] Max C. Holthausen,[¶] and Sven Schneider^{*,†}

[†]Institut für Anorganische Chemie, Georg-August-Universität Göttingen, Tammannstrasse 4, 37077 Göttingen, Germany

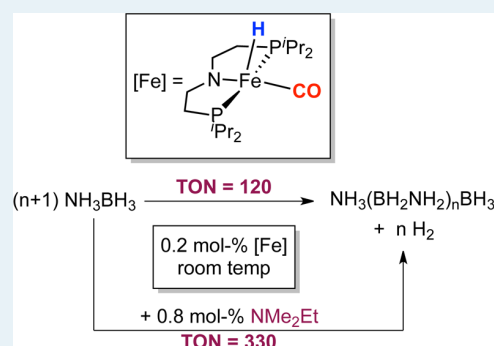
[¶]Institut für Anorganische und Analytische Chemie, Goethe-Universität, Max-von-Laue-Strasse 7, 60438 Frankfurt am Main, Germany

[‡]Inorganic Materials Chemistry, University of Siegen, Adolf-Reichwein-Straße 2, D-57068 Siegen, Germany

Supporting Information

ABSTRACT: The iron complex [FeH(CO)(PNP)] (PNP = N-(CH₂CH₂PiPr₂)₂) is a highly active catalyst for ammonia borane dehydrocoupling at room temperature. Mainly linear polyaminoborane is obtained upon release of 1 equiv of H₂. Mechanistic studies suggest that both hydrogen release and B–N coupling are metal-catalyzed and proceed via free aminoborane. Catalyst deactivation results from reaction with free BH₃ that is formed by aminoborane rearrangement. Importantly, borane trapping with a simple amine allows for the observation of a TON that is unprecedented for a well-defined base metal catalyst.

KEYWORDS: ammonia borane, dehydrocoupling, iron, pincer ligand, catalyst deactivation, hydrogen storage

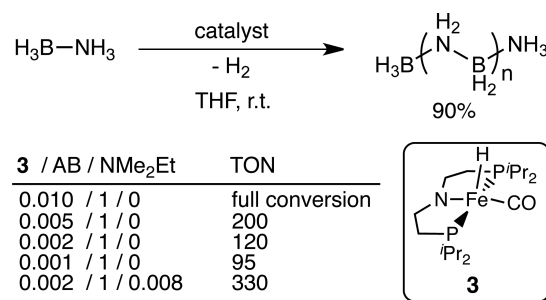


The dehydrogenation of ammonia borane (NH₃BH₃, AB) has received considerable attention both for H₂ storage and transfer and for the selective formation of B–N polymeric materials.¹ New protocols on the regeneration of dehydrogenation products, such as (poly)borazine, (P)BZ, or polyaminoborane, PAB, further fuelled this interest.² Several catalysts for AB dehydrocoupling were reported, and particularly, some homogeneous second and third row transition metal catalysts showed remarkably high activity and selectivity.³ In contrast, only a few well-defined base metal catalysts were examined.^{4,5} Importantly, they generally suffer from much lower turnover numbers (TON) and frequencies (TOF), hence requiring high catalyst loading (typically 5 mol %), reaction temperatures (typically 60 °C), and/or photochemical activation.

We previously reported the highly active ruthenium catalysts [Ru(H)PMe₃(PNP)] (1) and [Ru(H)₂PMe₃(HPNP)] (2, HPNP = HN(CH₂CH₂PiPr₂)₂) for amine borane dehydrogenation.⁶ The iron complex [Fe(H)CO(PNP)] (3) and related PNP hydrides were recently utilized by several groups as catalysts in challenging de/hydrogenation reactions of organic substrates.⁷ In this contribution, we report the use of 3 for AB dehydrocoupling to mainly linear PAB at room temperature with low catalyst loading. Importantly, mechanistic examinations enabled 3-fold increase of the TON for 3 and ruthenium catalyst 2 upon simple addition of amine in catalytic amounts.

Complex 3 catalyzes the release of 1 equiv of H₂ from AB at room temperature without additional activation, such as base or irradiation (Scheme 1). The high catalytic activities (TOF = 30

Scheme 1. Ammonia Borane Dehydrocoupling with Catalyst 3



h⁻¹) at room temperature are unprecedented for well-defined base metal catalysts.⁴ Full conversion is obtained with catalyst loadings as low as 0.5 mol % (Figure 1). Furthermore, the TON_{max} is strongly dependent on catalyst loading, e.g. rising from around 95 (0.1 mol % 3) to 200 (0.5 mol % 3), respectively. This observation suggests that catalysis scales with a higher order in Fe concentration than catalyst deactivation (see below).

The ¹¹B MQMAS NMR spectrum of the polymeric, insoluble main product (ca. 90% isolated yield) strongly resembles that

Received: October 26, 2015

Published: November 5, 2015

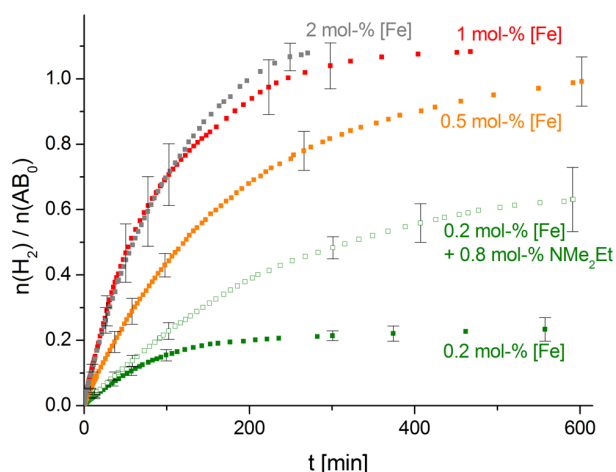


Figure 1. Kinetic plots of catalytic ammonia borane dehydrogenation at room temperature in THF ($c_0(\text{AB}) = 0.54 \text{ M}$ at 0.2–1 mol % **3** and $c_0(\text{AB}) = 0.27 \text{ M}$ at 2 mol % **3**).

of PAB obtained with catalyst **2** (Supporting Information, Figure S5).^{6d} The main signal at $\delta_{\text{iso}} = -10.6 \text{ ppm}$ (second order quadrupolar effect parameter (SOQE) = 1.5 MHz) is assigned to boron atoms in the main chain and low intensity signals at $\delta_{\text{iso}} = -21.4 \text{ ppm}$ (SOQE = 1.1 MHz) and $\delta_{\text{iso}} = -20.8 \text{ ppm}$ (SOQE = 1.4 MHz) to BH_3 end groups. The small SOQE (0.5 MHz) of a minor signal at $\delta_{\text{iso}} = 1.5 \text{ ppm}$ indicates a symmetrical environment, and the chemical shift is in agreement with four nitrogen substituents around boron.⁸ This signal is therefore assigned to $\text{B}(\text{NH}_2)_4$ moieties that link the polymer chains. Notably, the same signals were found for catalysts **1**, **2**, and $[\text{Ir}(\text{H})_2\{\text{C}_6\text{H}_3(\text{OPtBu}_2)_2\}]$.^{6c,d}

Besides PAB, small amounts of borazine (BZ, $\text{B}_3\text{N}_3\text{H}_6$, $\delta_{11\text{B}} = +30.7 \text{ ppm}$), polyborazylene (PBZ, $\text{B}_3\text{N}_3\text{H}_{x < 6}$, $\delta_{11\text{B}} = +27.8 \text{ ppm}$), cyclotriaminoborane (CTB, $\text{B}_3\text{N}_3\text{H}_6$, $\delta_{11\text{B}} = -10.9 \text{ ppm}$), cyclodiaminoborane (CDB, $\text{B}_2\text{N}_2\text{H}_4$, $\delta_{11\text{B}} = -11.7 \text{ ppm}$), and B-(cyclotriborazanyl)-amine-borane (BCTB, H_3BNH_2 -*cyclo*- $\text{B}_3\text{N}_3\text{H}_{11}$, $\delta_{11\text{B}} = -5.8, -11.7, -24.7 \text{ ppm}$) are detected in solution by ^{11}B NMR spectroscopy (Figures 2 and S6).⁹ Hence, the formation of BZ and PBZ account for the H_2 yield slightly

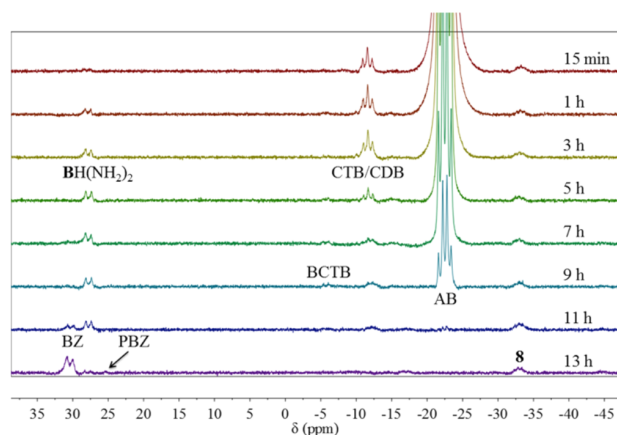
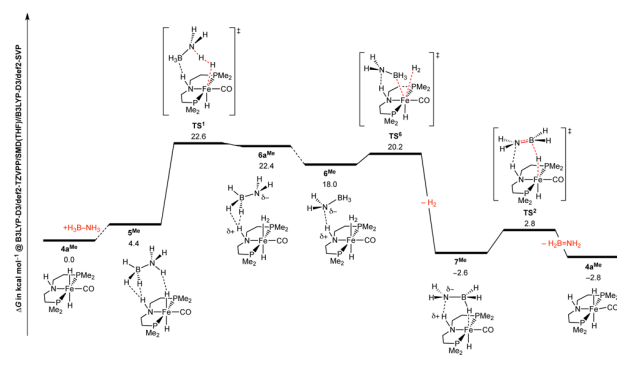


Figure 2. *In situ* ^{11}B NMR spectra in THF- D_8 during catalysis ($c_0(\text{AB}) = 0.54 \text{ M}$; 1 mol % **3**; AB: ammonia borane, BZ: borazine, PBZ: polyborazylene, CTB: cyclotriaminoborane, CDB: cyclodiaminoborane, BCTB: H_3BNH_2 -*cyclo*- $\text{B}_3\text{N}_3\text{H}_{11}$).

exceeding 1 equiv. According to experimental and theoretical studies, these products can be attributed to metal-free oligomerization of transient, free aminoborane.¹⁰ The release of $\text{H}_2\text{N}=\text{BH}_2$ as intermediate was confirmed by the observation of $\text{H}_2\text{NB}(\text{C}_6\text{H}_{11})_2$ upon dehydrogenation in the presence of cyclohexene (Figure S8).^{10a,11} Note that release of free aminoborane was previously associated with catalysts that produce (P)BZ instead of PAB.^{10a}

Hydrogen release at room temperature exhibits first-order rate dependence both in catalyst and in AB ($v_0 = k[\mathbf{3}][\text{AB}]$, $k = 4.6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$; Figure S3), as previously found for catalyst **2** ($k = 24 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$).^{6d} No induction period is observed. Furthermore, the solution retains a yellow color during catalysis, and addition of mercury does not reduce the reaction rate (Figure S1). These results point toward homogeneous catalysis.^{12,13} The dihydrides *trans*- and *cis*- $[\text{Fe}(\text{H})_2\text{CO}(\text{HPNP})]$ (**4a/b**),^{7e} are detected by NMR spectroscopy as the main iron species during catalysis (Figure S7), presumably representing the resting state. Further mechanistic details are obtained from DFT computations for the PMe_2 -truncated model system (Scheme 2).¹⁴ Formation of dihydride **4a**^{Me} from

Scheme 2. Computed Lowest Free-Energy Pathway for Ammonia Borane Dehydrogenation to Aminoborane Starting from Resting-State Model **4a**^{Me}



3^{Me} and AB is exergonic by 9.2 kcal/mol with an effective kinetic barrier of $\Delta^\ddagger G = 22.5 \text{ kcal/mol}$ (Figure S13). From here, the lowest free-energy pathway starts with proton transfer from the substrate to the hydride ligand via the loose AB adduct **5**^{Me}, which also includes the turnover-limiting transition state (TS¹) of the catalytic cycle. The resulting aminoborate anion is stabilized by hydrogen bonding with the PNP ligand. Subsequent H_2 loss is irreversible ($\Delta G^0 = -20.6 \text{ kcal/mol}$) with a minute free energy barrier ($\Delta^\ddagger G = 2.2 \text{ kcal/mol}$; Scheme 2). Final loss of aminoborane from bridging hydride **7**^{Me} is thermoneutral and readily feasible ($\Delta^\ddagger G = 5.4 \text{ kcal/mol}$). Hence, the computational analysis is in agreement with the second-order rate law and the observation of **4a** as resting state. Furthermore, ligand cooperation is indicated by stabilization of intermediates **5**, **6**, and **7** via hydrogen bridging of the pincer ligand.

NMR monitoring of runs with incomplete substrate consumption (0.2 mol % **3**) reveals the complete conversion of **4a/b** into catalytically inactive borate complex $[\text{FeH}(\text{BH}_4)\text{CO}(\text{HPNP})]$ (**8**) over several hours (Figure S9).¹⁵ To understand the mechanism of catalyst deactivation, *in situ* prepared **4a/b** was mixed with BH_3NMe_3 under H_2 atmosphere (Figure S11). No reaction was observed, indicating that BH_3 -transfer from parent AB or from PAB end groups is unlikely. In

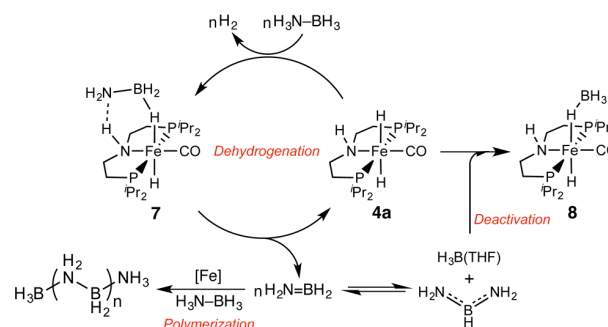
search of the BH_3 source, AB dehydrogenation with **3** (1 mol %) was monitored by ^{11}B NMR spectroscopy (Figure 2). Prior to the observation of BZ ($\delta_{11\text{B}} = +30.7$ ppm, d, $^1J_{\text{BH}} = 133$ Hz)—and subsequently PBZ ($\delta_{11\text{B}} = +25$ ppm, br)—a peak at $\delta_{11\text{B}} = 27.9$ ppm (d, $^1J_{\text{BH}} = 125$ Hz) is detected. This signal can be assigned to diaminoborane, $\text{HB}(\text{NH}_2)_2$.¹⁶ Notably, more stable *N,N*-dimethylaminoborane, $\text{HB}(\text{NMe}_2)_2$, is generally observed during $\text{Me}_2\text{HN}-\text{BH}_3$ dehydrodimerization with several catalysts, but the mechanistic implications were not addressed thus far.^{5,6b,17} Paul and co-workers recently computed the uncatalyzed rearrangement of 2 $\text{H}_2\text{B}=\text{NH}_2$ to $\text{BH}_3(\text{THF})$ and $\text{HB}(\text{NH}_2)_2$ to be slightly exergonic ($\Delta G^0 = -3.5$ kcal/mol; M06L/6-31+G**/CPCM(THF)//B3LYP/6-31+G**) with low kinetic barriers.¹¹ Hence, the spectroscopic observation of $\text{HB}(\text{NH}_2)_2$ provides indirect evidence that this pathway offers a source for free borane, which leads to catalyst deactivation.¹⁸ Importantly, the formation of borates also accounts for the deactivation of other heterogeneous and homogeneous catalysts.^{4f,19}

This proposed pathway for catalyst deactivation also suggests that trapping of free borane could improve catalyst lifetime. Accordingly, the addition of less than 1 mol % NMe_2Et ($3/\text{NMe}_2\text{Et}/\text{AB} = 1/4/500$) results in a TON_{max} (330) three times higher compared with pure **3** (Figure 1). Monitoring by ^{31}P and ^{11}B NMR spectroscopy reveals much slower formation of **8** (Figures S9/10) and the detection of $\text{H}_3\text{B}-\text{NMe}_2\text{Et}$ ($\delta_{11\text{B}} = -9.8$ ppm). Importantly, the relative yield in PAB (ca. 90%) is not affected by the amine. Addition of NMe_2Et after catalyst deactivation has no effect on the TON, indicating that the formation of **8** is irreversible. Furthermore, the performance of our previously reported Ru catalyst could similarly be improved: addition of amine ($2/\text{NMe}_2\text{Et}/\text{AB} = 1/80/10\,000$) also raises the TON by a factor of 3 compared with the absence of amine (Figure S4).

The catalyst deactivation pathway also indicates further insight into the dehydrocoupling mechanism. A general question for catalysts that release free aminoborane upon AB dehydrogenation is whether aminoborane polymerization is also metal-catalyzed. Recent computational studies suggest that besides BH_3 formation,¹¹ metal free oligomerization of free aminoborane¹⁰ also proceeds through initial, irreversible dimerization of two aminoboranes to $\text{H}_3\text{B}-\text{NH}_2-\text{BH}=\text{NH}_2$. Therefore, higher catalyst loadings (hence higher aminoborane steady-state concentrations) should accelerate both routes for aminoborane decay, and consequently, catalyst deactivation should also become more rapid. However, in contrast, higher TONs are found at higher catalyst loading (see above). This suggests that polymerization is also iron-catalyzed and, as a result, that the aminoborane steady-state concentration does not substantially increase with higher catalyst loading, ultimately leading to a higher TON.

In conclusion, our results can be summarized within a simple mechanistic model (Scheme 3). Resting-state **4a** dehydrogenates AB to H_2 and $\text{H}_2\text{B}=\text{NH}_2$, as evidenced by trapping with cyclohexene. AB dehydrogenation possibly proceeds via an aminoborane complex (**7**), as was previously proposed for our Ru catalyst **2**.^{6d} Furthermore, the qualitative rationalization of pathways leading to transient aminoborane formation and polymerization versus catalyst deactivation to borate complex **8** suggests that B–N bond formation is also metal-catalyzed, as we previously proposed for our Ru catalyst **2** on the basis of computational results.^{6d} Importantly, this model enabled us to raise the TON by a factor of 3 upon simply adding catalytic

Scheme 3. Proposed Mechanism for AB Dehydrogenation, Polymerization, and Catalyst Deactivation with Catalyst 3



amounts of an amine to our bifunctional Fe and Ru catalysts. This effect is attributed to trapping of free BH_3 , delaying catalyst deactivation through irreversible formation of borates. Thereby, unprecedented TON and TOF for a well-defined base metal catalyst were achieved. However, given that borate deactivation was also found for other heterogeneous and homogeneous catalysts,^{4f,19} this result might be more general in nature.

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: 10.1021/acscatal.5b02406.

Detailed experimental procedures, characterization of products, computational details, and further details on reaction pathways (PDF)

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: sven.schneider@chemie.uni-goettingen.de.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

We thank the DFG (Grant SCHN 950/4-1) for funding and the graduate student program CASUS (A.G.). Calculations were performed at the Center for Scientific Computing (CSC) Frankfurt on the FUCHS and LOEWE-CSC high-performance computers. S.S. and M.C.H. acknowledge COST action CM1205 (CARISMA) for support.

■ REFERENCES

- (1) (a) Staubitz, A.; Robertson, A. P. M.; Sloan, M. E.; Manners, I. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4023. (b) Staubitz, A.; Robertson, A. P. M.; Manners, I. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4079. (c) Leitao, E. M.; Jurca, T.; Manners, I. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 817.
- (2) (a) Davis, B. L.; Dixon, D. A.; Garner, E. B.; Gordon, J. C.; Matus, M. H.; Scott, B.; Stephens, F. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6812. (b) Sutton, A. D.; Burrell, A. K.; Dixon, D. A.; Garner, E. B., III; Gordon, J. C.; Nakagawa, T.; Ott, K. C.; Robinson, P.; Vasiliu, M. *Science* **2011**, *331*, 1426. (c) Reller, C.; Mertens, F. O. R. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 11731. (d) Davis, B. L.; Reinken, B. D.; Michalczyk, R.; Garner, E. B., III; Dixon, D. A.; Kalviri, H.; Baker, R. T.; Thorn, D. L. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9095.
- (3) Smythe, N. C.; Gordon, J. C. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, *2010*, 509.
- (4) (a) Keaton, R. J.; Blacquiere, J. M.; Baker, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1844. (b) Vance, J. R.; Robertson, A. P. M.; Lee, K.; Manners, I. *Chem. - Eur. J.* **2011**, *17*, 4099. (c) Baker, R. T.; Gordon, J.

C.; Hamilton, C. W.; Henson, N. J.; Lin, P.-H.; Maguire, S.; Murugesu, M.; Scott, B. L.; Smythe, N. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5598. (d) Sonnenberg, J. F.; Morris, R. H. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1092. (e) Duman, S.; Metin, Ö.; Özkay, S. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2013**, *13*, 4954. (f) Bhattacharya, P.; Krause, J. A.; Guan, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11153. (g) Buss, J. A.; Edouard, G. A.; Cheng, C.; Shi, J.; Agapie, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11272. (h) Pagano, J. K.; Stelmach, J. P. W.; Waterman, R. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 12074. (i) Lichtenberg, C.; Adelhardt, M.; Gianetti, T. L.; Meyer, K.; de Bruin, B.; Grützmacher, H. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 6230. (j) Erickson, K. A.; Stelmach, J. P. W.; Mucha, N. T.; Waterman, R. *Organometallics* **2015**, *34*, 4693.

(5) Studies on dehydrodimerization of Me₂HNBH₃ with base metal catalysts are more frequent. Representative examples: (a) Kawano, Y.; Uruichi, M.; Shimoi, M.; Taki, S.; Kawaguchi, T.; Kakizawa, T.; Ogino, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14946. (b) Sloan, M. E.; Staubitz, A.; Clark, T. J.; Russell, C. A.; Lloyd-Jones, G. C.; Manners, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3831. (c) Sonnenberg, J. F.; Morris, R. H. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1092. (d) Lin, T.-P.; Peters, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15310. (e) Lichtenberg, C.; Viciu, L.; Adelhardt, M.; Sutter, J.; Meyer, K.; de Bruin, B.; Grützmacher, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 5766.

(6) (a) Käb, M.; Friedrich, A.; Drees, M.; Schneider, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 905. (b) Friedrich, A.; Drees, M.; Schneider, S. *Chem. - Eur. J.* **2009**, *15*, 10339. (c) Staubitz, A.; Sloan, M. E.; Robertson, A.; Friedrich, A.; Schneider, S.; Gates, P. J.; Schmedt auf der Günne, J.; Manners, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13332. (d) Marziale, A. N.; Friedrich, A.; Klopsch, I.; Drees, M.; Celinski, V. R.; Schmedt auf der Günne, J.; Schneider, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13342.

(7) (a) Alberico, E.; Sponholz, P.; Cordes, C.; Nielsen, M.; Drexler, H.-J.; Baumann, W.; Junge, H.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 14162. (b) Werkmeister, S.; Junge, K.; Wendt, B.; Alberico, E.; Jiao, H.; Baumann, W.; Junge, H.; Gallou, F.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 8722. (c) Chakraborty, S.; Dai, H.; Bhattacharya, P.; Fairweather, N. T.; Gibson, M. S.; Krause, J. A.; Guan, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7869. (d) Chakraborty, S.; Brennessel, W. W.; Jones, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8564. (e) Bielinski, E. A.; Lagaditis, P. O.; Zhang, Y.; Mercado, B. Q.; Würtele, C.; Bernskoetter, W. H.; Hazari, N.; Schneider, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10234. (f) Bornschein, C.; Werkmeister, S.; Wendt, B.; Jiao, H.; Alberico, E.; Baumann, W.; Junge, H.; Junge, K.; Beller, M. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 4111. (g) Chakraborty, S.; Lagaditis, P. O.; Förster, M.; Bielinski, E. A.; Hazari, N.; Holthausen, M. C.; Jones, W. D.; Schneider, S. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 3994.

(8) Nöth, H.; Vahrenkamp, H. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 1049.

(9) The signals for BCTB were previously assigned to B-(cyclo-diborazanyl)-aminoborohydride (BCDB, H₃BNH₂-cyclo-B₂N₂H₇): Kalvir, H. A.; Gärtner, F.; Ye, G.; Korobkov, I.; Baker, R. T. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 618.

(10) (a) Pons, V.; Baker, R. T.; Szymczak, N. K.; Heldebrant, D. J.; Linehan, J. C.; Matus, M. H.; Grant, D. J.; Dixon, D. A. *Chem. Commun.* **2008**, 6597. (b) Shaw, W. J.; Linehan, J. C.; Szymczak, N. K.; Heldebrant, D. J.; Yonker, C.; Camaioni, D. M.; Baker, R. T.; Autrey, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7493. (c) Zimmerman, P. M.; Paul, A.; Zhang, Z.; Musgrave, C. B. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 1069. (d) Malakar, T.; Roy, L.; Paul, A. *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 5812. (e) Bhunya, S.; Zimmerman, P. M.; Paul, A. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3478. (f) Nutt, W. R.; McKee, M. L. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 7633.

(11) Malakar, T.; Bhunya, S.; Paul, A. *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21*, 6340.

(12) Some recent studies indicate that the mercury test might be unreliable, particularly for Fe.¹³ However, all poisoning studies are to be interpreted with care. For example, NMe₂Et, i.e. a typical substoichiometric poisoning test reagent, in fact improves performance for the present catalyst.

(13) Sonnenberg, J. F.; Morris, R. H. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 3426.

(14) Geometry optimizations and frequency calculations were performed with the Gaussian09 program package employing the

B3LYP functional (refs 14a, 14b, and 14c) in combination with the D3BJ dispersion correction (refs 14d and 14e) and the def2-SVP basis set (ref 14f) under gas phase conditions. Single-point calculations were conducted using the def2-TZVPP basis set in combination with the SMD continuum solvent model (ref 14g) (a) Lee, C.; Parr, R. G.; Yang, W. *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.* **1988**, *37*, 785. (b) Becke, A. D. *Phys. Rev. A: At, Mol., Opt. Phys.* **1988**, *38*, 3098. (c) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648. (d) Grimme, S.; Ehrlich, S.; Goerigk, L. *J. Comput. Chem.* **2011**, *32*, 1456. (e) Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104. (f) Weigend, F.; Ahlrichs, R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297. (g) Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378. This level of DFT is abbreviated as B3LYP-D3/def2-TZVPP/SMD(THF)//B3LYP-D3/def2-SVP. Reported Gibbs free energies were calculated at standard conditions ($T = 298.15$ K, $p = 1$ atm), see the Supporting Information for full computational details.

(15) Koehne, I.; Schmeier, T. J.; Bielinski, E. A.; Pan, C. J.; Lagaditis, P. O.; Bernskoetter, W. H.; Takase, M. K.; Würtele, C.; Hazari, N.; Schneider, S. *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 2133.

(16) (a) Briggs, T. S.; Gwinn, W. D.; Jolly, W. L.; Thorne, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7762. (b) Davis, B. L.; Rekker, B. D.; Michalczyk, R.; Garner, E. B., III; Dixon, D. A.; Kalvir, H.; Baker, R. T.; Thorn, D. L. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9095.

(17) Douglas, T. M.; Chaplin, A. B.; Weller, A. S.; Yang, X.; Hall, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15440.

(18) Free BH₃(THF) also reacts with AB to the diborane NH₂B₂H₅ upon loss of H₂. Subsequently, the diborane NH₃BH₂NH₂BH₃ is formed with NH₃, which provides a pathway for decay of free borane besides catalyst deactivation: Chen, X.; Zhao, J.-C.; Shore, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10658.

(19) (a) Jaska, C. A.; Clark, T. J.; Clendenning, S. B.; Grozea, D.; Turak, A.; Lu, Z.-H.; Manners, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5116. (b) Denney, M. C.; Pons, V.; Hebden, T. J.; Heinekey, D. M.; Goldberg, K. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12048. (c) Robertson, A. P. M.; Suter, R.; Chabanne, L.; Whittell, G. R.; Manners, I. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 12680.

Oxygen Reduction with a Bifunctional Iridium Dihydride Complex

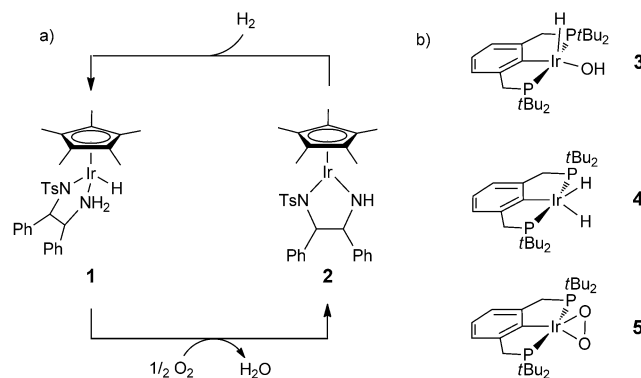
Christoph Schiwiek, Jenni Meiners, Moritz Förster, Christian Würtele, Martin Diefenbach, Max C. Holthausen,* and Sven Schneider*

Dedicated to Professor Tobin J. Marks on the occasion of his 70th birthday

Abstract: The iridium dihydride $[\text{Ir}(\text{H})_2(\text{HPNP})]^+$ ($\text{PNP} = \text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Pr}^t\text{Bu}_2)_2$) reacts with O_2 to give the unusual, square-planar iridium(III) hydroxide $[\text{Ir}(\text{OH})(\text{PNP})]^+$ and water. Regeneration of the dihydride with H_2 closes a quasi-catalytic synthetic oxygen-reduction reaction (ORR) cycle that can be run several times. Experimental and computational examinations are in agreement with an oxygenation mechanism via rate-limiting O_2 coordination followed by H-transfer at a single metal site, facilitated by the cooperating pincer ligand. Hence, the four electrons required for the ORR are stored within the two covalent M–H bonds of a mononuclear metal complex.

The direct use of O_2 for selective oxidation is a key goal for sustainable catalysis. Besides synthetic transformations, the oxygen-reduction reaction (ORR: $\text{O}_2 + 4\text{H}^+ + 4\text{e}^- \rightarrow 2\text{H}_2\text{O}$) is pivotal for biological and technical processes of energy conversion, such as respiration and fuel cell applications. However, the ORR imposes particular challenges: 1) The four electrons required have to be provided by multiple redox centers. Side reactions, such as two-electron H_2O_2 formation, can reduce catalytic efficiency or result in undesired oxidation products. Nature typically uses multinuclear transition-metal cofactors and redox non-innocent ligands.^[1] 2) The ORR requires the delivery of four protons. This has been taken into account in catalyst design, for example, by tethering of acidic groups in the proximity of the oxygen-reducing site.^[2]

The Rauchfuss group reported an ORR within a synthetic cycle, catalyzed by a bifunctional iridium catalyst (Scheme 1a).^[2a,3] This remarkable system combines both aspects, that is, a cooperating amine ligand and electron delivery from the metal hydride bond rather than the metal ion which does not change its formal oxidation state (Ir^{III}).^[4] Most recently, Milstein and co-workers also reported oxygen reduction to a hydroxide making use of metal–ligand cooperation.^[5] However, monohydrides like **1** provide only two redox equivalents and the ORR was proposed to proceed via



Scheme 1. a) ORR with a bifunctional Ir hydride complex.^[2a] b) Ir pincer complexes examined in the context of O_2 reduction.^[7]

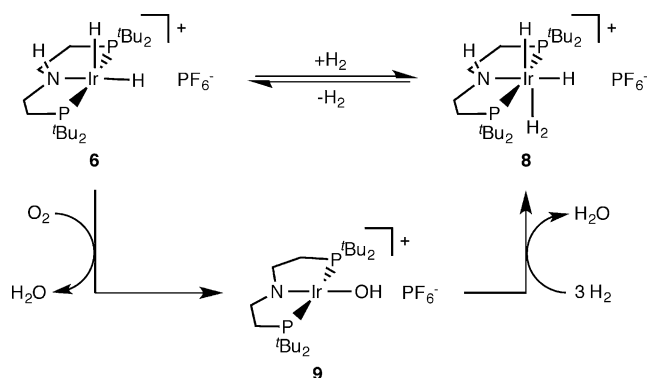
a putative hydroperoxide intermediate,^[6] which reacts with a second equivalent of **1**. Direct four-electron O_2 reduction might be accessible with dihydrido complexes. Support is provided by Goldberg's group, who reported the formation of hydroxide **3** (Scheme 1) from the reaction of dihydride **4** with O_2 , albeit only in minor amounts within a product mixture of mostly peroxo complexes, such as **5**.^[7]

Here, we examine the ORR with an iridium(III) dihydride amine complex. O_2 splitting affords an unusual, square-planar iridium(III) hydroxide. The full ORR is completed upon H_2 heterolysis. Experimental and computational examinations suggest a mononuclear mechanism.

$[\text{Ir}(\text{H})_2(\text{HPNP})]\text{PF}_6$ (**6**; $\text{HPNP} = \text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Pr}^t\text{Bu}_2)_2$) is obtained in good yield by reaction of in situ generated $[\text{Ir}(\text{COE})(\text{HPNP})]\text{PF}_6$ ($\text{COE} = \text{cyclooctene}$)^[8] with H_2 . Complex **6** is stable in THF. In CH_2Cl_2 at room temperature (RT) the hydride ligands are slowly replaced by chloride over several hours. NMR characterization of **6** is in agreement with a square-pyramidal configuration with one hydride in apical position. The two hydrides are resolved at low T (-47.1 and -16.0 ppm) and exhibit rapid exchange at RT on the NMR timescale ($\Delta^\ddagger H = 9.6 \pm 0.2 \text{ kcal mol}^{-1}$, $\Delta^\ddagger S = 2.4 \pm 0.5 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$; CD_2Cl_2). The molecular structure of **6** could not be derived by X-ray diffraction but crystallization from acetonitrile gave suitable crystals of $[\text{Ir}(\text{H})_2(\text{NCMe})(\text{HPNP})]\text{PF}_6$ (**7**, see the Supporting Information). In an H_2 atmosphere, **6** forms the polyhydride $[\text{Ir}(\text{H})_2(\text{H}_2)(\text{HPNP})]\text{PF}_6$ (**8**), which in turn eliminates H_2 upon solvent evaporation (Scheme 2 and Supporting Information).

[*] M. Sc. C. Schiwiek, Dr. J. Meiners, Dr. C. Würtele, Prof. Dr. S. Schneider
 Institut für Anorganische Chemie, Georg-August-Universität
 Tammannstr. 4, 37077 Göttingen (Germany)
 E-mail: sven.schneider@chemie.uni-goettingen.de
 M. Sc. M. Förster, Dr. M. Diefenbach, Prof. Dr. M. C. Holthausen
 Institut für Anorganische und Analytische Chemie
 Goethe-Universität, Max-von-Laue-Str. 7
 60438 Frankfurt am Main (Germany)
 E-mail: max.holthausen@chemie.uni-frankfurt.de

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201504369>.



Scheme 2. Synthetic ORR cycle with a bifunctional Ir dihydride.

Five-coordinate dihydride **6** readily reacts with O₂ (1 bar) at RT (Scheme 2). Full conversion over 30 minutes was observed to a diamagnetic product in up to 85% spectroscopic yield. Isolation and characterization revealed the formation of hydroxy amido complex [Ir(OH)(PNP)]PF₆ (**9**). An equimolar amount of water and no indication for H₂O₂ were found upon trap-to-trap transfer of the volatiles after full conversion. Exclusive formation of [Ir(¹⁸OH)(PNP)]PF₆ with ¹⁸O₂ and therefore O₂ as oxygen source was confirmed by electrospray mass spectrometry. Furthermore, complex **6** does not react with degassed water at room temperature, ruling out hydrolysis as pathway. However, addition of water to the reaction results in higher selectivity of **9** vs. altogether four unidentified para- (¹H NMR: 10.2 and 6.1 ppm) and diamagnetic (³¹P NMR: 63.2 and 62.9 ppm) side products, respectively (see Figures S19/S20 in the Supporting Information).

The full synthetic cycle for ORR is completed by hydrogenolysis of **9** with H₂, which restores the hydride complexes **8/6** in around 90% yield (Figure S17) and a second equivalent of water (Scheme 2). Up to three successive O₂-splitting/hydrogenation cycles were run with the same sample at room temperature in CD₂Cl₂ (1 bar O₂ and H₂, respectively). Simultaneous catalyst degradation is mainly attributed to chlorination of **6** by the solvent.^[9,10]

The structure of complex **9** was confirmed by spectroscopic characterization and single-crystal X-ray diffraction (Figure 1). A band at 3604 cm⁻¹ in the IR spectrum is attributed to the O–H stretching vibration. A broadened ¹H NMR peak at 11.6 ppm, which disappears upon addition of D₂O, can be assigned to the OH moiety. Interestingly, the Ir hydroxy complexes reported by Piers and co-workers, [Ir(OH){=C(C₆H₄PR₂)₂}] (R = *i*Pr, *t*Bu; δ_{O-H} = 4.3 ppm), and Burger and co-workers, [Ir(OH){NC₅H₃(2,6-C(Me)NR)₂}] (R = 2,6-Me₂C₆H₃, 2,6-*i*Pr₂C₆H₃; δ_{O-H} = 8.1 ppm), also exhibit pronounced downfield shifts of the hydroxy protons, for example, in comparison to Milstein's [Ir(OH)(Ph){NC₅H₃(CHP*t*Bu₂)(CH₂P*t*Bu₂)}] (δ_{O-H} = -3.5 ppm).^[5,11] The OH chemical shift of **9** is almost independent on concentration (Δδ_{O-H} = 0.07 ppm at [9] = 2–14 mM) ruling out substantial aggregation through OH hydrogen bonding. Further information is provided by variable-temperature NMR spectroscopy. At RT, NMR data of complex **9** are in agreement with

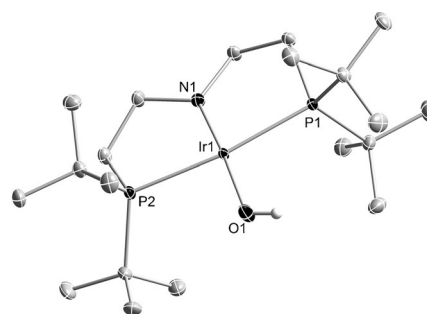


Figure 1. Molecular structure of [Ir(OH)(PNP)]PF₆ (**9**). ORTEP plot of the cation with ellipsoids at 50% probability (C–H hydrogen atoms and PF₆⁻ anion are omitted for clarity). Selected bond lengths [Å] and angles [°]: Ir1–P1 2.3258(5), Ir1–P2 2.3216(5), Ir1–N1 1.8649(16), Ir1–O1 1.9568(14); N1–Ir1–O1 176.58(6), N1–Ir1–P2 84.92(5), O1–Ir1–P2 91.77(5), N1–Ir1–P1 85.27(5), O1–Ir1–P1 98.03(5), P2–Ir1–P1 170.181(16).

C_{2v} symmetry. However, upon cooling, two ³¹P NMR signals with mutual *trans* coupling (²J_{PP} = 336 Hz) are observed, consistent with hindered rotation of a bent hydroxide ligand at low *T* (Δ[‡]*H* = 9.8 ± 0.3 kcal mol⁻¹, Δ[‡]*S* = -1.2 ± 0.5 cal mol⁻¹ K⁻¹). The barrier implies HO–Ir π bonding, which is confirmed by DFT computations. In analogy, hindered methoxide rotation was also found for model complex [Ir(OMe){NC₅H₃(2,6-C(Me)NH)₂}] and attributed to a N–Ir–O 3-center-4-electron π interaction.^[11a,12] The NCH₂ ¹H NMR signal at -2.23 ppm indicates electronic similarities of **9** also with square-planar iridium alkylidene complexes: A comparable high-field shift of the α-CH₂ group (-2.77 ppm) was reported for Shaw's [IrCl{=C(CH₂CH₂P*t*Bu₂)₂}] and attributed to shielding by strong contribution of the ylidic {Ir⁺–C⁻} bond representation.^[13] The bonding parameters in the solid state further underline the relevance of N–Ir–O π bonding: The pincer nitrogen atom exhibits planar coordination (sum of angles around N1: 360.0°) and the short Ir1–N1 distance (1.8649(16) Å) indicates N→Ir double bond character, in analogy to divinylamido complex [IrCl(PNP*)]PF₆ (PNP* = N(CHCHP*t*Bu₂)₂; Ir–N: 1.922(2) Å).^[14,15] The Ir1–O1 bond distance (1.9568(14) Å) of **9** is identical with that of Burger's hydroxy complex (1.951(3) Å).^[11a] Crystal packing of **9** reveals the absence of OH hydrogen bonding with the PF₆ anion.

Isolable, square-planar 4/5d⁶ complexes are exceedingly rare. Ru^{II} complexes [RuCl(PNP*)] and [RuCl{N(SiMe₂CH₂P*t*Bu₂)₂}] exhibit intermediate spin (*S* = 1) ground states,^[16] while [RuCl(PNP)] and [IrCl(PNP*)]⁺ adopt low-spin (*S* = 0) configurations.^[14,17] DFT computations for **9** confirm that the singlet state is favored by Δ*G* = 18.5 kcal mol⁻¹ over the triplet state and the computed structural parameters for *S* = 0 are in good agreement with the X-ray diffraction results. The Ir–N (*S* = 0: 1.887 Å; *S* = 1: 1.992 Å) bond length is particularly sensitive to the spin multiplicity. This observation is in line with the fact that the LUMO (*S* = 0) represents the highest (π*)MO of the N–Ir–O 3-center-4-electron π interaction (Figure 2). The singlet ground state is stabilized by N→Ir π donation, which raises the vacant *d*_{yz} orbital in energy. Likewise, the coplanar

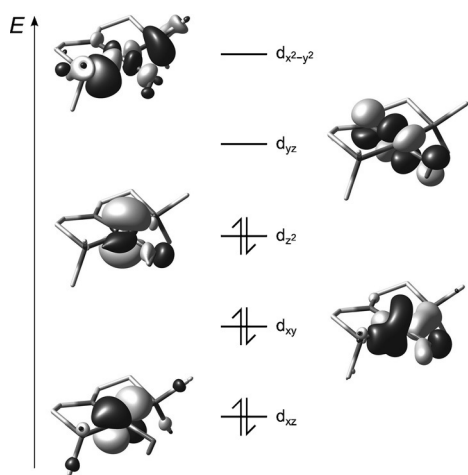


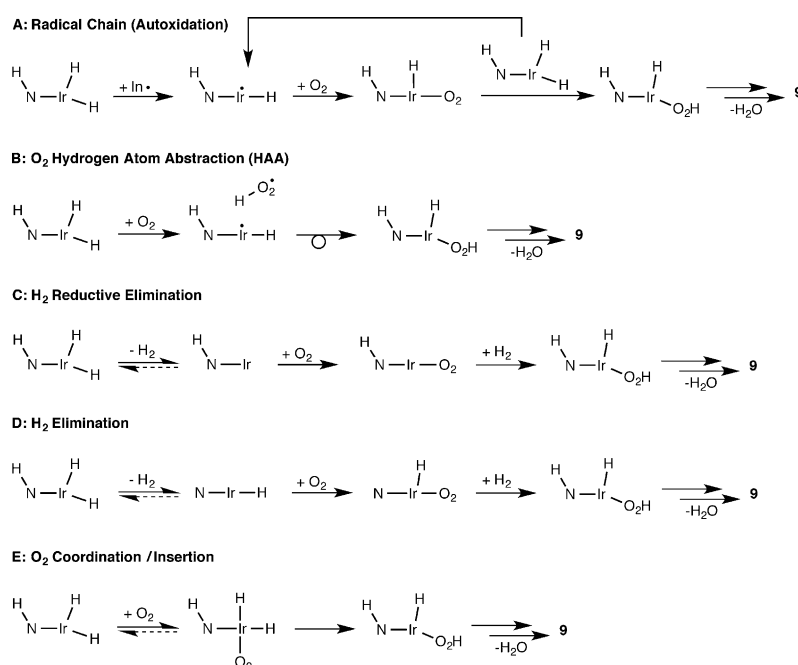
Figure 2. Qualitative FMO diagram for the PMe_2 model system of complex **9** (MO isosurfaces plotted at $0.05 a_0^{-3/2}$) from DFT computations (RI-PBE-D3/def2-SVP(MWB60)).

arrangement of the Ir–O–H and Ir(PNP) moieties in the singlet minimum conformation enables O→Ir π bonding. Accordingly, at standard conditions an Ir–OH rotational barrier of $\Delta^{\ddagger}H = 12.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ was computed, in good agreement with the experimental value (cf. the Supporting Information).

Several pathways were proposed for the oxygenation of group 9 and 10 hydride complexes.^[18,19] M–H bond cleavage prior to O_2 splitting results in metal hydroperoxides as the crucial intermediates,^[20] which have been isolated occasionally.^[6,21] In some cases, dioxygen M–H insertion was attributed to radical mechanisms, like autoxidation^[21a,b,22] or hydrogen atom abstraction,^[6b,23] while other hydrides undergo peroxide protonation after HX (X = halide, carboxylate) elimination and O_2 coordination.^[7,24] Therefore, several mononuclear pathways for the formation of **9** via hydroperoxide intermediates were considered (Scheme 3): a radical chain mechanism (A), hydrogen atom abstraction (HAA) and radical recombination (B), initial H_2 reductive elimination (C), initial N–H/Ir–H H_2 elimination (D), or O_2 coordination/insertion (E).

Feller et al. recently described the NMR spectroscopic detection of a putative peroxy intermediate at low T during oxygenation of an iridium(I) pincer complex.^[5] Monitoring the reaction of **6** and O_2 at 1 and 6 bar, respectively, from -70°C to RT by NMR spectroscopy reveals onset for the formation of **9**, the diamagnetic side products and some **8** above around -50°C . However, no intermediates attributable to O_2 binding are observed. Further mechanistic insight was obtained by kinetic analysis (see the Supporting Information). First-order dependence in both **6** and O_2 (with zero y intercept) is found for the decay of **6**, according to the simple rate law: $r = k_{\text{obs}} [\mathbf{6}]$ ($k_{\text{obs}} = k_1 [\text{O}_2]$; $k_1 = 0.39 \pm$

$0.01 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$). This result allows for an estimate of an overall kinetic barrier around 20 kcal mol^{-1} . Importantly, while added water affects the selectivity in **9** (see above) the decay rate of **6** remains invariant, which implies that the selectivity is determined after the rate-determining step. Furthermore, first-order dependence in **6** provides no indication for bimetallic O_2 activation as suggested in case of monohydride **1**.^[2a,3,25] The first-order dependence on O_2 and the rate independence on added radical starter (AIBN) rule out a radical-chain mechanism (A). The oxygenation of $[\text{Ir}(\text{D})_2(\text{HPNP})]^+$ ($\text{D}_2\text{-6}$) indicated no H/D kinetic isotope effect (KIE) at variance with what would be expected for an HAA mechanism (B).^[26] For pathway C, irreversible H_2 loss should result in rate independence on O_2 ,^[27,21c] while an equilibrium isotope effect (EIE) would be likely for an H_2 reductive elimination pre-equilibrium. Notably, such an EIE could be quenched as a result of the inverse temperature dependence of the zero-point energy contribution vs. the other contributions.^[28] However, an H_2 reductive elimination



Scheme 3. Possible mechanisms for the conversion of **6** to **9** via a putative hydroperoxide intermediate.

pre-equilibrium is unlikely because in the absence of O_2 solutions of **6** in benzene are stable at RT over an extended time. Pathway D was probed by selective amine H/D labeling: $[\text{Ir}(\text{H})_2(\text{DPNP})]^+$ ($\text{D}_1\text{-6}$) also does not exhibit an H/D isotope effect.^[29,30] Furthermore, neither $[\text{Ir}(\text{D})_2(\text{HPNP})]^+$ ($\text{D}_2\text{-6}$) nor $[\text{Ir}(\text{H})_2(\text{DPNP})]^+$ ($\text{D}_1\text{-6}$) undergo H/D scrambling of the hydride and amine protons indicating that H_2 elimination is too slow.

Hence, the kinetic experiments provide no indication for pathways involving dinuclear iridium intermediates. Instead, the rate law together with the absence of detectable intermediates as well as H/D isotope effects favor an O_2

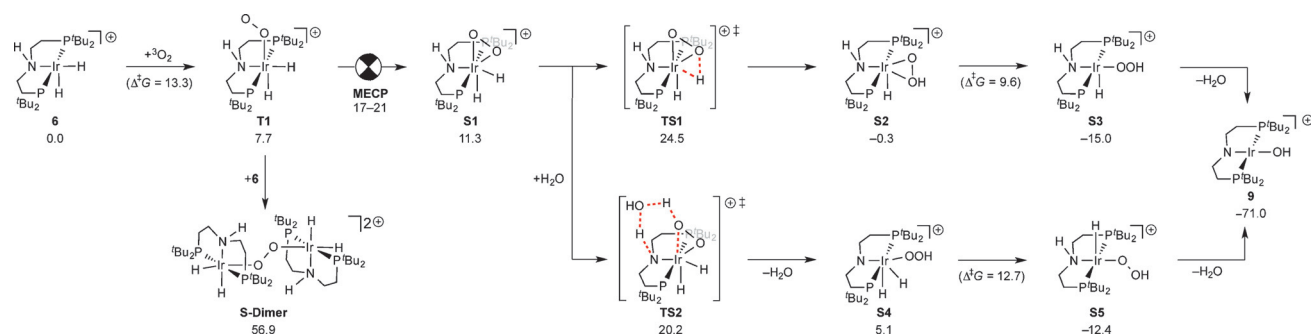


Figure 3. Computed O_2 activation steps (cf. the Supporting Information for a full presentation). ΔG values in kcal mol^{-1} at standard conditions calculated at the RI-PBE-D3/def2-TZVPP(MWB60)//RI-PBE-D3/def2-SVP(MWB60) level of DFT.

coordination/insertion pathway (E) with rate-limiting O_2 binding. These interpretations find strong support from DFT computations^[31,32] conducted in detail for the kinetically relevant O_2 activation steps up to hydroperoxide formation. Overall, formation of **9** and water from **6** and O_2 is strongly exergonic with $\Delta G = -71 \text{ kcal mol}^{-1}$. Initial dinuclear bridging peroxide formation is excessively endergonic (Figure 3). Instead, the lowest energy pathway resulting from a detailed assessment of paths B–E corresponds to an O_2 -coordination/insertion route (E): Binding of O_2 to **6** results in the initial formation of triplet superoxo complex **T1**. Side-on peroxo complex **S1** is accessible after transition from the triplet to the singlet surface,^[33] for which the corresponding minimum energy crossing point (MECP) was located.^[34] Considering rough estimates for the free-energy correction and a surface crossing probability smaller than unity (Supporting Information), we arrive at a kinetic barrier for the transition from **T1** to **S1** in the range of 17–21 kcal mol^{-1} .^[35] Subsequent H-shift via **TS1** (25 kcal mol^{-1}) yields side-on hydroperoxide intermediate **S2**, which isomerizes to the more stable end-on analog **S3** with moderate barrier.

Motivated by the experimentally observed selectivity increase upon water addition, we investigated the effect of water assisted H-atom transfer to the peroxo ligand. While the effective barrier for hydride transfer remains equally high (Supporting Information), the N–H proton transfer is catalyzed by water (**TS2**). With subsequent liberation of water and low-barrier Ir–H reductive elimination to N, this path provides a lower effective barrier from **S1** to **S5** (20 kcal mol^{-1}). Hence, the computed barriers for the MECP and **TS2** are in a similar range and both are in good agreement with our kinetic estimate. Importantly, the absence of an N–H/D KIE in the experiments with added $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ indicates that the reaction rate is not determined by the proton shift (computed H/D KIE for **TS2**: 8.39) but by the preceding spin surface crossing near the MECP.^[36]

In conclusion, we present an iridium dihydrido complex that formally catalyzes the ORR of O_2 with H_2 within several synthetic cycles. Four-electron O_2 splitting is accompanied by hydride oxidation of **6** and formation of the highly unusual, square-planar Ir^{III} complex **9**. Preliminary experimental and computational mechanistic data on the oxygen activation step point towards mononuclear, intramolecular four-electron O_2 reduction with rate-determining O_2 binding followed by a

H-transfer. Theory suggests spin-surface crossing phenomena acting as a kinetic bottleneck. Further, the presence of catalytic amounts of water is indispensable to explain efficient hydroperoxide formation. Therefore, the PNP pincer ligand seems to be “bifunctional” in a sense that it serves as proton relay and stabilizes **9** through N→Ir π donation.

Acknowledgements

We are grateful to the Deutsche Forschungsgemeinschaft (Emmy Noether Programm SCHN950/2) and the COST action CM1205 (CARISMA) for support. Quantum chemical calculations have been performed at the Center for Scientific Computing (CSC) Frankfurt on the FUCHS and LOEWE-CSC high-performance compute clusters.

Keywords: density functional calculations · hydrides · iridium · oxygen · pincer ligands

How to cite: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15271–15275
Angew. Chem. **2015**, *127*, 15486–15490

- [1] L. Que, Jr., W. B. Tolman, *Nature* **2008**, *455*, 333.
- [2] Representative examples: a) Z. M. Heiden, T. B. Rauchfuss, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14303; b) D. K. Dogutan, S. A. Stoian, R. McGuire, Jr., M. Schwalbe, T. S. Teets, D. G. Nocera, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 131; c) C. T. Carver, B. D. Matson, J. Mayer, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5444; d) J. T. Henthorn, S. Lin, T. Agapie, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1458.
- [3] S. Chowdhury, F. Himo, N. Russo, E. Sicilia, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4178.
- [4] Owing to the high covalency of late transition metal M–H bonds the formal oxidation state is not a good descriptor for charge.
- [5] M. Feller, E. Ben-Ari, Y. Diskin-Posner, R. Carmieli, L. Weiner, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4634.
- [6] Representative examples: a) M. M. Konnick, B. A. Gandhi, I. A. Guzei, S. S. Stahl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2904; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2970; b) M. C. Denney, N. A. Smythe, K. L. Cetto, R. A. Kemp, K. I. Goldberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2508.
- [7] D. B. Williams, W. Kaminsky, J. M. Mayer, K. I. Goldberg, *Chem. Commun.* **2008**, 4195.
- [8] J. Meiners, A. Friedrich, E. Herdtweck, S. Schneider, *Organometallics* **2009**, *28*, 6331.
- [9] Note that complex **9** is not soluble in non-polar hydrocarbons, such as benzene. Furthermore, THF is oxygenated to γ -

- butyrolactone in the presence of **6** and O₂, as reported for Vaska's complex.^[10]
- [10] C. Tejel, M. A. Ciriano, *Top. Organomet. Chem.* **2007**, *22*, 97.
- [11] a) D. Sieh, M. Schlimm, L. Andernach, F. Angersbach, S. Nüchel, J. Schöffel, N. Šušnjaj, P. Burger, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 444; b) R. J. Burford, W. E. Piers, D. H. Ess, M. Parvez, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3256.
- [12] S. Nüchel, P. Burger, *Organometallics* **2001**, *20*, 4345.
- [13] D. Empsall, E. M. Hyde, R. Markham, W. S. McDonald, M. C. Norton, B. L. Shaw, W. Weeks, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 589.
- [14] J. Meiners, M. G. Scheibel, M.-H. Lemée-Cailleau, S. A. Mason, M. B. Boeddinghaus, T. F. Fässler, E. Herdtweck, M. M. Khusniyarov, S. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8184; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8334.
- [15] S. Schneider, J. Meiners, B. Askevold, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 412.
- [16] a) L. A. Watson, O. V. Ozerov, M. Pink, K. G. Caulton, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8426; b) B. Askevold, M. M. Khusniyarov, W. Kroener, K. Gieb, P. Müller, E. Herdtweck, F. W. Heinemann, M. Diefenbach, M. C. Holthausen, V. Vieru, L. F. Chibotaru, S. Schneider, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 579.
- [17] B. Askevold, M. M. Khusniyarov, E. Herdtweck, K. Meyer, S. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7566; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7728.
- [18] a) A. N. Campbell, S. S. Stahl, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 851; b) L. Boisvert, K. I. Goldberg, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 899; c) M. L. Scheuermann, K. I. Goldberg, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14556.
- [19] Most recently, a mechanism via Ir^{IV} oxo species was proposed for oxygenation of an iridium methyl complex: M. C. Lehman, D. R. Pahl, J. M. Meredith, R. D. Sommer, D. M. Heinekey, T. R. Cundari, E. A. Ison, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3574.
- [20] M. T. Atlay, M. Preece, G. Strukul, B. R. James, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 406.
- [21] a) A. Bakac, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10726; b) D. D. Wick, K. I. Goldberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11900; c) T. S. Teets, D. G. Nocera, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17796.
- [22] J. L. Look, D. D. Wick, J. M. Mayer, K. I. Goldberg, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 1356.
- [23] a) J. M. Keith, R. P. Muller, R. A. Kemp, K. I. Goldberg, W. A. Goddard III, J. Oxgaard, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 9631; b) J. M. Keith, T. S. Teets, D. G. Nocera, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 9499.
- [24] a) B. V. Popp, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4410; b) M. M. Konnick, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5753; c) N. Decharin, B. V. Popp, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13268; d) T. S. Teets, D. G. Nocera, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 7192.
- [25] Note that slow formation of an O₂ adduct of **6** and subsequent rapid, irreversible trapping by another equivalent of **6** could also exhibit first-order kinetics in **6**.
- [26] Complex D₂-**6** undergoes slow scrambling of the deuteride ligands with the *t*Bu C–H groups. However, the timescale of this process is considerably slower (*t*_{1/2} = 45 min) than the reaction with O₂ under the conditions of the kinetic examinations; *p*(O₂) = 6–11 bar.
- [27] A related iridium(III) peroxo complex was reported: M. Kinauer, M. G. Scheibel, J. Abbenseth, F. W. Heinemann, P. Stollberg, C. Würtele, S. Schneider, *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 4506.
- [28] G. Parkin, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 315.
- [29] The N–H/D KIE was derived in the presence of added H₂O and D₂O, respectively, to prevent H/D scrambling with formed water (see the Supporting Information).
- [30] V. I. Bakmutov, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 245.
- [31] DFT computations were performed at the RI-PBE-D3/def2-TZVPP(MWB60)/RI-PBE-D3/def2-SVP(MWB60) level of theory. The quality of the results was confirmed by CCSD(T)-F12b reference calculations (see the Supporting Information).
- [32] We limit our assessment to the LS coupling scheme, as a rigorous treatment of spin–orbit coupling effects (SOC) is beyond the scope of the present investigation. Note that this approach is frequently used for 5d transition metals, even though a *JJ*-coupling scheme might be necessary for a quantitative treatment. See, for example, ref. [3].
- [33] For a theoretical assessment of superoxo/peroxo isomerizations see H. Yu, Y. Fu, Q. Guo, Z. Lin, *Organometallics* **2009**, *28*, 4443.
- [34] J. N. Harvey, M. Aschi, H. Schwarz, W. Koch, *Theor. Chem. Acc.* **1998**, *99*, 95.
- [35] The surface crossing probability is governed by the spin–orbit coupling strength and the topology of the isoenergetic path shared between the two spin surfaces along the reaction coordinate, which reduces the surface crossing probability. This affects kinetic barriers derived from MECF energies; proficient estimates for the corresponding, additional energy increase amount to 1–5 kcal mol^{−1} for relevant related cases, see J. N. Harvey, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, *9*, 331 and J. N. Harvey, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2014**, *4*, 1.
- [36] a) K.-B. Cho, H. Chen, D. Janarman, S. P. de Visser, S. Shaik, W. Nam, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2189; b) R. Prabhakar, P. E. M. Siegbahn, B. F. Minaev, H. Ågren, *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 13882.

Received: May 13, 2015

Revised: September 7, 2015

Published online: October 29, 2015

Dinitrogen Complexes

International Edition: DOI: 10.1002/anie.201701504
German Edition: DOI: 10.1002/ange.201701504

Dinitrogen Splitting Coupled to Protonation

Gleb A. Silantyev, Moritz Förster, Bastian Schluschaß, Josh Abbenseth, Christian Würtele, Christian Volkmann, Max C. Holthausen,* and Sven Schneider*

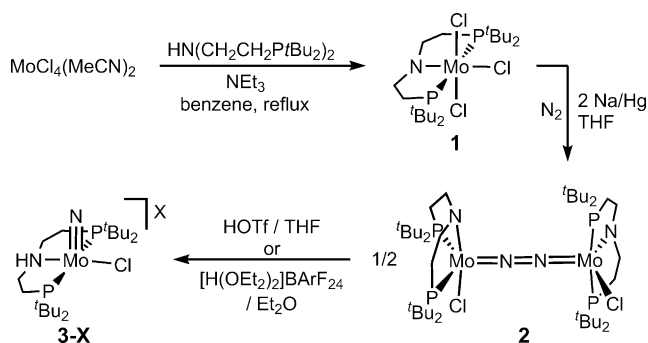
Abstract: The coupling of electron- and proton-transfer steps provides a general concept to control the driving force of redox reactions. N_2 splitting of a molybdenum dinitrogen complex into nitrides coupled to a reaction with Brønsted acid is reported. Remarkably, our spectroscopic, kinetic, and computational mechanistic analysis attributes $N-N$ bond cleavage to protonation in the periphery of an amide pincer ligands rather than the $\{Mo-N_2-Mo\}$ core. The strong effect on electronic structure and ultimately the thermochemistry and kinetic barrier of $N-N$ bond cleavage is an unusual case of a proton-coupled metal-to-ligand charge transfer process, highlighting the use of proton-responsive ligands for nitrogen fixation.

N_2 fixation is a key process for agricultural productivity of impressive dimensions (more than 3×10^{13} mol per annum).^[1] The harsh reaction conditions of the Haber–Bosch process have sparked many efforts to develop biomimetic catalysts.^[2] Many N_2 -fixation landmark studies employ molybdenum complexes, including Nishibayashi's current benchmark catalyst (TON \approx 60).^[3] These are proposed to operate via successive protonation/reduction mechanisms, as expressed in the Chatt and Schrock cycles.^[4] Molecular complexes that split N_2 into nitrides offer an alternative mechanistic entry.^[5,6] For both pathways, efficient charge storage and transfer to N_2 define key challenges, particularly for the development of electrocatalytic methods.^[7,8] Proton-coupled electron transfer^[9,10] and storage of reduction equivalents within $M-H$ bonds were recently highlighted approaches.^[11,12] However, general guidelines that evolve from electronic structure considerations of key intermediates are yet to be developed.

The success of small-molecule activation with functional pincer complexes was recently transferred to N_2 cleavage. Schrock^[6d] and Mézailles^[6f] reported Mo-mediated N_2 splitting, respectively, and our group utilized a rhenium pincer complex.^[13] We postulated the N_2 -bridged complex $[\{(PNP)ClRe\}_2(N_2)]$ ($PNP = N(CH_2CH_2PtBu_2)_2$) as intermediate and the computed electronic structure in fact

resembles Cummins' iconic dimer $[\{(Ar)BuN\}_3Mo\}_2(N_2)]$ ($Ar = 2,5-Me_2C_6H_3$)^[14a] with respect to occupation of the π -MO-manifold within the $\{M-N-N-M\}$ core.^[13a] With the molybdenum pincer complexes, Mo^{IV} nitrides were isolated but alternative pathways were proposed, that is, via $N-N$ bond cleavage into Mo^V or directly into Mo^{IV} nitrides, respectively.^[6d,i] Mechanistic information for these systems is not available. Herein we report N_2 bond cleavage with a novel Mo pincer complex. The unexpected splitting upon protonation of an N_2 -bridged intermediate provides insights into the parameters that govern the thermochemistry and kinetics of N_2 -splitting.

The molybdenum(IV) complex $[MoCl_3(PNP)]$ (**1**) is obtained in yields of up to 80% upon reaction of $MoCl_4-(NCMe)_2$ with pincer ligand $H(PNP)$ and base (Scheme 1).^[15] The absence of a ^{31}P NMR signal and the paramagnetically



Scheme 1. Dinitrogen splitting with Mo pincer complex 1.

shifted 1H NMR signals suggest an electronic d^2 high-spin configuration for **1**, in agreement with the magnetic moment derived by Evans' method in solution ($\mu_{eff} = 2.8 \pm 0.1 \mu_B$). The molecular structure obtained by single-crystal X-ray diffraction^[15] closely resembles the structure of our previously reported rhenium(IV) complex $[ReCl_3(PNP)]$.^[13b]

Dinitrogen activation with this new molybdenum pincer complex was examined by reduction of **1** with Na/Hg (2 equiv) in THF at RT under N_2 (1 bar, Scheme 1). The yellow N_2 -bridged complex $[\{(PNP)ClMo\}_2(N_2)]$ (**2**) was isolated in over 70% yield.^[15] The molecular structure of **2** in the solid-state (Figure 1) features an $\mu^2-\eta^1-\eta^1-N_2$ ligand that bridges the apical coordination sites of two Mo ions in strongly distorted square-pyramidal geometry ($\tau = 0.33$).^[16] The $MoCl(PNP)$ fragments are twisted with respect to each other, resulting in idealized C_2 symmetry with a $Cl1-Mo1-Mo2-Cl2$ dihedral angle of 91.7° . This staggered conformation is attributed to the steric bulk of the $PtBu_2$ substituents and was also computed for $[\{(PNP)ClRe\}_2(N_2)]$.^[13a] The short $Mo-N_2$ (1.799(4) Å) and long $N-N$ (1.258(9) Å) bonds

[*] Dr. G. A. Silantyev, B. Schluschaß, J. Abbenseth, Dr. C. Würtele, C. Volkmann, Prof. Dr. S. Schneider

Institut für Anorganische Chemie, Georg-August-Universität
Tammannstrasse 4, 37077 Göttingen (Germany)
E-mail: sven.schneider@chemie.uni-goettingen.de

M. Förster, Prof. Dr. M. C. Holthausen
Insitut für Anorganische und Analytische Chemie
Goethe-Universität
Max-von-Laue-Strasse 7, 60438 Frankfurt am Main (Germany)
E-mail: max.holthausen@chemie.uni-frankfurt.de

Supporting information and the ORCID identification number(s) for the author(s) of this article can be found under:
<https://doi.org/10.1002/anie.201701504>

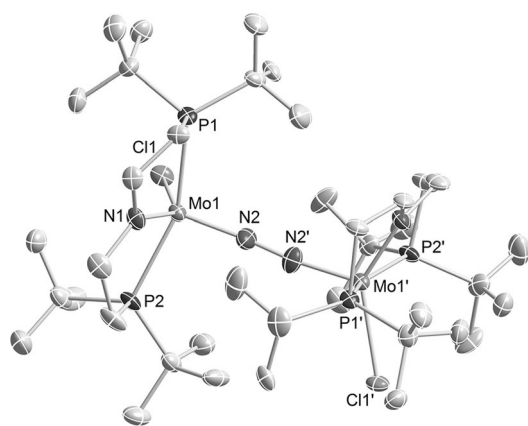
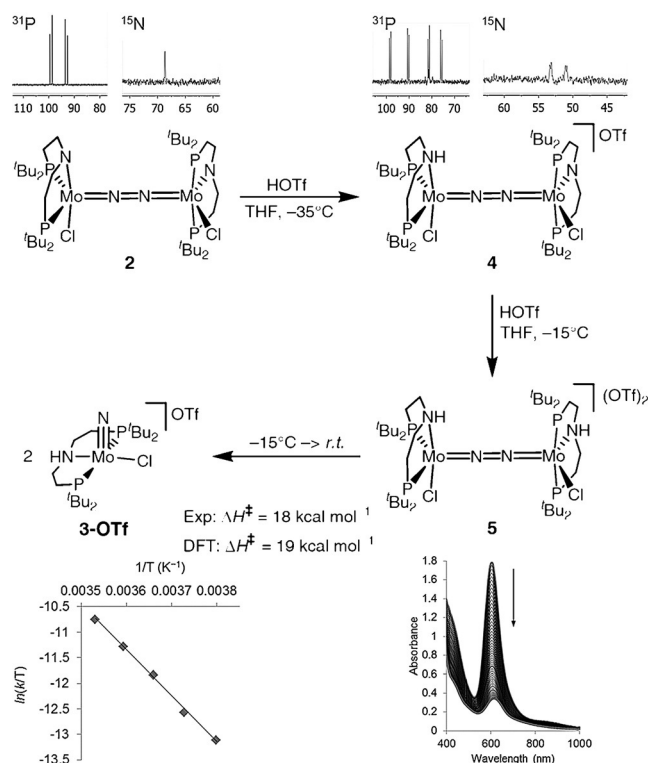


Figure 1. Molecular structure of **2** in the crystal from X-ray diffraction.^[21] Ellipsoids set at 50% probability; H atoms omitted for clarity. Selected bond lengths [Å] and angles [°]: Mo1–Cl1 2.595(7), Mo1–P1 2.499(4), Mo1–P2 2.465(4), Mo1–N1 1.917(7), Mo1–N2 1.799(4), N2–N2' 1.258(9); N1–Mo1–Cl1 137.3(2), P1–Mo1–P2 156.93(12), P1–Mo1–N2 100.66(17), P2–Mo1–N2 98.61(18), Cl1–Mo1–N2 113.43(17), N1–Mo1–N2 109.2(3), Mo1–N2–N2' 173.5(5).

indicate strong N₂ activation with N–N double-bond character (HN=NH: $d_{\text{NN}} = 1.24$ Å). In accordance, the N₂ stretching vibration was assigned to a band at 1343 cm⁻¹ (¹⁵N₂ labeled sample, [¹⁵N₂]-**2**: 1300 cm⁻¹) in the Raman spectrum ($\lambda_{\text{exc}} = 633$ nm, THF), that is, between the values for free hydrazine (1076 cm⁻¹) and *trans*-diazene (1529 cm⁻¹), respectively.^[17] The ³¹P NMR spectrum of diamagnetic **2** (Scheme 2) features two signals at $\delta = 93.1$ and 99.1 ppm ($\text{trans-}^2J_{\text{PP}} = 146$ Hz), supporting C₂ symmetry in solution owing to hindered rotation around the Mo–N–N–Mo core. The N₂ ligand of [¹⁵N₂]-**2** was found at $\delta = 69$ ppm in the ¹⁵N NMR spectrum.

The structural and spectroscopic features within the M–N–N–M core strongly resemble Cummins' oxidized dimer [$\{(\text{Ar}t\text{BuN})_3\text{Mo}\}_2(\text{N}_2)]^{2+}$ ($S = 0$; $\nu_{\text{NN}} = 1349$ cm⁻¹; $d_{\text{NN}} = 1.21$ Å), indicating a comparable degree of N₂ activation.^[14b] Furthermore, they are both thermally stable with respect to N₂ cleavage, and in the case of **2** even upon prolonged heating to 60 °C over several hours. Guided by analogy to this work and our rhenium PNP system, reduction of **2** appeared as a viable strategy to facilitate N₂ cleavage. However, cyclic voltammetry of **2** in THF reveals two reversible oxidations at $E_{1/2} = -1.14$ and -0.64 V (vs. FeCp₂/FeCp₂⁺), respectively, yet no reduction up to -2.7 V.^[15] Instead, protonation with 1–2 equiv HOTf (in THF) or [H(OEt₂)₂]BARF₂₄ (in Et₂O; BARF₂₄⁻ = B(C₆H₃-3,5-(CF₃)₂)₄⁻) at RT results in an immediate color shift to green followed by gradual change to pale yellowish (2 equiv) over some minutes. While the reaction with 1 equiv acid is sluggish and leads to several products, with 2 equiv the molybdenum(V) nitrides [Mo(N)Cl(HPNP)]X (**3-X**; X = OTf, BARF₂₄) were isolated in yields up to 80% (Scheme 1).^[15] Starting from [¹⁵N₂]-**2** gives the ¹⁵N nitride isotopologue [¹⁵N₂]-**3-OTf**, as evidenced by HR-ESI-MS. The molecular structure of **3-OTf** in the crystal (Figure 2; for **3-BARF₂₄**, see the Supporting Information) closely resembles that of [Re^V(N)Cl(HPNP)]Cl, with respect to metal coordination and M≡N bond length (Mo: 1.6463(16) Å; Re: 1.642(4) Å),^[13a] which is in the typical range found for other



Scheme 2. Structural assignments and selected analytical data for intermediates in protonation-triggered N₂ cleavage.

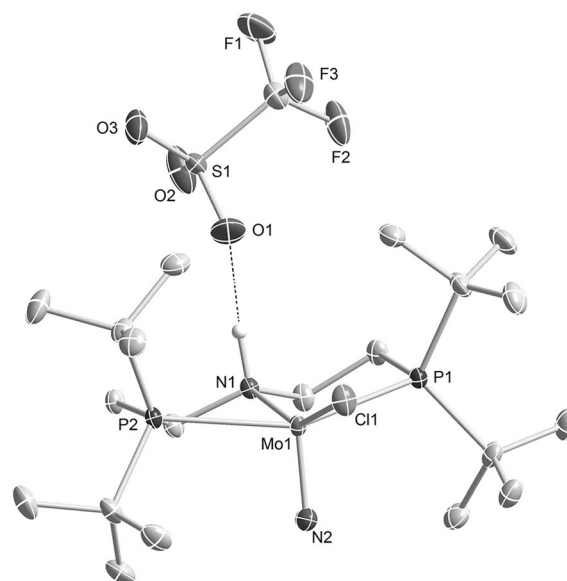


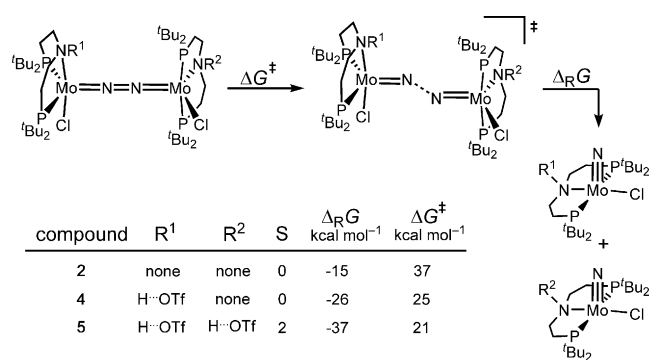
Figure 2. Molecular structure of **3-OTf** in the crystal from X-ray diffraction.^[21] Ellipsoids set at 50% probability; H atoms except the N–H proton omitted for clarity. Selected bond lengths [Å] and angles [°]: Mo1–Cl1 2.3763(5), Mo1–P1 2.5466(5), Mo1–P2 2.5540(5), Mo1–N1 2.2085(14), Mo1–N2 1.6463(16); N1–Mo1–Cl1 151.81(4), P1–Mo1–P2 151.631(16), P1–Mo1–N2 99.90(6), P2–Mo1–N2 100.04(6), Cl1–Mo1–N2 107.68(6), N1–Mo1–N2 100.49(7).

Mo nitrides.^[18] Nitride **3-OTf** was also prepared on an alternative route from MoCl₃(THF)₃, SiMe₃N₃, and HPNP followed by anion exchange with NaOTf in over 70% isolated yield.^[15]

Splitting of free N_2 into nitrides is formally a 6-electron reduction. In this respect, triggering N_2 cleavage by protonation is counterintuitive. Intrigued by this observation, the mechanism was examined. The structure of **3-X** defines the pincer ligand as most basic site in the product. However, the amide pK_a strongly varies with metal, charge, and co-ligands.^[19] The strongly reduced N_2 -ligand and/or metal ions of **2** possibly offer alternative kinetic protonation sites. For example, protonation of an N_2 -derived Mo^{IV} pincer nitride gave a Mo/P-bridging hydride,^[6d] while amide ligand protonation was observed for a triamidoamine $Mo-N_2$ complex.^[4b] Treatment of **2** with 1 equiv HOTf at $-35^\circ C$ leads to immediate disappearance of **2** and formation of one new diamagnetic product (Scheme 2). Loss of the C_2 axis is indicated by two sets of mutual doublets in the ^{31}P NMR spectrum.^[15] One set is close in chemical shift to parent **2**, while the other is shifted by about 15 ppm, suggesting that only one Mo(PNP) fragment is perturbed by protonation. The ^{15}N NMR spectrum of the $^{15}N_2$ isotopologue shows two doublets in the same range as parent $[^{15}N_2]-\mathbf{2}$ ($\delta_{15N} = 53$ and 51 ppm; $^1J_{NN} = 10$ Hz), excluding protonation of the bridging N_2 ligand. Finally, a 1H NMR signal at 5.48 ppm with the typical pincer N-H broadened triplet fine-structure indicates pincer protonation within [(HPNP)ClMo(N_2)MoCl(PNP)]OTf (**4**), which is confirmed by 1H - ^{15}N HSQC and 1H COSY spectroscopy.

Protonation of **2** with 2 equiv HOTf at low temperatures ($< -15^\circ C$) in THF gives rise to a dark green solution. In contrast to equimolar protonation, all of the ^{31}P NMR signals vanish and the strongly shifted and broadened 1H NMR signals indicate the formation of a paramagnetic product. As in the case of **4**, no bands attributable to an N_2 stretching vibration were found in the resonance Raman spectrum ($\lambda_{exc} = 633$ and 457 nm), which is tentatively attributed to photochemical instability. Furthermore, all attempts to crystallize immediate protonation products of **2** with various acids lead to repeated isolation of splitting products **3-X**. However, titration of **2** with HOTf (up to 2.5 equiv) at $-15^\circ C$ in THF indicates the clean evolution of a band at 604 nm in the UV/Vis spectrum, which is attributed to the formation of diprotonation product **5**.^[15] The magnetic moment of **5** was estimated with Evans' method at $-40^\circ C$ (THF), giving rise to an $\mu_{eff} = 4.8 \mu_B$ (for $[(N_2)\{MoCl(HPNP)\}_2]OTf_2$), which is close to the spin-only value for a quintet state ($4.90 \mu_B$). Upon raising the temperature, this band decays with clean first-order kinetics in **5** over more than two half-lives ($\Delta H^\ddagger = 17.8 \text{ kcal mol}^{-1}$; $\Delta S^\ddagger = -5.7 \text{ cal mol}^{-1} K^{-1}$; Scheme 2). Importantly, after the bleaching of the band at 604 nm the UV/Vis trace is identical with that of an original sample of nitride **3-OTf**.

Further insights are provided by DFT calculations on the fragmentation pathways of the neutral, mono-, and diprotonated complexes **2**, **4**, and **5** (Scheme 3).^[20] In agreement with experiment, the calculations indicate a well-separated singlet ground state for unprotonated **2** ($^3\mathbf{2}$: $\Delta G = +15 \text{ kcal mol}^{-1}$; $^5\mathbf{2}$: $\Delta G = +12 \text{ kcal mol}^{-1}$). N-N bond cleavage is exergonic by $\Delta_R G = -15 \text{ kcal mol}^{-1}$, but the high activation barrier of $\Delta G^\ddagger = 37 \text{ kcal mol}^{-1}$ connected with transition state **ts2** inhibits decay of **2** under the reaction conditions. Addition

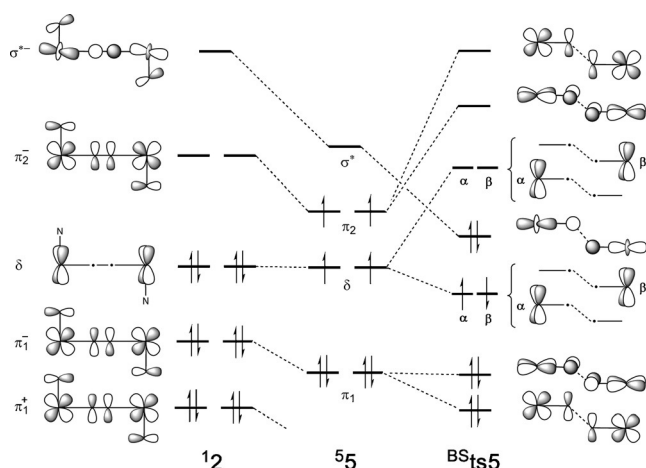


Scheme 3. Computational ground-state multiplicities and thermochemistry and kinetic barriers of N-N bond cleavage.

of the first equivalent of HOTf results in the formation of monoamine complex **4** for which a singlet ground state was computed as well, yet with lower lying triplet ($\Delta G = +4 \text{ kcal mol}^{-1}$) and quintet states ($\Delta G = +3 \text{ kcal mol}^{-1}$). Protonation at other conceivable sites is thermodynamically disfavored (Supporting Information, Figure S24). Nitride formation via **ts4** is more exergonic ($\Delta_R G = -26 \text{ kcal mol}^{-1}$) and kinetically less demanding ($\Delta G^\ddagger = 25 \text{ kcal mol}^{-1}$) compared to the splitting of **2**, which is in agreement with the thermal instability of **4** at RT. In contrast to **2** and **4**, doubly pincer-protonated complex **5** features a high-spin quintet ground state, in agreement with the Evans measurement. TD-DFT computations of **5** predict an electronic transition at $\lambda_{max} = 555 \text{ nm}$ (exp: $\lambda_{max} = 604 \text{ nm}$), further confirming the structural assignment. In comparison with **2** (and **4**), the calculations revealed a significantly lowered activation barrier for N-N bond cleavage ($\Delta G^\ddagger = 21 \text{ kcal mol}^{-1}$, $\Delta H^\ddagger = 19 \text{ kcal mol}^{-1}$), which is in excellent agreement with the experimentally derived value ($\Delta H^\ddagger = 17.8 \text{ kcal mol}^{-1}$).

The variations in ground-state multiplicities and barrier heights can be rationalized by closer inspection of the electronic structures (Scheme 4). While we confine the following discussion to the simpler, more symmetric cases **2** and **5** we note that **4**, in fact, represents an intermediate case.^[15] The frontier molecular orbitals in the unprotonated complex **2** comprise contributions from the two lone-pair p-type AOs of the pincer N atoms (p_{pin}) and the σ and π orbital manifold of the $\{M-N-N-M\}$ framework; upon protonation, the p_{pin} AOs are engaged in covalent bonding to H and do not contribute to the frontier orbital set discussed herein. In **2**, minor out-of-phase interactions with the p_{pin} AOs lead to a destabilization of the two π_2^- MOs relative to the δ MOs, such that a singlet ground state with a $(\delta)^4(\pi_2^-)^0$ occupation results. The absence of p_{pin} AO contributions to the corresponding orbitals in **5** reduces the energy gap between the π_2 and the δ MOs, leading to the high-spin $(\delta_1)^2(\pi_2)^2$ occupation pattern of the quintet ground state.

A similar line of arguments also provides a rationale for the substantially reduced barrier found for **ts5** compared to **ts2**. As previously discussed by Cummins and co-workers,^[14a] the prominent zigzag distortion of the transition-state structures for N-N cleavage goes back to an admixture of an antibonding $\sigma^*(Mo-N-N-Mo)$ MO to the occupied orbital set. As a result of electron transfer into this σ^* MO, the N-N bond



Scheme 4. Qualitative illustration of frontier molecular orbitals in **12**, **55**, and the transition state **BS55** indicating left–right α - and β -spin polarization of the δ electron pair. A detailed compilation of molecular orbitals is provided in the Supporting Information.

grows unstable with the result of cleavage. Notably, the σ^* -MO in **2** is significantly destabilized by out-of-phase p_{pin} AO contributions (Scheme 4), and its partial occupation leads to a high relative energy of **ts2**. The absence of destabilizing p_{pin} AO interactions in the corresponding σ^* orbital in **5** renders its admixture in **BS55** energetically less demanding, which effectively facilitates N–N bond cleavage.

In conclusion, we presented an example of N_2 splitting, which showcases surprising auxiliary ligand effects. Schrock^[6d] and Mézailles^[6i] previously reported the formation of Mo^{IV} nitrides upon $2e^-$ reduction of Mo^{III} pincer halide complexes under N_2 . Our results demonstrate that splitting to the Mo^{V} nitride stage provides a viable pathway. Cleavage of the strongly reduced N_2 ligand of **2** is efficiently facilitated by Brønsted acids. Although counterintuitive at first sight, metal to N_2 electron transfer is stimulated by protonation of the ligand periphery and our MO analysis provides a coherent explanation. π -Donation by the pincer ligand both stabilizes the low-spin configuration and increases the kinetic barrier to nitride formation in **2**. Both effects are gradually reduced upon stepwise pincer protonation providing a possibility to tune the driving force and kinetic barrier of N–N bond cleavage by choice of proton-responsive ligands. The proton-triggered electron transfer to the N_2 ligand proceeds from purely metal-based orbitals, which stands in contrast to systems studied previously. In this respect, the present case can be regarded as a proton-coupled metal-to-ligand charge-transfer reaction.

Acknowledgements

S.S. acknowledges to the European Research Council (ERC Grant Agreement 646747) for funding. J.A. is grateful to the Fond der Chemischen Industrie for a stipend. Quantum-chemical calculations have been performed at the Center for Scientific Computing (CSC) Frankfurt on the Fuchs and LOEWE-CSC high-performance computer clusters.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: dinitrogen · molybdenum · nitrogen fixation · pincer ligand · protonation

How to cite: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5872–5876
Angew. Chem. **2017**, *129*, 5966–5970

- [1] a) D. E. Canfield, A. N. Glazer, P. G. Falkowski, *Science* **2010**, *330*, 192–196; b) H.-P. Jia, E. W. Quadrelli, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 547–564.
- [2] a) D. V. Yandulov, R. R. Schrock, *Science* **2003**, *301*, 76–78; b) K. Arashiba, Y. Miyake, Y. Nishibayashi, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 120–125; c) J. S. Anderson, J. Rittle, J. C. Peters, *Nature* **2013**, *501*, 84–87; d) G. Ung, J. C. Peters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 532–535; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 542–545.
- [3] a) S. Kuriyama, K. Arashiba, K. Nakajima, H. Tanaka, N. Kamaru, K. Yoshizawa, Y. Nishibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9719–9731; b) K. Arashiba, E. Kinoshita, S. Kuriyama, A. Eizawa, K. Nakajima, H. Tanaka, K. Yoshizawa, Y. Miyake, Y. Nishibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5666–5669.
- [4] a) G. C. Stephan, C. Sivasankar, F. Studt, F. Tuczek, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 644–652; b) R. R. Schrock, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5512–5522; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5594–5605; c) Y. Nishibayashi, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 7447–7453; d) H. Tanaka, K. Arashiba, S. Kuriyama, A. Sasada, K. Nakajima, K. Yoshizawa, Y. Nishibayashi, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 3737, <https://doi.org/10.1002/ncomms4737>.
- [5] For a recent comprehensive review on N_2 splitting, see: I. Klopsch, E. Yu. Yuzik-Klimova, S. Schneider, *Top. Organomet. Chem.*, in press.
- [6] Selected examples: a) C. E. Laplaza, C. C. Cummins, *Science* **1995**, *268*, 861–863; b) M. D. Fryzuk, C. M. Kozak, M. R. Bowdridge, B. O. Patrick, S. J. J. Rettig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8389–8397; c) M. M. Rodriguez, E. Bill, W. W. Brennessel, P. L. Holland, *Science* **2011**, *334*, 780–783; d) T. J. Hebden, R. R. Schrock, M. K. Takase, P. Müller, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1851–1853; e) S. P. Semproni, C. Milsmann, P. J. Chirik, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5213–5216; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5303–5306; f) T. Miyazaki, H. Tanaka, Y. Tanabe, M. Yuki, K. Nakajima, K. Yoshizawa, Y. Nishibayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11488–11492; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 11672–11676; g) Y. Ishida, H. Kawaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16990–16993; h) A. J. Keane, W. S. Farrell, B. L. Yonke, P. Y. Zavalij, L. R. Sita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10220–10224; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 10358–10362; i) Q. Liao, A. Cavaillé, N. Saffon-Merceron, N. Mézailles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11212–11216; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 11378–11382.
- [7] a) V. Rosca, M. Duca, M. T. de Groot, M. T. M. Koper, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2209–2244; b) B. M. Lindley, A. M. Appel, K. Krogh-Jespersen, J. M. Mayer, A. J. M. Miller, *ACS Energy Lett.* **2016**, *1*, 698–704; c) M. Jewess, R. H. Crabtree, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, *4*, 5855–5858.
- [8] a) G. Marnellos, M. Stoukides, *Science* **1998**, *282*, 98–100; b) R. Lan, J. T. S. Irvine, S. Tao, *Sci. Rep.* **2013**, *3*, 1145–1145; c) S. Licht, B. Cui, B. Wang, F.-F. Li, J. Lau, S. Liu, *Science* **2014**, *345*, 637–640.
- [9] C. J. M. van der Ham, M. T. M. Koper, D. G. H. Hetterscheid, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 5183–5191.
- [10] a) K. C. MacLeod, S. F. McWilliams, B. Q. Mercado, P. L. Holland, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 5736–5746; b) J. Rittle, J. C. Peters, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3161; c) M. J. Chalkley, T. J.

- Del Castillo, B. D. Matson, J. P. Roddy, J. C. Peters, *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3*, 217.
- [11] B. M. Hoffman, D. Lukoyanov, Z.-Y. Yang, D. R. Dean, L. C. Seefeldt, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4041–4062.
- [12] a) T. Shima, S. Hu, G. Luo, X. Kang, Y. Luo, Z. Hou, *Science* **2013**, *340*, 1549–1552; b) M. M. Guru, T. Shima, Z. Hou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12316–12320; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 12504–12508; c) B. Wang, G. Luo, M. Nishiura, S. Hu, T. Shima, Y. Luo, Z. Hou, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1818–1821.
- [13] a) I. Klopsch, M. Finger, C. Würtele, B. Milde, D. B. Werz, S. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6881–6883; b) I. Klopsch, M. Kinauer, M. Finger, C. Würtele, S. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4786–4789; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 4864–4867.
- [14] a) C. E. Laplaza, M. J. A. Johnson, J. C. Peters, A. L. Odom, E. Kim, C. C. Cummins, G. N. George, I. J. Pickering, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8623–8638; b) J. J. Curley, T. R. Cook, S. Y. Reece, P. Müller, C. C. Cummins, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9394–9405.
- [15] See the Supporting Information for experimental, spectroscopic, crystallographic, and computational details.
- [16] A. W. Addison, N. T. Rao, J. Reedijk, J. van Rijn, G. C. Verschoor, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1984**, 1349–1356.
- [17] a) J. R. Durig, M. G. Griffin, R. W. MacNamee, *J. Raman Spectrosc.* **1975**, *3*, 133–141; b) N. C. Craig, I. W. Levin, *J. Chem. Phys.* **1979**, *71*, 400–407.
- [18] R. A. Eikey, M. M. Abu-Omar, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *243*, 83–124.
- [19] B. Askevold, A. Friedrich, M. R. Buchner, B. Lewall, A. C. Filippou, E. Herdtweck, S. Schneider, *J. Organomet. Chem.* **2013**, *744*, 35–40.
- [20] DFT calculations were performed at the COSMO(THF)/PBE-D3BJ/def2-TZVPP(ZORA)//M06L/LANL2DZ level. The full molecular model was employed in these calculations and protonated species were optimized as contact ion pairs with triflate counter anions. Free energies refer to standard conditions ($T=298\text{ K}$). Further computational details are provided as Supporting Information.
- [21] CCDC 1532139 (**1**), 1532138 (**2**), 1532137 (**3-BArF₂₄**), and 1532136 (**3-OTf**) contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data are provided free of charge by The Cambridge Crystallographic Data Centre.

Manuscript received: February 10, 2017

Revised: March 24, 2017

Final Article published: April 24, 2017



Cite this: *Chem. Sci.*, 2017, **8**, 3031

Acid/base triggered interconversion of μ - η^2 : η^2 -peroxido and bis(μ -oxido) dicopper intermediates capped by proton-responsive ligands†

V. E. Goswami,^a A. Walli,^a M. Förster,^b S. Dechert,^a S. Demeshko,^a M. C. Holthausen^{*b} and F. Meyer^{*a}

$\text{Cu}_2^{\text{II}}(\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-peroxido})$ and $\text{Cu}_2^{\text{III}}(\mu\text{-oxido})_2$ cores represent key intermediates in copper/dioxygen chemistry, and they are mechanistically important for biological hydroxylation and oxidation reactions mediated by dinuclear (type III) copper metalloenzymes. While the exact nature of the active species in different enzymes is still under debate, shifting equilibria between Cu_x/O_2 species is increasingly recognized as a means of switching between distinct reactivity patterns of these intermediates. Herein we report comprehensive spectroscopic, crystallographic and computational analysis of a family of synthetic $\text{Cu}_2^{\text{II}}(\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-peroxido})$ and $\text{Cu}_2^{\text{III}}(\mu\text{-oxido})_2$ dicopper complexes with a bis(oxazoline) (BOX) capping ligand. In particular, we demonstrate that a reversible peroxido/bis(μ -oxido) interconversion of the $[\text{Cu}_2\text{O}_2]$ core can be triggered by peripheral (de)protonation events on the ligand backbone. As the copper ions in the enzymes are typically supported by histidine imidazoles that offer a backside N atom amenable to potential (de)protonation, it is well conceivable that the shifting of equilibria between the $[\text{Cu}_2\text{O}_2]$ species in response to changes in local pH is biologically relevant.

Received 31st October 2016
Accepted 22nd January 2017

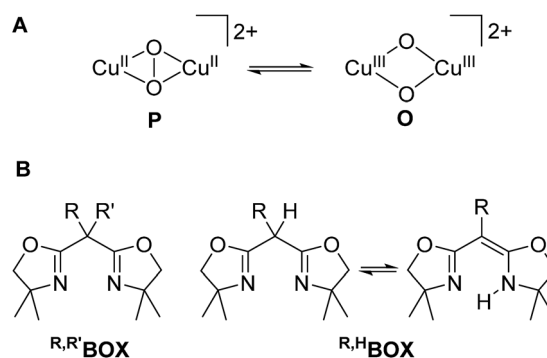
DOI: 10.1039/c6sc04820j

rsc.li/chemical-science

Introduction

Dioxygen binding to copper in the active sites of metalloproteins has received much attention in past decades.¹ These metalloenzymes serve as prototypes for the development of bioinspired catalysts that can mediate the selective oxidation and oxygenation of C–H bonds, which is increasingly relevant for viable fuel and chemical feedstock formation.² Major research efforts in bioinorganic chemistry have been devoted to the development of small model complexes that mimic various aspects of the structure and function of the natural enzymes.^{3–8} Owing to their specific design, it is often possible to trap key intermediates in such systems and to characterize their intrinsic reactivities in much greater detail than for the metalloenzymes themselves. The ultimate challenge is to understand the origin of the remarkable selectivity of the biochemical role models and to exploit the same concepts for the development of efficient synthetic catalysts.^{2,9}

A variety of Cu_x/O_2 intermediates with different dioxygen binding modes have been uncovered and their diagnostic spectroscopic features and distinct reactivities are reasonably well understood.^{1–3,6,7,10} Binuclear complexes with a μ - η^2 : η^2 peroxido dicopper(II) core (**P** in Scheme 1), as found in oxyhaemocyanin or oxy-tyrosinase, are among the most prominent species, and synthetically useful biomimetic analogs capable of hydroxylating exogenous phenol substrates are starting to emerge.^{11–14} In model studies, it has been shown that dicopper complexes bearing a bis(μ -oxido) dicopper(III) core (**O**) are capable of C–H bond hydroxylation as well.^{15–18} In solution, the thermodynamic preference for the **P** or the **O** core depends on



Scheme 1 P and O isomers found to be in equilibrium with each other (A). Bis-oxazoline (BOX) ligands used in this work (B).

^aInstitut für Anorganische Chemie, Georg-August-Universität Göttingen, Tammannstraße 4, 37077 Göttingen, Germany. E-mail: franc.meyer@chemie.uni-goettingen.de

^bInstitut für Anorganische und Analytische Chemie, Goethe-Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Straße 7, 60438 Frankfurt am Main, Germany. E-mail: max.holthausen@chemie.uni-frankfurt.de

† Electronic supplementary information (ESI) available. CCDC 1511427–1511431. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c6sc04820j



the subtle influence of the particular supporting ligand, the solvent and the nature of counterions, and in some cases both isomers have been reported to coexist in rapid equilibrium.^{15,19–22} These findings have spurred vivid discussions regarding the nature of the active species in hydroxylation reactions^{13,23–28} and the P/O core interconversion is increasingly recognized as being mechanistically relevant. Herein we report on an unprecedented pH-dependent P/O interconversion reaction, triggered by (de)protonation events in a bioinorganic model complex, which appears to be of particular relevance for such reactions in biological systems.

Results and discussion

We have recently shown that bidentate bis(oxazoline)s (BOXs), which are easily accessible and represent a privileged ligand class, are well-suited for supporting biomimetic Cu/O₂ chemistry.²⁹ By spectroscopic means we demonstrated that several ligands, R^HBOXs (Scheme 1B), reversibly bind to dioxygen to form μ - η^2 : η^2 -peroxidodicopper(II) complexes, both in solution and in the solid state; the thermodynamic and kinetic parameters of the P core formation have been determined.²⁹ Furthermore, we have shown that certain free bis(oxazoline)s, R^HBOXs, exist as an equilibrium mixture between the diimine and iminoenamine tautomers.³⁰ The latter are reminiscent of β -diketimines used extensively as anionic ligands after deprotonation, which led us to consider R^HBOXs as proton responsive ligands. We have now exploited this concept in bioinspired Cu/O₂ chemistry to study an acid/base triggered interconversion between the P and O cores.

Reactions of R^{R'}BOX with [Cu(MeCN)₄]ClO₄ in tetrahydrofuran (THF) gave the air sensitive copper(I) complexes [(R^{R'}BOX)Cu(MeCN)]ClO₄, **1** (R = R' = Me), **2** (R = Me, R' = H), **3** (R = R' = H)²⁹ as colourless compounds (see ESI†). Oxygenation of **1**, **2** and **3** in THF at 193 K led to deep purple coloured solutions of [(R^{R'}BOX)(THF)Cu]₂(μ - η^2 : η^2 -O₂)](ClO₄)₂, **P4** (R = R' = Me), **P5** (R = Me, R' = H) and **P6** (R = R' = H) with intense optical features around 330 nm ($\epsilon \approx 20 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) and 500 nm ($\epsilon \approx 1 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). For a detailed assignment we performed time-dependent density functional theory (TD-DFT) calculations on the μ - η^2 : η^2 peroxido complex **P5**, including a coordinating ClO₄⁻ anion in the simulations.³¹ In good agreement with experiment, the simulated spectrum for **P5** shows an intense absorption at 340 nm and a shallow band around 535 nm (Fig. 1b, see ESI† for a detailed discussion). The former absorption originates from a $\sigma \rightarrow \sigma^*$ intra-core charge transfer (*i.e.*, from an occupied in-plane $d_{xy}(\text{Cu}^{\text{II}})/\pi^*(\text{O}_2^{2-})/d_{xy}(\text{Cu}^{\text{I}})$ bonding orbital combination into its antibonding counterpart), typically observed for μ - η^2 : η^2 peroxido complexes.^{26,29,32} The shallow absorption band at 535 nm is assigned to an intra-core $\pi^* \rightarrow \sigma^*$ transition (*i.e.*, from the out-of-plane π^* of the O₂²⁻ ligand into the in-plane $d_{xy}(\text{Cu}^{\text{II}})/\pi^*(\text{O}_2^{2-})/d_{xy}(\text{Cu}^{\text{I}})$ antibonding orbital combination).

Single crystals of **P4** and **P5** were grown by Et₂O diffusion into THF : acetone (1 : 1) solutions at 193 K. X-ray diffraction analysis revealed the centrosymmetric molecular structures of the dications (**P4** and **P5**) as shown in Fig. S11† and Fig. 2. Each

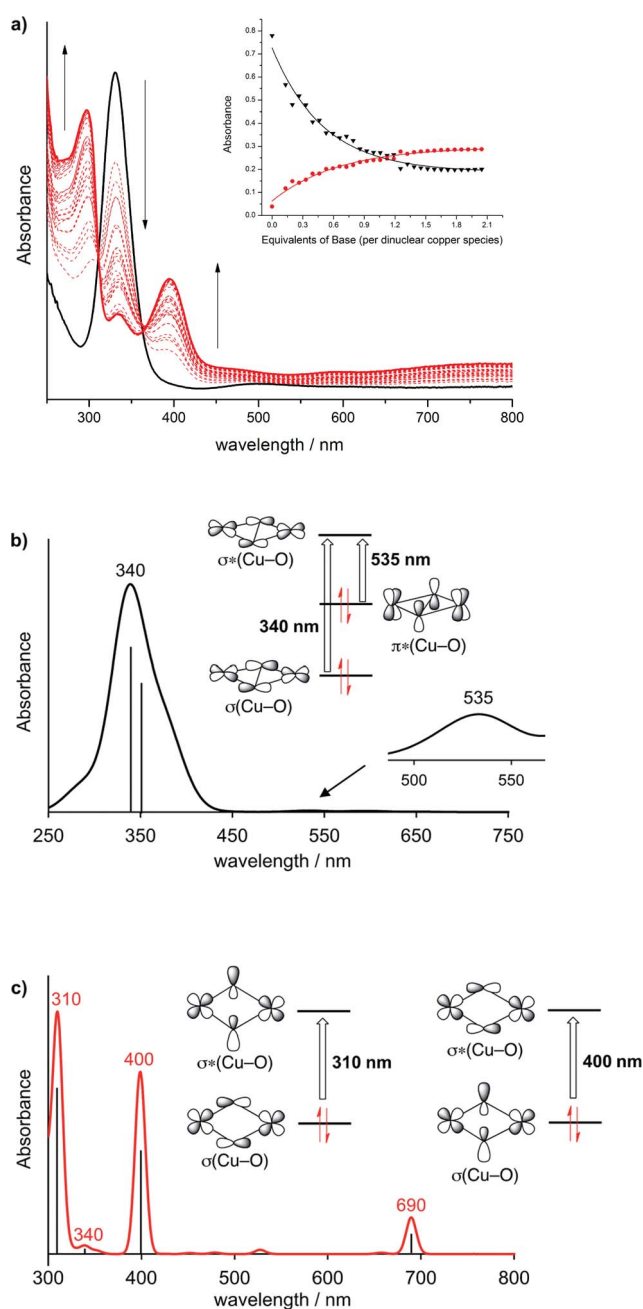


Fig. 1 (a) UV-vis monitoring of the titration of **P5** with DBU to give **O7**. The inset shows the decrease of the band at 333 nm (black triangles) and the rise of the new band at 395 nm (red circles) depending on the equivalents of DBU added. Simulated UV-vis spectra and simplified assignments of electronic transitions ignoring ligand contributions for (b) the dicationic peroxido complex **P5** (FWHM = 40) and (c) the neutral bis(μ -oxido) complex **O7**, calculated at the BLYP-D3/def2-TZVP(SDD)/COSMO(THF) level (FWHM = 13).

copper ion is found in a slightly distorted square pyramidal (SP-5) coordination environment ($\tau = 0.16$ in **P4**, 0.14 in **P5**) consisting of the respective BOX capping ligand, the bridging side-on μ - η^2 : η^2 peroxide ($d_{\text{Cu-O}} = 1.92$ – 1.93 \AA) and a THF solvent molecule bound in the apical position ($d_{\text{Cu-O}}^{\text{THF}} = 2.32/2.33 \text{ \AA}$).



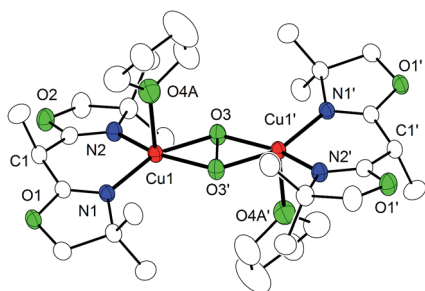


Fig. 2 Molecular structure of the cationic part of **P5**; 30% probability ellipsoids. Hydrogen atoms have been omitted for clarity.

While the Cu...Cu separations of 3.52 Å (**P4**) or 3.50 Å (**P5**) are typical for **P** cores, the bridging peroxido ligands exhibit the largest bond lengths (**P4**: 1.56 Å, **P5**: 1.58 Å) reported so far for synthetic and biological Cu(μ - η^2 : η^2 -O₂)Cu systems (Table S3† presents a compilation of geometric and spectroscopic features of all literature-known μ - η^2 : η^2 -peroxidodicopper(II) species).^{33–38} Most of the metric parameters of **P4** and **P5** are in excellent agreement with those derived from Cu K-edge extended X-ray absorption fine structure (EXAFS) data, for the corresponding **P** cores obtained with the capping ligands ^tBu,^HBOX (^tBu,^H**P**) and ^H,^HBOX (^H,^H**P**).²⁹

Resonance Raman (rR) spectroscopy ($\lambda_{\text{ex}} = 633 \text{ nm}$) of a THF solution of **P4** at 193 K (Fig. 3) and frozen THF solutions of **P5** and **P6** at 77 K showed an oxygen isotope sensitive feature around 740 cm⁻¹ which shifts to around 700 cm⁻¹ when using ¹⁸O₂ (**P4**: 744 cm⁻¹, $\Delta[^{18}\text{O}_2] = -40 \text{ cm}^{-1}$; **P5**: 735 cm⁻¹, $\Delta[^{18}\text{O}_2] = -39 \text{ cm}^{-1}$; **P6**:²⁹ 742 cm⁻¹, $\Delta[^{18}\text{O}_2] = -39 \text{ cm}^{-1}$). These values fall in the typical range reported for O–O stretching vibrations of **P** cores (730–760 cm⁻¹ with $\Delta[^{18}\text{O}_2]$ of ca. -40 cm⁻¹,^{1,39} including oxy-hemocyanin⁴⁰ and oxy-tyrosinase⁴¹). Obviously, the exceptionally long O–O bonds found in **P4** and **P5** do not translate into unusual rR signatures.^{42,43}

Experimental data for the magnetic coupling in Cu₂/O₂ systems determined by SQUID magnetometry are still scarce, mostly because of the thermal lability of such intermediates. Magnetic susceptibility measurements for crystalline material of **P4** confirmed the common $S = 0$ ground state resulting from very strong antiferromagnetic coupling between the cupric ions.^{44,45}

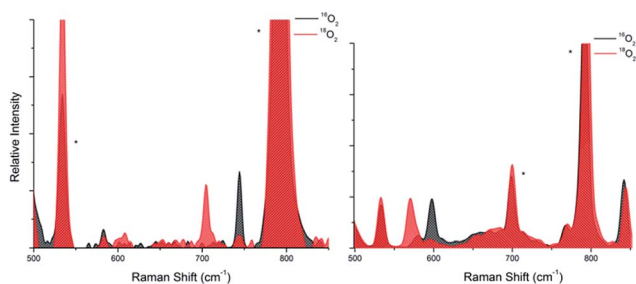
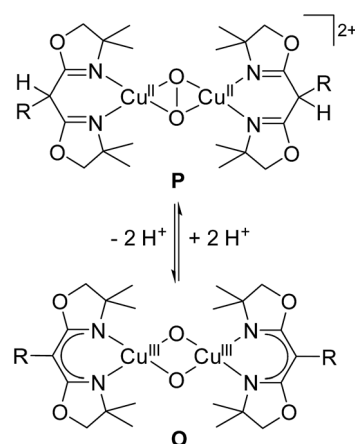


Fig. 3 Resonance Raman spectrum of **P4** (left) in THF and **O7** (right) in THF/pentane (1 : 1) at 193 K. The ¹⁶O₂ spectra are in black and the ¹⁸O₂ spectra are in red. Residual solvent signals are marked with an asterisk (*).

Simulations showed that the lower limit of the exchange coupling is very high, $-J \geq 800 \text{ cm}^{-1}$, based on $H = -2JS_1S_2$ (Fig. S3†).⁴⁶ This is similar to the singlet–triplet splitting observed for oxy-hemocyanin ($-J \geq 300 \text{ cm}^{-1}$)⁴⁷ and some Cu(μ - η^2 : η^2 -O₂)Cu model systems.^{48,49} In summary, the cationic cores of **P4**–**P6** represent genuine Cu(μ - η^2 : η^2 -O₂)Cu species with all their characteristic structural, spectroscopic and magnetic signatures, though with unusually long O–O bonds. Optical features of these complexes are essentially identical when recorded in THF or in a 1 : 1 THF : acetone solution, confirming the integrity of the **P** cores.

Titration of the purple coloured solutions of **P5** or **P6** in THF with the base diazabicycloundecane (DBU) at low temperatures (193 K) caused a distinct colour change to dark green. Spectral changes were monitored by *in situ* UV-vis spectroscopy and showed the gradual fading of the bands typical for the **P** core with the concomitant rise of new bands at 297 nm and 395 nm (Fig. 1a). Full conversion was reached after the addition of about 2 equivalents of DBU per dinuclear copper species, and the resulting products **O7** and **O8** seemed reasonably stable in the presence of excess DBU. Interestingly, **O7** could also be prepared directly from the deprotonated ligand [^{Me}BOX]⁻, which was obtained as an air sensitive white powder by treating ^{Me},^HBOX with one equivalent of *n*BuLi (see ESI† for details). Reaction of [^{Me}BOX]⁻ with [Cu(MeCN)₄]ClO₄ in THF gave an air sensitive yellow colored solution of the complex [(^{Me}BOX)Cu]^I (characterized by NMR spectroscopy and ESI-MS; see ESI†). Subsequent oxygenation in THF at 193 K yielded a dark green coloured solution with optical features identical to those resulting from the titration experiment starting from **P5**. This corroborates that DBU serves as a base to abstract the backbone protons of the ^{Me},^HBOX capping ligands in **P5** (Scheme 2).

In THF solution, **O7** and **O8** both feature three dominant absorption bands with $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) around 300 ($\sim 2.6 \times 10^4$), 335 ($\sim 7\text{--}8 \times 10^3$) and 400 ($\sim 10\text{--}11 \times 10^3$) typical for bis(μ -oxido) dicopper(III) species.^{50,51} This suggests that peripheral deprotonation of the terminal ^{Me},^HBOX ligand in **P5** and



Scheme 2 Acid/base mediated interconversion between the **P** core of **P5** (R = Me) and **P6** (R = H) and the **O** core of **O7** (R = Me) and **O8** (R = H).



$^{\text{H,H}}\text{BOX}$ ligand in $\text{P}6$ triggers conversion of the $^{\text{R,H}}\text{P}$ to the $^{\text{R}}\text{O}$ core (Scheme 2). The simulated spectrum of $\text{O}7$ obtained from TD-DFT calculations shows four absorption bands at 310, 340, 400 and 690 nm, which is in pleasant agreement with the experimental spectrum (for a simplified assignment of the two dominant transitions see Fig. 1c, for details the ESI†). Similar optical features have been observed by Herres-Pawlis *et al.* for a guanidine supported bis(μ -oxido) complex, and these authors arrived at an identical assignment of the electronic transitions underlying the two dominant absorptions.⁵² The band at 690 nm originates from a ligand-to-metal charge transfer with BOX-centered donor MO (*cf.* the ESI†).

rr spectroscopy of a solution of $\text{O}7$ at 193 K in a 1 : 1 mixture of THF and pentane revealed a single oxygen isotope sensitive feature at 598 cm^{-1} ($\Delta[\text{I}^{18}\text{O}] = -26\text{ cm}^{-1}$) typical for the breathing mode of the O core (Fig. 3, right). Final proof came from X-ray diffraction analysis of the single crystals of $\text{O}7$, grown by slow diffusion of Et_2O into a 1 : 1 $^{\text{Me}}\text{THF}$: pentane solution at 193 K. $\text{O}7$ has a molecular structure with crystallographically imposed C_2 symmetry, each copper ion being ligated by one bidentate $[\text{MeBOX}]^-$ ligand and the two bridging oxo atoms. The copper coordination geometry is significantly distorted from square planar (angle between the OCuO and NCuN planes: 24.5°) because the terminal $[\text{MeBOX}]^-$ ligands are severely twisted with respect to each other (Fig. 4). In line with expectation, the Cu–N and Cu–O bonds (1.91 Å and 1.82 Å, respectively) are significantly shorter than in $\text{P}4$ and $\text{P}5$. The Cu...Cu distance contracts to 2.87 Å, and the $\text{O}\cdots\text{O}$ separation of 2.24 Å evidences cleavage of the $\text{O}\text{--}\text{O}$ bond. The combined data clearly indicate that $\text{O}7$ is indeed $[(\text{MeBOXCu})_2(\mu\text{-O})_2]$, an unusual example of a neutral bis(μ -oxido) dicopper(III) complex.^{53,54}

Deprotonation and transformation of the P into the O core also leads to some notable changes in the ligand backbone. Angles around the bridging carbon atoms (C1) change from $109.2(4)^\circ$ – $114.9(4)^\circ$ in $\text{P}5$ (in one of the two crystallographically independent cations, the second one is disordered) to

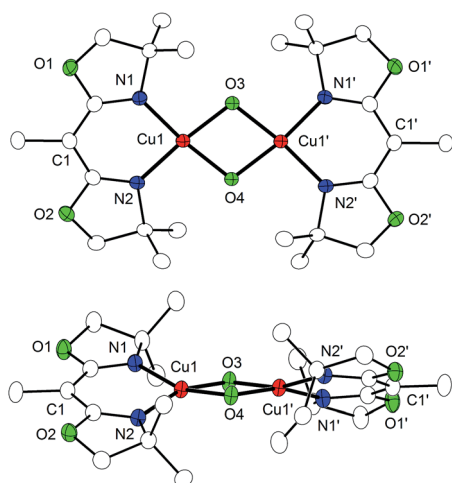
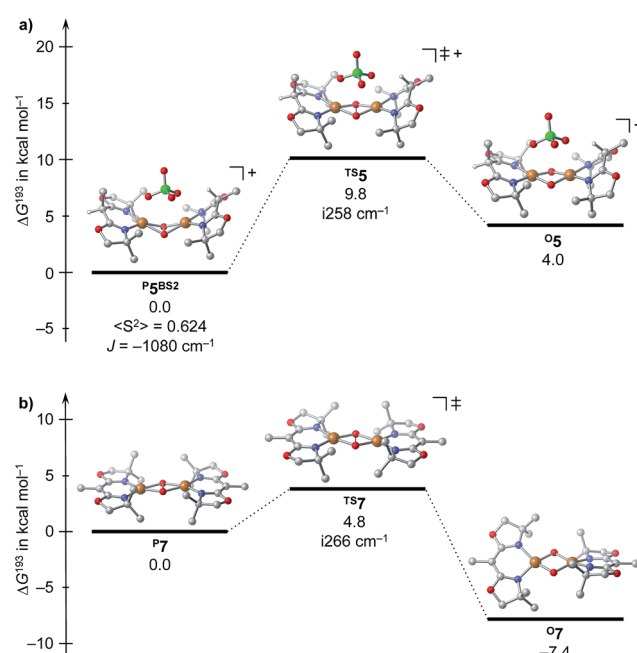


Fig. 4 Molecular structure of $\text{O}7$ (top view and side view) with 30% probability ellipsoids. Hydrogen atoms and solvent molecules have been omitted for clarity.

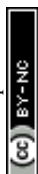
$118.6(4)^\circ$ – $120.8(4)^\circ$ in $\text{O}7$. The sp^2 character of this carbon atom is also reflected in the bond lengths (excluding C– CH_3) which are approximately 0.1 Å shorter in $\text{O}7$. Furthermore C1 is now located within the plane of its three surrounding carbon atoms (0.02 Å deviation *vs.* 0.45 Å in the case of $\text{P}5$).

A DFT assessment of the P/O core isomerization for $\text{P}5$ and $\text{O}7$ nicely corroborates the experimental observations (Scheme 3): for $\text{P}5$, the peroxido isomer is found to be more stable than the bis(μ -oxido) isomer $\text{O}5$ by $\Delta G^{193} = 4\text{ kcal mol}^{-1}$, and is separated from the latter by a barrier of $\Delta^\ddagger G^{193} = 10\text{ kcal mol}^{-1}$. For the neutral complex $\text{O}7$, a reverse stability order results with $\text{O}7$ being favored by 7 kcal mol^{-1} over $\text{P}7$, and an interconversion barrier of 11 kcal mol^{-1} was computed. Moreover, the computational results indicate that a putative singly (de)protonated species (for which we find the bis(μ -oxido) isomer to be more stable, ESI†) should not be present in solution as it is thermodynamically disfavored against decomposition into $\text{P}5$ and $\text{O}7$.

Addition of common Brønsted acids ($[\text{LuH}]\text{OTf}$, $[\text{LuH}]\text{BF}_4$ and $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ where LuH = lutidinium) to solutions of $\text{O}7$ at 193 K did not trigger back-isomerization to the $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -peroxido species $\text{P}5$, but led to decomposition instead. However, the reversibility of the equilibrium shown in Scheme 2 was demonstrated by the following experiment: reaction of two equivalents of $^{\text{H,H}}\text{BOX}$ with one equivalent of $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{ClO}_4$ in THF in the presence of O_2 directly led to the formation of the bis(μ -oxido) complex $\text{O}8$. In this case, deprotonation is accomplished by excess $^{\text{H,H}}\text{BOX}$ acting as a Brønsted base.⁵⁵ Similarly, *in situ* UV-vis monitoring of $^{\text{H,H}}\text{BOX}$ titration into a solution of $\text{P}6$ (P core) indicated the formation of $\text{O}8$ (O core) (Fig. 5 and S7†). Subsequent titration of $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{ClO}_4$ into the reaction mixture in the presence of excess O_2 , in turn, resulted in the



Scheme 3 Isomerization reactions for $\text{P}5^{\text{BS}2}$ (a) and $\text{P}7$ (b) computed at the BLYP-D3/def2TZVP(SDD)/COSMO(THF)//PBE-D3/def2TZVP(SDD)/SMD(THF) level of DFT.



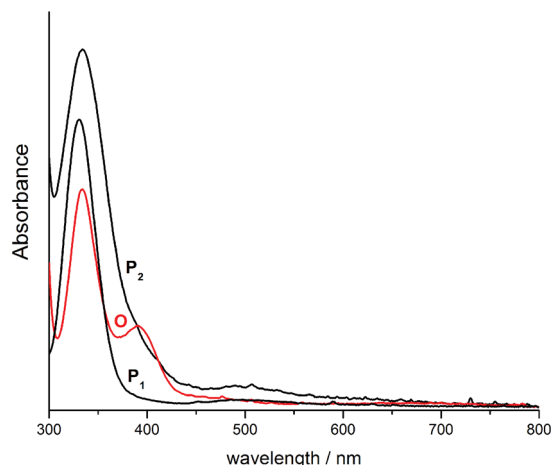


Fig. 5 UV-vis monitoring of the reaction sequence demonstrating the interconversion of P₆ to O₈ using H^HBOX as a base and subsequent conversion of O₈ back to P₆ upon addition of [Cu(MeCN)₄]ClO₄ in the presence of O₂ (baseline correction and dilution factor applied).

conversion back to P₆ (Fig. 5 and S8[†]). Thus, re-protonation of the ligand backbone in O₈ is accomplished by [H^HBOX]⁺. This procedure enables complete control of the P/O interconversion without the need of adding exogenous acids. UV-vis monitoring of the reaction sequence (Fig. 5) confirmed that close to 1 equivalent of O₈ is formed during the first step, and a further 0.25 equivalents of P₆ result after addition of the second equivalent of [Cu(MeCN)₄]ClO₄ (Fig. 5).⁵⁶

On warming from 193 K to room temperature, the intensely colored solutions of P₄, P₅, and O₇ gradually changed to light blue, indicating decay of the dicopper/dioxygen complexes. IR spectra of the light blue solid material isolated thereafter showed a characteristic OH stretching vibration around 3480 cm⁻¹ (Fig. S4[†]). Single crystals of the material were obtained employing Cu(I) triflate as the metal source, and X-ray crystallography revealed the formation of the dihydroxido complex [(^{Me},^{Me}BOXCu)₂(μ-OH)₂](CF₃SO₃)₂ (**9**, Cu...Cu separation: 3.00 Å) (Fig. 6). No degradation or oxygenation of the BOX ligands was observed.

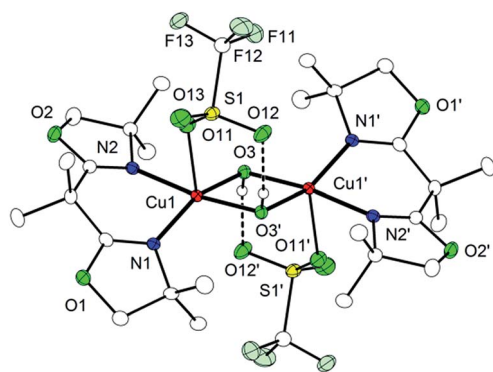


Fig. 6 Molecular structure of **9** set at 30% probability. Most hydrogen atoms have been omitted for clarity.

Conclusions

In conclusion, we have shown that the peroxido/bis(μ-oxido) interconversion in a [Cu₂O₂] complex supported by proton-responsive BOX ligands can be controlled by peripheral (de)protonation events on the ligand backbone. We suggest this system as a bioinorganic mimic for type III dicopper proteins (or the dicopper active site of pMMO) in which the Cu ions are supported by histidine imidazoles, which offer a backside N atom amenable to potential (de)protonation equilibria in response to changes in local pH. In fact, (de)protonation of histidine imidazole ligands in metalloproteins is widely used for tuning redox potentials and electronic structures of the metallocofactors,^{57–60} and it is an integral part of biologically important proton coupled electron transfer (PCET) reactivity (such as in the Rieske proteins).⁶¹ It is an interesting perspective to introduce, *via* proton-responsive ligands, PCET reactivity to Cu_x/O₂ intermediates. We are currently pursuing further studies in this direction.

Acknowledgements

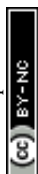
Financial support by the DAAD (PhD fellowship for V. E. G.) and the DFG (IRTG 1422 Metals Sites in Biomolecules: Structures, Regulation and Mechanisms) is gratefully acknowledged. Quantum chemical calculations have been performed at the Center of Scientific Computing (CSC) Frankfurt on the FUCHS and LOEWE-CSC high-performance compute clusters.

Notes and references

- 1 E. I. Solomon, D. E. Heppner, E. M. Johnston, J. W. Ginsbach, J. Cirera, M. F. Qayyum, M. T. Kieber-Emmons, C. H. Kjaergaard, R. G. Hadt and L. Tian, *Chem. Rev.*, 2014, **114**, 3659.
- 2 J. Y. Lee and K. D. Karlin, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2015, **25**, 184.
- 3 E. A. Lewis and W. B. Tolman, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 1047.
- 4 S. Itoh and S. Fukuzumi, *Acc. Chem. Res.*, 2007, **40**, 592.
- 5 L. Q. Hatcher and K. D. Karlin, *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2004, **9**, 669.
- 6 C. Citek, S. Herres-Pawlis and T. D. P. Stack, *Acc. Chem. Res.*, 2015, **48**, 2424.
- 7 L. M. Mirica, X. Ottenwaelder and T. D. P. Stack, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 1013.
- 8 S. Schindler, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2000, 2311.
- 9 M. Rolf, J. Schottenheim and F. Tucek, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 4077.
- 10 E. I. Solomon, *Inorg. Chem.*, 2016, **55**, 6364.
- 11 A. Hoffmann, C. Citek, S. Binder, A. Goos, M. Rübhausen, E. C. Wasinger, T. D. P. Stack, O. Troeppner, I. Ivanovic and S. Herres-Pawlis, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2013, **52**, 5398.
- 12 J. Schottenheim, C. Gernert, B. Herzigkeit, J. Kraher and F. Tucek, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2015, 3501.
- 13 J. N. Hamann and F. Tucek, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 2298.
- 14 J. N. Hamann, B. Herzigkeit, R. Jurgeleit and F. Tucek, *Coord. Chem. Rev.*, 2017, **334**, 54.



- 15 J. A. Halfen, S. Mahapatra, E. C. Wilkinson, S. Kaderli, V. G. Young, L. Que, A. D. Zuberbühler and W. B. Tolman, *Science*, 1996, **271**, 1397.
- 16 S. Itoh, M. Taki, H. Nakao, P. L. Holland, W. B. Tolman, L. Que Jr and S. Fukuzumi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2000, **39**, 398.
- 17 J. B. Gary, C. Citek, T. A. Brown, R. N. Zare, E. C. Wasinger and T. D. P. Stack, *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**, 9986.
- 18 J. Becker, P. Gupta, F. Angersbach, F. Tuzcek, C. Naether, M. C. Holthausen and S. Schindler, *Chem. – Eur. J.*, 2015, **21**, 11735.
- 19 H.-C. Liang, M. J. Henson, L. Q. Hatcher, M. A. Vance, C. X. Zhang, D. Lahti, S. Kaderli, R. D. Sommer, A. L. Rheingold, A. D. Zuberbühler, E. I. Solomon and K. D. Karlin, *Inorg. Chem.*, 2004, **43**, 4115.
- 20 X. Ottenwaelder, D. J. Rudd, M. C. Corbett, K. O. Hodgson, B. Hedman and T. D. P. Stack, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 9268.
- 21 J. Cahoy, P. L. Holland and W. B. Tolman, *Inorg. Chem.*, 1999, **38**, 2161.
- 22 L. Q. Hatcher, M. A. Vance, A. A. Narducci Sarjeant, E. I. Solomon and K. D. Karlin, *Inorg. Chem.*, 2006, **45**, 3004.
- 23 S. Itoyama, K. Doitomi, T. Kamachi, Y. Shiota and K. Yoshizawa, *Inorg. Chem.*, 2016, **55**, 2771.
- 24 M. A. Culpepper, G. E. Cutsail, B. M. Hoffman and A. C. Rosenzweig, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 7640.
- 25 C. Citek, J. B. Gary, E. C. Wasinger and T. D. P. Stack, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 6991.
- 26 C. Wilfer, P. Liebhäuser, A. Hoffmann, H. Erdmann, O. Grossmann, L. Runtsch, E. Paffenholz, R. Schepper, R. Dick and S. Herres-Pawlis, *Chem. – Eur. J.*, 2015, **21**, 17639.
- 27 L. Chiang, W. Keown, C. Citek, E. C. Wasinger and T. D. P. Stack, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2016, **55**, 10453.
- 28 M. Rolff, J. Schottenheim and J. Tuzcek, *J. Coord. Chem.*, 2010, **63**, 2383.
- 29 A. Walli, S. Dechert, M. Bauer, S. Demeshko and F. Meyer, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2014, 4660.
- 30 A. Walli, S. Dechert and F. Meyer, *Eur. J. Org. Chem.*, 2013, 7044.
- 31 Density functional calculations were performed at the RI-BLYP-D3/def2-TZVP(SDD)/COSMO(THF)//RI-PBE-D3/def2-TZVP(SDD)/SMD(THF) level. The accuracy of this approach has been established by comparison to explicitly correlated CCSD(T)-F12b/CBS(T/Q) benchmark results (see the ESI† for further details). A similarly favorable performance of the BLYP functional for related chemistry has been documented recently: P. Gupta, M. Diefenbach, M. C. Holthausen and M. Förster, *Chem. – Eur. J.*, 2017, **23**, 1427.
- 32 N. C. Eickman, R. S. Himmelwright and E. I. Solomon, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1979, **76**, 2094.
- 33 G. Y. Park, M. F. Qayyum, J. Woertink, K. O. Hodgson, B. Hedman, A. Sarjeant, E. I. Solomon and K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **2**, 8513.
- 34 B. M. Lam, J. A. Halfen, V. G. Young, J. R. Hagadorn, P. L. Holland, A. Lledós, L. Cucurull-Sánchez, J. J. Novoa, S. Alvarez and W. B. Tolman, *Inorg. Chem.*, 2000, **39**, 4059.
- 35 M. Kodera, K. Katayama, Y. Tachi, K. Kano, S. Hirota and S. Fujinami, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 11006.
- 36 N. Kitajima, K. Fujisawa, Y. Moro-oka and K. Toriumi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 8975.
- 37 N. Kitajima, K. Fujisawa, C. Fujimoto, Y. Moro-oka, S. Hashimoto, T. Kitagawa, K. Toriumi, K. Tatsumi and A. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 1277.
- 38 Y. Funahashi, T. Nishikawa, Y. Wasada-Tsutsui, Y. Kajita, S. Yamaguchi, H. Arai, T. Ozawa, K. Jitsukawa, T. Tosha, S. Hirota, T. Kitagawa and H. Masuda, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 16444.
- 39 M. J. Henson, P. Mukherjee, D. E. Root, T. D. P. Stack and E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 10332.
- 40 C. R. Andrew, H. Yeom, S. Valentine, B. G. Karlsson, N. Bonander, G. Van Pouderoyen, G. W. Canters, T. M. Loehr and J. Sanders-Loehr, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 11489.
- 41 N. C. Eickman, E. I. Solomon, J. A. Larrabee, T. G. Spiro and K. Lerch, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, **100**, 6529.
- 42 Dependent on the particular choice of functional, basis set and relativistic approach, DFT optimized structures for the peroxido isomer show significant variations in the O–O bond length, overall underestimating the experimentally determined value by -0.13 to -0.24 Å. Consistently, the O–O stretching vibration is substantially overestimated by 80 – 355 cm^{-1} compared to experiment, again depending on the DFT approach chosen. As detailed in the ESI†, the strong method dependence goes back to a very shallow stretching potential along the O–O bond: for example, a relaxed scan of the O–O bond length in **P5** performed at the BP86/SVP level of DFT from $R_{\text{O-O}} = 1.46$ Å (optimized minimum structure) to 1.58 Å (experimental bond length) results in an energy increase of merely 2.2 kcal mol^{-1} . Harmonic O–O stretching frequencies, however, computed for these two points vary by an enormous 260 cm^{-1} . These findings, together with the fact that the neglect of crystal packing effects and vibrational anharmonicities further complicate comparison with experiment, forced us to conclude that a quantitative modeling of structural and vibrational characteristics of the peroxido species studied here is outside the scope of presently available density functional methods.
- 43 While having a small amount of the O isomer in the crystals (see E. Pidcock, S. DeBeer, H. V. Obias, B. Hedman, K. O. Hodgson, K. D. Karlin and E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 1870) cannot be completely ruled out, this seems unlikely because (i) free refinement turned out to be unstable when trying to model an O–O disorder in the crystallographic structures; (ii) similar long O–O bonds are observed for both complexes, **P4** and **P5**, the latter lacking the ligand backbone proton required for deprotonation-induced transformation to the corresponding bis(μ -oxido) species; and (iii) the rR spectra of both solid materials do not show any isotope sensitive bands at ~ 600 cm^{-1} that could be assigned to the O isomer.
- 44 K. E. Dalle, T. Gruene, S. Dechert, S. Demeshko and F. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, **136**, 7428.



- 45 N. Kindermann, E. Bill, S. Dechert, S. Demeshko, E. J. Reijerse and F. Meyer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2015, **54**, 1738.
- 46 In good agreement with this experimentally determined lower limit, a broken-symmetry DFT assessment of P^5 resulted in $-J = 1080 \text{ cm}^{-1}$ (see Scheme 3 and the ESI†).
- 47 E. I. Solomon, *Chem. Rev.*, 1992, **92**, 521.
- 48 K. D. Karlin, Z. Tyeklár, A. Farooq, R. R. Jacobson, E. Sinn, D. W. Lee, J. E. Bradshaw and L. J. Wilson, *Inorg. Chim. Acta*, 1991, **182**, 1.
- 49 M. J. Baldwin, D. E. Root, J. E. Pate, K. Fujisawa, N. Kitajima and E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 10421.
- 50 P. L. Holland, C. J. Cramer, E. C. Wilkinson, S. Mahapatra, K. R. Rodgers, S. Itoh, M. Taki, S. Fukuzumi, L. Que Jr and W. B. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 792.
- 51 For O^8 the relative intensity of the bands around 335 and 400 nm is inverted.
- 52 S. Herres-Pawlis, P. Verma, R. Haase, P. Kang, C. T. Lyons, E. C. Wasinger, U. Floerke, G. Henkel and T. D. P. Stack, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 1154.
- 53 D. J. E. Spencer, N. W. Aboeella, A. M. Reynolds, P. L. Holland and W. B. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 2108.
- 54 B. F. Straub, F. Rominger and P. Hofmann, *Chem. Commun.*, 2000, **3**, 1611.
- 55 S. Milione and V. Bertolasi, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 3570–3574.
- 56 Some decomposition occurs, and hence the re-formation of P^6 is not quantitative.
- 57 N. Nakanishi, F. Takeuchi and M. Tsubaki, *J. Biochem.*, 2007, **142**, 553.
- 58 E. Fadda, N. Chakrabarti and R. Pomes, *J. Phys. Chem. B*, 2005, **109**, 22629.
- 59 Y. Lin and C. Lim, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 2602.
- 60 J. J. Warren and J. M. Mayer, *Biochemistry*, 2015, **54**, 1863.
- 61 A. Albers, S. Demeshko, S. Dechert, C. T. Souma, J. M. Mayer and F. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, **136**, 3946.



Reaction Mechanisms | Hot Paper |

Copper-Mediated Selective Hydroxylation of a Non-activated C–H Bond in Steroids: A DFT Study of Schönecker's Reaction

Puneet Gupta,^[a, b] Martin Diefenbach,^[a] Max C. Holthausen,^{*[a]} and Moritz Förster^[a]

Abstract: The regio- and stereoselective copper-mediated hydroxylation of a non-activated aliphatic C–H bond in steroids by dioxygen, initially reported by Schönecker et al. (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3240–3244), has recently evolved into a valuable synthetic tool. In the present work, a detailed mechanistic density functional theory (DFT) study addressing the origin of the remarkable selectivity of Schönecker's reaction is reported. The applied BLYP-D3/def2-TZVP(SDD) level of DFT is benchmarked against experimental and coupled-cluster reference data. The resulting mecha-

nistic scenario involves formation of a bis- μ -oxo dicopper complex as key intermediate. In this complex three C–H bonds of the pendant steroid ligand are predisposed towards intramolecular activation by the bis- μ -oxo dicopper core. The lowest activation barrier (12.0 kcal mol⁻¹) is computed for β -hydroxylation at the C12 position, in agreement with the experimental observations. Natural bond orbital (NBO) analysis reveals stabilizing orbital interactions that favor the β -hydroxylation pathway over competing reaction channels.

Introduction

Copper-containing enzymes such as tyrosinase, dopamine β -monooxygenase (D β H) and peptidylglycine α -hydroxylating monooxygenase (PHM) mediate hydroxylation of substrates by molecular oxygen.^[1] The high oxidation selectivity observed in these biochemical transformations has attracted enormous attention due to its relevance to synthetic catalysis.^[2] Inspired by the constitution of the hemocyanin and tyrosinase active sites^[3] a great variety of bioinorganic model compounds with a [Cu₂O₂]²⁺ structural motif has been designed serving as structural and/or functional models for the biologically active species.^[4] While numerous model systems for the aromatic hydroxylation function of tyrosinase exist,^[5] fewer studies on aliphatic hydroxylations have been reported.^[6] For the latter, prominent examples were put forth by the groups of Itoh and Réglier (Scheme 1).^[6a, c–f] After treating copper complexes of chelating N-donor ligands with molecular oxygen, the intramolecular hydroxylation of the benzylic C–H ligand position was observed with high regio- and even stereoselectivity (Scheme 1, top and middle). However, as clearly shown by Réglier, selectivity is governed in these cases by the presence of

pre-activated benzylic C–H positions and hydroxylation of non-activated aliphatic C–H bonds is much less efficient (Scheme 1, bottom). Chemically most interesting is, of course, the selective hydroxylation of aliphatic C–H bonds in external substrates, for which only a few examples have been reported.^[6j]

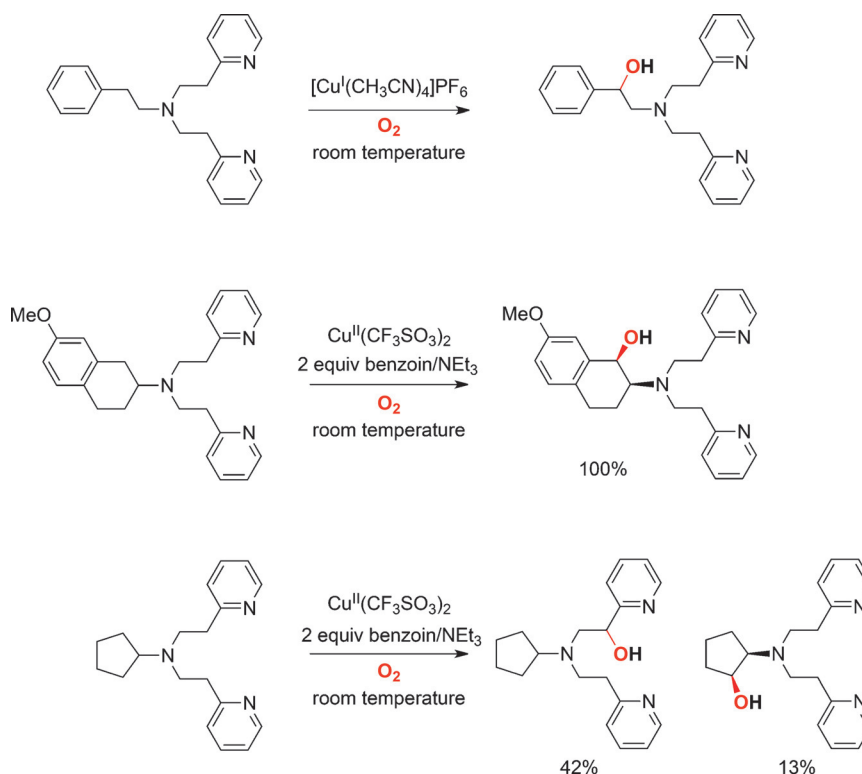
Remarkable success was achieved by Schönecker et al. in 2003, who reported an elegant copper-mediated regio- and stereoselective hydroxylation of a steroid using dioxygen (Scheme 2).^[7] In the first step, steroid **A** is treated with PyCH₂NH₂ to give Schiff-base **B**, thereby transforming the external substrate into a bidentate N-donor ligand suitable for complex formation with copper ions. Following common procedures, addition of benzoine/NEt₃ as reducing agent to a solution of Cu^{II}(CF₃SO₃)₂ and **B** affords reduction to Cu^I and subsequent reaction with gaseous O₂ results in the specific hydroxylation of the *non-activated* C–H bond at the 12 β position, supposedly through formation of bis- μ -oxo complex **C**.^[7d] The free functionalized steroid **E** is obtained after aqueous NH₃ workup. Owing to its remarkably high regio- and stereoselectivity, Schönecker's reaction has meanwhile been recognized as a valuable tool in steroid synthesis.^[8] Most recently, its practical use was further enhanced by Baran's group upon optimization of the synthetic conditions.^[8c] In his reinvestigation, Baran emphasized the outstanding role of this reaction as the "only practical solution to the challenge of site-specific steroidal C12 functionalization". Therefore, and since thus far "no attention has been paid to understanding (...) and improving this incredibly useful (...) Cu-based C–H oxidation system",^[8c] we herein elucidate the mechanistic details of Schönecker's reaction by quantum chemical means.

In the past our group has established the reaction mechanism for the copper-mediated benzylic C–H bond hydroxyl-

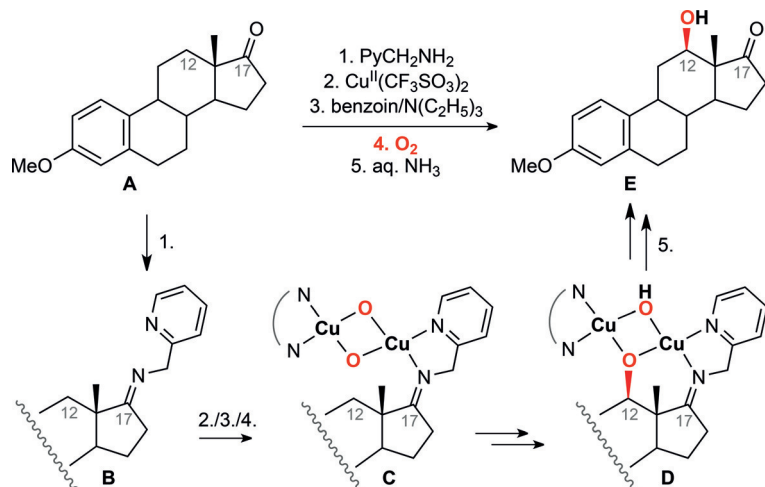
[a] Dr. P. Gupta, Dr. M. Diefenbach, Prof. Dr. M. C. Holthausen, M. Förster
Institut für Anorganische und Analytische Chemie
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt
Max-von-Laue-Straße 7, 60438 Frankfurt am Main (Germany)
E-mail: max.holthausen@chemie.uni-frankfurt.de

[b] Dr. P. Gupta
Present address: Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Germany)

Supporting information and the ORCID identification number for the author of this article can be found under
<http://dx.doi.org/10.1002/chem.201604829>.



Scheme 1. Regioselective benzylic C–H bond hydroxylation reported by Itoh (top).^[6a,c,d] Regio- and stereoselective benzylic C–H bond hydroxylation reported by Réglier using tetralin substituted ligands (middle).^[6f] Competing hydroxylation of benzylic and non-activated aliphatic C–H bonds reported by Réglier using cyclopentyl substituted ligands (bottom).^[6e]



Scheme 2. Regio- and stereoselective 12 β -hydroxylation of a non-activated aliphatic C–H bond reported by Schönecker et al.^[7]

ation in Itoh's system (Scheme 3, top).^[6d] The mechanistic scenario derived from density functional theory (DFT) computations features a rate limiting C–H bond cleavage directly followed by an OH rebound step, which leads to the formation of the product alcohol without occurrence of an intermediate (Scheme 3, bottom).^[9]

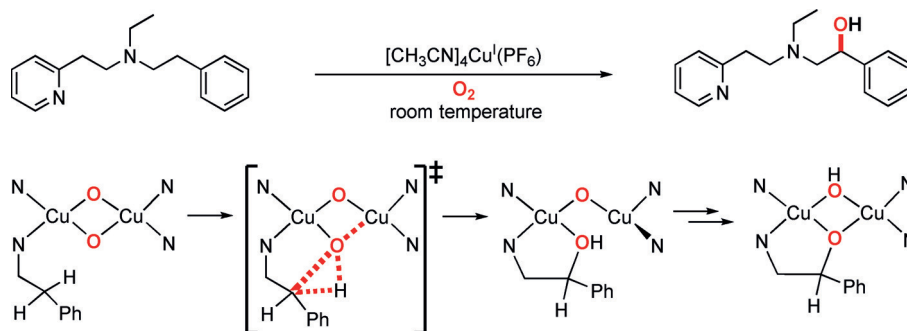
In the present study we extend this mechanistic concept to Schönecker's system. In view of the well documented problems of DFT to accurately describe the chemistry of copper/

oxygen systems,^[10] we commenced our investigation with a detailed benchmark study. To this end, we established the accuracy that can be expected from a DFT assessment of the system under study by comparison to high-level ab-initio data obtained for a model reaction. Further, we make use of two careful experimental studies reported by the Stack group, which represent a most valuable, exacting testing ground in the present context.^[15,16]

Results

DFT benchmark study

The performance of several pure and Hartree–Fock hybrid density functionals was validated for three reference reactions, comprising two μ - η^2 : η^2 -peroxo/bis- μ -oxo (P/O) isomerizations and the hydroxylation of an aliphatic C–H bond (Figure 1). In the framework of approximate Kohn–Sham density functional theory, some ambiguity exists concerning the proper description of the electronic structure of μ - η^2 : η^2 -peroxo (P) isomers. Such species are characterized by the presence of two Cu^{II} ions, each with a d⁹ electron configuration. In this formal charge picture, interaction of the unpaired electrons located at the two cupric ion sites can result either in an antiferromagnetically coupled singlet or a ferromagnetically coupled triplet state. While the latter can straightforwardly be represented by



Scheme 3. Concerted non-synchronous hydroxylation pathway for the aliphatic hydroxylation in Itoh's system established by quantum-chemical calculations.^[9]

a single Kohn–Sham determinant, this is not possible for the singlet state.^[11] For an approximate representation of the singlet, use of unrestricted wavefunctions with broken spin and space symmetry (BS) has become customary, which results in a polarization of α and β spin densities individually localized at the two cupric ion sites. Although such a wavefunction appears intuitively connected to the notion of an “open-shell” singlet, it is strictly incorrect, as a singlet state is characterized by the absence of spin density throughout all space. Based on Noodleman's suggestion, however, BS wavefunctions are widely used, after spin-projection, to approximate the energy of the true singlet state with reference to the corresponding (ferromagnetically coupled) triplet state.^[12] Just as in dissociating H_2 beyond the Coulson–Fischer point,^[13] use of a BS wavefunction introduces long-range electron correlation effects in addition to the exchange–correlation energy recovered by the density functional employed. Depending on the particular molecular system and the density functional chosen, this may or may not have a beneficial effect on computed relative energies.^[10f,14] In other words: the use of BS wavefunctions is clearly not a mandatory prerequisite for a proper description of anti-ferromagnetically coupled dinuclear Cu^{II} sites. Rather, the choice of closed-shell singlet or BS wavefunctions adds another degree of freedom to the usual set of ingredients (density functional, basis set, etc.) that determines the performance of a chosen single-determinant density functional approach; an optimal choice requires careful calibration against accurate reference data.

For the **P1/O1** isomerization we chose explicitly correlated coupled-cluster results as high-level ab-initio benchmark (Figure 1 a). With a total energy difference of $\Delta_r E = -5.9 \text{ kcal mol}^{-1}$, **O1** is favored over **P1** according to the CCSD(T)-F12b results (extrapolated basis set limit, see the Supporting Information). Analysis of the **P2/O2** equilibrium in the experiments reported by Stack's group led to $\Delta_r G^{188} = -0.05 \pm 0.14 \text{ kcal mol}^{-1}$ (Figure 1 b).^[15] Finally, the free energy barrier of the C–H activation in **O3** was determined to be $\Delta^{\ddagger} G^{263} = 18.9 \pm 1.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ in experimental work also by Stack's group (Figure 1 c).^[16] Importantly, the experimental study on the **P2/O2** equilibrium revealed a significant counter-ion influence. This is consistent with our earlier study^[5m] and we thus included one triflate anion coordinated to the $[Cu_2O_2]^{2+}$ cores in the benchmark

study of the latter two reactions. All molecular structures were optimized at the RI-BLYP-D2/def2-TZVP(SDD) level of theory^[17] under gas phase conditions. Single-point calculations were performed with several density functionals which are in common use for related studies; for reactions b and c (Figure 1) a continuum solvation model was employed (see the Computational Section).

Figure 1 shows the deviations of the DFT results from the reference data; further details are given as Supporting Information. For the **P1/O1** isomerization the coupled-cluster reference reaction energy is best reproduced by the BLYP functional, while all other functionals overestimate the stability of the **P1** isomer. Larger errors occur for hybrid functionals and deviations increase with the amount of exact exchange incorporated (cf. the TPSS, TPSSh and TPSS0 results). A similar picture arises for the **P2/O2** isomerization: **P2** is artificially stabilized by the hybrid functionals TPSSh, B3LYP, TPSS0, PBE0 and revPBE0. Deviations are dramatically increased if BS wavefunctions for **P2** are employed. In line with common observation density functionals with 0% admixture of Hartree–Fock exchange result in stronger anti-ferromagnetic coupling of the Cu^{II} sites (Table S8, Supporting Information) and the energy differences between closed-shell singlet and broken-symmetry wavefunctions are substantially smaller (Table S4, Supporting Information). Best agreement with the experimental reference is obtained with the pure functionals TPSS and BLYP within the restricted Kohn–Sham framework. Finally, the experimentally determined C–H bond activation barrier in **O3** is best reproduced by the BLYP functional, followed by revPBE and TPSS (Figure 1 c). The PBE functional underestimates the barrier by 3 kcal mol^{-1} whereas all hybrid functionals significantly overshoot the reference value.

In summary, our benchmark study discloses best performance for the BLYP-D3/def2-TZVP(SDD) level of DFT, with maximum deviations below 2 kcal mol^{-1} in all three benchmarks. As to the use of an unrestricted BS wavefunction for the description of the **P2** isomer in reaction b, we note a slightly inferior agreement with experiment. The excellent performance of the BLYP functional in the restricted Kohn–Sham framework documented here is consistent with related findings of others^[10b,e,h] and allows to bypass all the technical (as well as conceptual) obstacles brought about by use of BS

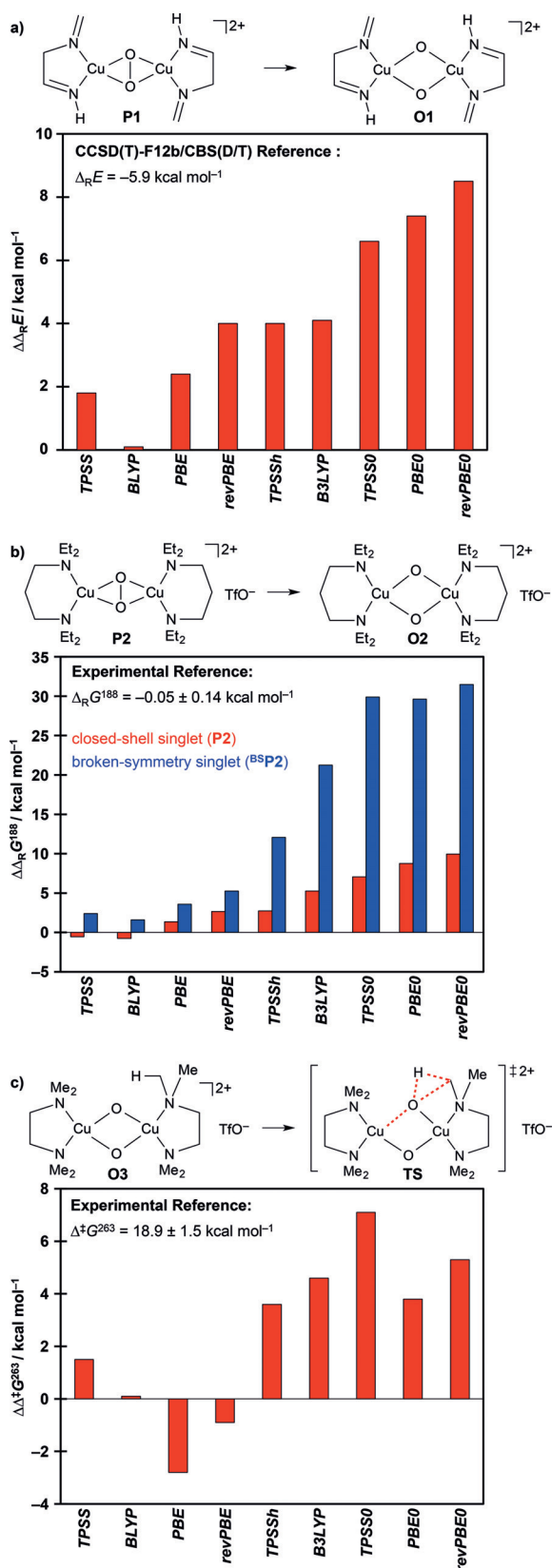
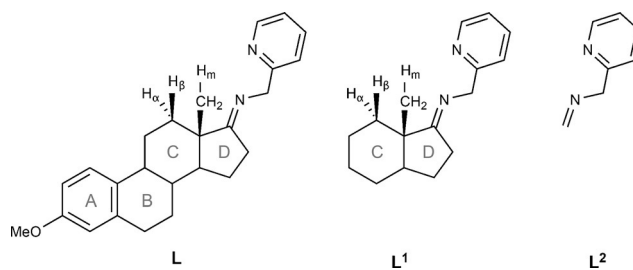


Figure 1. Deviations of DFT results from reference values. a) P1/O1 isomerization calculated at the CCSD(T)-F12b/CBS(D/T) level of theory, b) experimental $\Delta_R G^{188}$ value for the P2/O2 isomerization, and c) experimental activation barrier $\Delta^\ddagger G^{263}$ for the C–H activation step. Structures were optimized at the RI-BLYP-D2/def2-TZVP(SDD) level of DFT, see the Supporting Information for further details.

wavefunctions.^[14,18] Clearly, given the large performance variations depending on the choice of functional and wavefunction type together with the specific treatment of relativity, solvation and dispersion effects documented in our benchmark study and elsewhere,^[10] our choice of method is pragmatically motivated. This recommendation may not be generally transferable, but it appears most useful for mechanistic studies in bioinorganic copper/dioxygen chemistry.

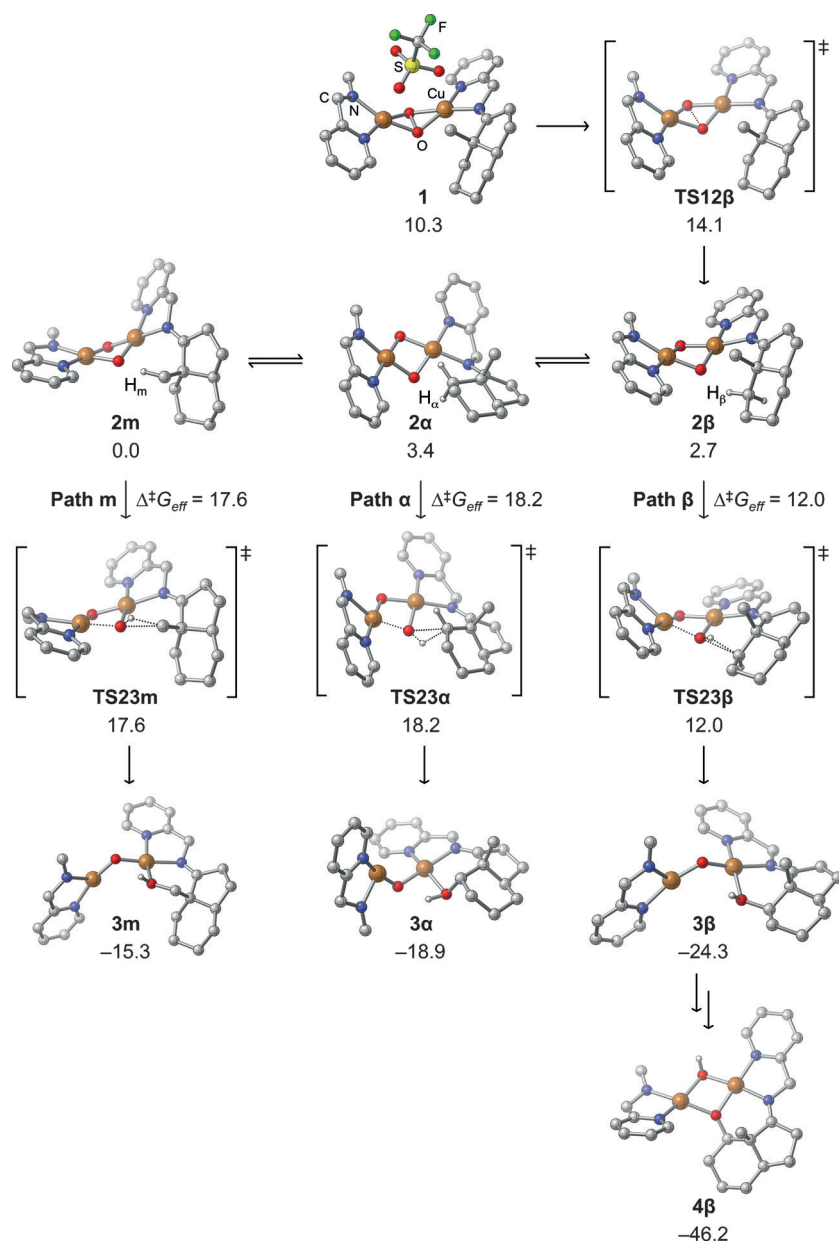
Hydroxylation mechanism

We investigated the hydroxylation reaction in Schönecker's system on the basis of the mechanistic scenario established previously for Itoh's system (cf. Scheme 3).^[9] We assumed initial formation of $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-peroxo}$ dicopper complex **1** as the starting point of our assessment. Only one of the two supporting ligands **L** is subject to hydroxylation whereas the other plays a spectator role. We thus devised a truncated molecular model with the active ligand **L**¹ restricted to the steroid rings C and D and the small spectator ligand **L**² (Scheme 4).



Scheme 4. The experimentally used ligand **L** and the truncated model ligands **L**¹ (reactive) and **L**² (spectator) employed in the computations.

We included one coordinating TfO^- anion in all calculations (exemplarily shown only for **1** in Scheme 5), which resulted in a net-charge +1 for all species studied. Free energies reported in the following refer to 298 K. Cleavage of the O–O bond in **1** ($\Delta G = 10.3 \text{ kcal mol}^{-1}$) through **TS12 β** gives rise to a minute barrier of $3.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ and leads to the bis- $\mu\text{-oxo}$ isomer **2 β** . We located two further conformers, **2 m** and **2 α** , which differ in the orientation of the $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ core towards the ligand **L**¹ and lie close in energy. Each exposes a different C–H bond to the bis- $\mu\text{-oxo}$ core (H_m , H_α and H_β in Scheme 4 and Scheme 5), opening three competing reaction channels for C–H bond activation. Assuming a rapid pre-equilibrium between the conformers, we relate the subsequent C–H bond activation steps to the energy of the most stable bis- $\mu\text{-oxo}$ complex **2 m** . From here, activation of the C– H_m bond via **TS23 m** is associated with a barrier of $17.6 \text{ kcal mol}^{-1}$. Alternatively, after conformational transition to **2 α** , attack of the C– H_α bond via **TS23 α** is kinetically equivalent ($\Delta^\ddagger G_{\text{eff}} = 18.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ with reference to **2 m**). Hydroxylation of the C– H_β bond in turn, via **2 β** \rightarrow **TS23 β** , occurs with a significantly lower effective barrier of $12.0 \text{ kcal mol}^{-1}$. For all three paths, formation of the resulting intermediates (**3 m** , **3 α** and **3 β**) is strongly exergonic rendering all three steps irreversible, and pathway β is both kinetically and ther-



Scheme 5. Computed reaction pathways for the aliphatic hydroxylation. Non-activated C–H bonds, the triflate counter anion (only shown for **1**) and the resulting net-charge of +1 are omitted for clarity. ΔG (298 K) values in kcal mol^{-1} computed at the BLYP-D3/def2-TZVP(SDD)/COSMO(CH_2Cl_2)/BLYP-D2/def2-TZVP(SDD) level of theory. See the Supporting Information for a full presentation of results.

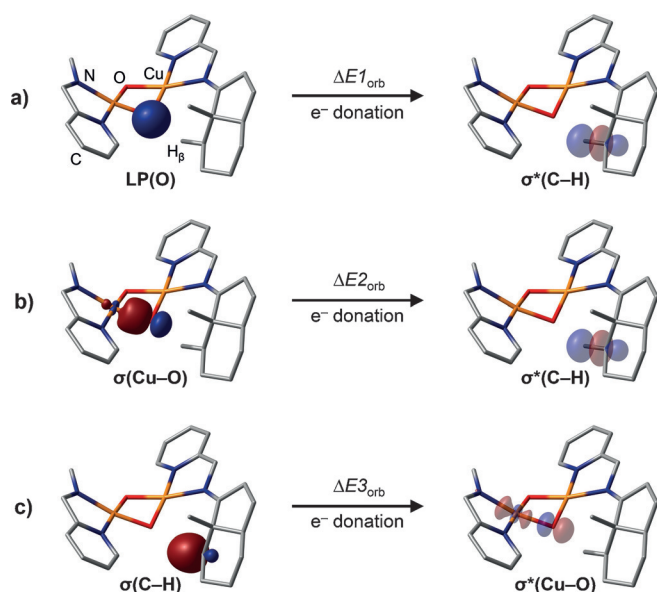
modynamically favored. Subsequent proton transfer from the OH group to the bridging O^{2-} atom in **3 β** leads to strongly exothermic formation of **4 β** ; as shown in our earlier work, this step occurs without significant barriers.^[9]

For a rationalization of the observed preference of path β it is useful to inspect the structural parameters of **2m**, **2 α** and **2 β** in more detail. In all three bis- μ -oxo isomers, the respective C–H bonds subsequently activated are prearranged to the $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ core resulting in short O...H contacts (Table 1). According to natural bond orbital (NBO) analyses this results in significant donor–acceptor orbital interactions between the proximal Cu–O and C–H groups involved. As illustrated in Scheme 6, these interactions comprise donation from the $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ core into the $\sigma^*(\text{C–H})$ antibonding orbital through

an oxygen lone-pair LP(O) and the occupied $\sigma(\text{Cu–O})$ orbital (a and b). Backdonation involves interaction of the occupied

Table 1. NBO results obtained for conformers **2m**, **2 α** , **2 β** and the calculated Δ^+G_{eff} values for the subsequent hydroxylation steps in kcal mol^{-1} ; selected structural elements are reported in Å.

	2m	2α	2β
$\Delta E_{1\text{orb}}$: LP(O) \rightarrow $\sigma^*(\text{C–H})$	–0.6	–0.3	–3.3
$\Delta E_{2\text{orb}}$: $\sigma(\text{Cu–O}) \rightarrow \sigma^*(\text{C–H})$	–0.9	–0.1	–1.6
$\Delta E_{3\text{orb}}$: $\sigma(\text{C–H}) \rightarrow \sigma^*(\text{Cu–O})$	–0.4	–0.2	–2.0
sum of ΔE_{orb}	–1.9	–0.6	–6.9
Δ^+G_{eff}	17.6	18.2	12.0
R(C–H)	1.096	1.098	1.099
R(O...H)	2.220	2.436	1.888



Scheme 6. Simplified presentation (C–H bonds not shown) of the three dominant orbital interactions for the pre-activation of the C–H_β bond in isomer **2β**. Occupied NBOs in solid shape (left), unoccupied NBOs in transparent (right); isovalue = 0.085 a₀^{-3/2}. a) $\Delta E1_{orb} = LP(O) \rightarrow \sigma^*(C-H_{\beta})$, b) $\Delta E2_{orb} = \sigma(Cu-O) \rightarrow \sigma^*(C-H_{\beta})$, and c) $\Delta E3_{orb} = \sigma(C-H_{\beta}) \rightarrow \sigma^*(Cu-O)$.

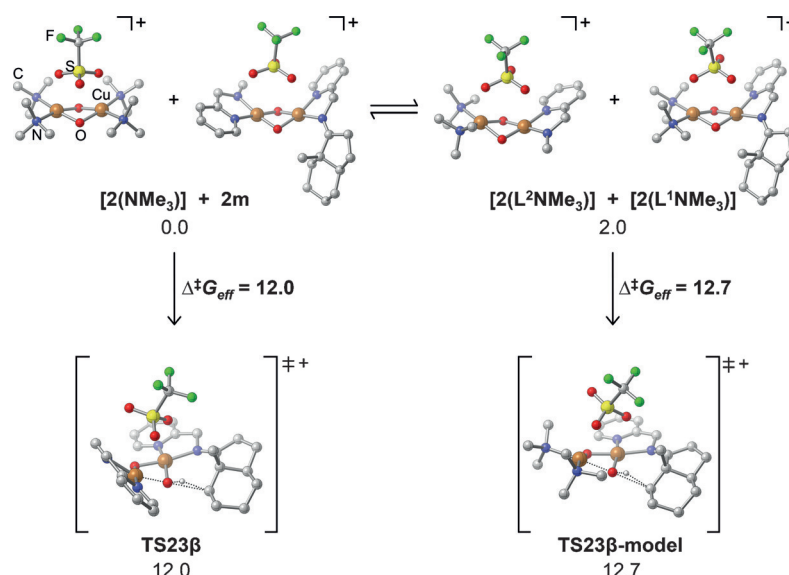
$\sigma(C-H)$ and the $\sigma^*(Cu-O)$ orbitals (c). Table 1 shows the second-order perturbative estimates of the individual interaction energies (ΔE_{orb}), which are largest in **2β**. These orbital interactions result in C–H bond pre-activation and this picture nicely reflects the fact that we compute the lowest activation barrier along path β . Corroborating this trend, also the observed O...H interatomic distances become larger with decreasing interaction energies (see the Supporting Information for a full presentation of the results). Similar findings were reported earlier.^[9]

Discussion

Up to this point our results perfectly reflect the observed 12 β regio- and stereoselectivity of the hydroxylation in Schönecker's system, and the overall barrier of 12.0 kcal mol⁻¹ connected with **TS23β** is in line with similarly low barriers found in closely related theoretical studies.^[9] It appears, however, at variance with the long reaction times reported by Schönecker^[7a] (72 h at room temperature) and Baran^[8c] (1.5 h at 50 °C with optimized reaction conditions). This might imply the presence of a significantly higher activation barrier located prior to the formation of the bis- μ -oxo intermediate in the course of the reaction. Pondering circumstances not considered thus far in our theoretical assessment, it is tempting to surmise formation of a stable mononuclear [CuL₂]⁺ chelate as an additional thermodynamic sink^[5] preceding the [Cu₂O₂]²⁺ intermediate along the reaction path, giving rise to a higher effective reaction barrier. This assumption is consistent with the absence of hydroxylation activity in related mechanistic studies of Baran's group employing a copper/ligand stoichiometric ratio of 1:2.^[8c]

We found, in fact, that the formation of a corresponding [L¹CuL²]⁺ complex according to [L¹Cu(μ -O₂)CuL²]²⁺ + L¹ + L² \rightarrow 2[L¹CuL²]⁺ + O₂(³ Σ_g^-) is strongly exergonic by -21.2 kcal mol⁻¹ (relative to **1**, see Figure S11, Supporting Information). This step, if considered a barrierless pre-equilibrium, would render the P/O isomerization via **TS12β** rate-limiting with $\Delta^\ddagger G_{eff} = 25.0$ kcal mol⁻¹ in tune with a slow reaction at room temperature. The reaction equation underlying this assumption is, however, imbalanced as it does not comply with the experimentally employed equimolar Cu:L stoichiometric ratio; two further equivalents of the steroidal ligand **L** are simply not present. Consequently, a more realistic evaluation would be based on *one* equivalent of the [CuL¹L²]⁺ chelate with a *second* equivalent of Cu⁺ coordinated by other donor ligands available in the reaction mixture, but we searched in vain for a comparably stable complex (see the Supporting Information). Yet, this picture gains further relevance with respect to an alternative mechanistic suggestion put forth by Baran's group. They interpreted their experimental observations in terms of unsymmetrically coordinated bis- μ -oxo species D₂Cu(μ -O)₂CuL acting as reactive intermediate, stabilized by only one steroidal substrate ligand **L** and two donor ligands **D** present in the reaction mixture. In the case of Schönecker's experiment, these could be TfO⁻, benzil originating from the primary reduction of Cu^{II} to Cu^I, as well as unreacted benzoin and triethylamine. Sounding out Baran's suggestion in a model reaction with **D** = NMe₃, we found indeed that redistribution of coordinating ligands about the bis- μ -oxo dicopper core is essentially thermoneutral (Scheme 7). The 12 β -hydroxylation in the corresponding bis- μ -oxo complex (NMe₃)₂Cu(μ -O)₂CuL¹, however, occurs with a similarly low activation barrier of 12.7 kcal mol⁻¹ (**TS23β-model**), which again would correspond to a fast reaction even at low temperatures.

Interestingly, the first report of a quantitative copper-mediated benzylic hydroxylation by Itoh et al.^[6a] points at the incipient phase of the reaction as potential kinetic bottleneck. Based on experiments with other reducing agents, these authors concluded that the initial reduction of Cu^{II} to Cu^I brought about by the benzoin/triethylamine system should be rate limiting. This brings Cu^{II} into play, and the stability of complexes it forms with coordinating species present in solution. Further, in the course of the reduction, once one half of the Cu^{II} equivalents provided is reduced to Cu^I, the latter might just trap all of the available steroidal ligands **L**, rendering the formation of dinuclear species energetically demanding as soon as O₂ gas is led into the solution. At the same time the stability of such complexes might render the binding of O₂, with concomitant triplet-singlet transition, rate-limiting. A quantum-chemical evaluation of all these possibilities is outside the scope of the present contribution, in particular as we are not aware of any detailed experimental studies that provide further clues on this part of the reaction sequence. Such experimental studies appear worthwhile for shedding light on ways for further improvements.



Scheme 7. Computed model reaction for the ligand exchange with NMe_3 and L followed by C-H_β hydroxylation (C-H bonds not shown). ΔG (298 K) values in kcal mol^{-1} were computed at the BLYP-D3/def2-TZVP(SDD)/COSMO(CH_2Cl_2)/BLYP-D2/def2-TZVP(SDD) level of theory.

Conclusions

In the present contribution, we report a detailed mechanistic DFT study of Schönecker's reaction, which affords the copper-mediated regio- and stereoselective C-H_β bond hydroxylation in steroids by O_2 . By comparison with high-level ab-initio and experimental reference data, we identified—within the spin-restricted Kohn–Sham formalism—the dispersion-corrected BLYP functional in combination with the def2-TZVP basis set and an effective core potential for copper as a sufficiently accurate DFT method to assess this reactivity. The resulting mechanistic scenario involves formation of a bis- μ -oxo dicopper complex supported by steroidal ligands as key intermediate. In this complex three C-H bonds ($\text{C-H}_\beta/\text{H}_m/\text{H}_a$) of the pendant steroid ligand are predisposed towards intramolecular activation by the $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ core. We found that the hydroxylation of the C12-H_β bond is kinetically and thermodynamically favored, with a moderate effective activation barrier of $\Delta^\ddagger G_{\text{eff}} = 12.0 \text{ kcal mol}^{-1}$, over hydroxylation of the alternative C-H positions. We identified significant donor–acceptor interactions between the $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ core and the C12-H_β bond in the bis- μ -oxo intermediate, which favor this particular reaction path. Our results provide a mechanistic rationale for the experimental observations. It is the particular stereochemical arrangement of the ligand framework in the bis- μ -oxo dicopper complex initially formed, that determines the high regio- and stereoselectivity of Schönecker's most elegant hydroxylation reaction.

Computational Section

Mechanistic DFT study

Geometry optimizations and harmonic frequency calculations were performed at the RI-BLYP-D2/def2-TZVP(SDD) level of DFT under gas-phase conditions by using the Gaussian09 program package (Revision A.02).^[19] Connections between transition structures and

the corresponding minima were confirmed by distorting the molecular structure along the eigenvectors of imaginary frequency modes followed by unconstrained minimum-structure optimizations. Single-point calculations were conducted at the same level of DFT with the ORCA 2.9 program^[20] by using the conductor-like screening solvent model (COSMO; solvent CH_2Cl_2).^[21]

DFT benchmark

Based on optimized BLYP structures, single-point calculations were conducted by using the following density functionals: TPSS,^[22] BLYP,^[17a–c] PBE^[23] and revPBE^[24] (0% exact Hartree–Fock exchange), TPSSH^[25] (10%), B3LYP^[17a,b,26] (20%), TPSS0,^[27] PBE0^[23,28] and revPBE0^[29] (each 25%). In all cases, empirical dispersion corrections (D3) were included.^[17j] For reactions b and c shown in Figure 1, solvent effects were additionally included by using the COSMO solvent model.^[21] The explicitly correlated coupled-cluster calculations were performed with the MOLPRO program.^[30] See the Supporting Information for a full presentation of computational details.

Acknowledgements

This work was supported by the Beilstein-Institut, Frankfurt/Main (Germany), within the research collaboration NanoBiC (PhD grant to P.G.). Quantum-chemical calculations have been performed at the Center for Scientific Computing (CSC) Frankfurt on the Fuchs and LOEWE-CSC high-performance computer clusters.

Keywords: copper • density functional calculations • hydroxylation • reaction mechanisms • steroids

- [1] a) K. A. Magnus, H. Ton-That, J. E. Carpenter, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 727–735; b) J. P. Klinman, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2541–2562; c) W. Kaim, J. Rall, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 43–60; *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 47–64; d) E. I. Solomon, U. M. Sundaram, T. E. Machonkin, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2563–2606; e) C. Gerdemann, C. Eicken, B. Krebs, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 183–191; f) J. W. Whittaker, *Chem. Rev.* **2003**, *103*,

- 2347–2364; g) S. T. Prigge, B. A. Eipper, R. E. Mains, L. M. Amzel, *Science* **2004**, *304*, 864–867; h) R. L. Osborne, J. P. Klinman, in *Copper Oxygen Chemistry* (Eds.: K. D. Karlin, S. Itoh), Wiley, New Jersey, **2011**, pp. 1–22; i) M. R. A. Blomberg, T. Borowski, F. Himo, R.-Z. Liao, P. E. M. Siegbahn, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 3601–3658.
- [2] S. E. Allen, R. R. Walvoord, R. Padilla-Salinas, M. C. Kozlowski, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6234–6458.
- [3] a) K. A. Magnus, B. Hazes, H. Ton-That, C. Bonaventura, J. Bonaventura, W. G. J. Hol, *Protein J.* **1994**, *19*, 302–309; b) Y. Matoba, T. Kumagai, A. Yamamoto, H. Yoshitsu, M. Sugiyama, *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 8981–8990; c) 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.
- [4] a) N. Kitajima, K. Fujisawa, Y. Moro-oka, K. Toriumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8975–8976; b) L. Que, Jr., W. B. Tolman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1114–1137; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1160–1185; c) L. M. Mirica, X. Ottenwaelder, T. D. P. Stack, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1013–1046; d) A. P. Cole, V. Mahadevan, L. M. Mirica, X. Ottenwaelder, T. D. P. Stack, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 7345–7364; e) A. Walli, S. Dechert, M. Bauer, S. Demeshko, F. Meyer, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 4660–4676; f) C. Citek, S. Herres-Pawlis, T. D. P. Stack, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2424–2433; g) J. Serrano-Plana, I. Garcia-Bosch, A. Company, M. Costas, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2397–2406; h) S. Herres-Pawlis, R. Haase, P. Verma, A. Hoffmann, P. Kang, T. D. P. Stack, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, 5426–5436; i) G. J. Karahalas, A. Thangavel, B. Chica, J. Bacsa, R. B. Dyer, C. C. Scarborough, *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 1102–1107.
- [5] a) K. D. Karlin, P. L. Dahlstrom, S. N. Cozzette, P. M. Scensny, J. Zubieta, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 881–882; b) K. D. Karlin, Y. Gultneh, J. P. Hutchinson, J. Zubieta, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5240–5242; c) 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*, 2121–2128; d) M. S. Nasir, B. I. Cohen, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2482–2494; e) K. D. Karlin, M. S. Nasir, B. I. Cohen, R. W. Cruse, S. Kaderli, A. D. Zuberbuehler, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1324–1336; f) L. Casella, E. Monzani, M. Gullotti, D. Cavagnino, G. Cerina, L. Santagostini, R. Ugo, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 7516–7525; g) E. Pidcock, H. V. Obias, C. X. Zhang, K. D. Karlin, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7841–7847; h) E. Monzani, L. Quinti, A. Perotti, L. Casella, M. Gullotti, L. Randaccio, S. Geremia, G. Nardin, P. Faleschini, G. Tabbi, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 553–562; i) P. L. Holland, K. R. Rodgers, W. B. Tolman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1139–1142; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1210–1213; j) L. Santagostini, M. Gullotti, E. Monzani, L. Casella, R. Dillinger, F. Tuczek, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 519–522; k) S. Itoh, H. Kumei, M. Taki, S. Nagatomo, T. Kitagawa, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6708–6709; l) G. Battaini, M. D. Carolis, E. Monzani, F. Tuczek, L. Casella, *Chem. Commun.* **2003**, 726–727; m) O. Sander, A. Henß, C. Näther, C. Würtele, M. C. Holthausen, S. Schindler, F. Tuczek, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9714–9729; n) 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*, 1154–1169; o) B. T. Op't Holt, M. A. Vance, L. M. Mirica, D. E. Heppner, T. D. P. Stack, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6421–6438; p) I. Garcia-Bosch, A. Company, J. R. Frisch, M. Torrent-Sucarrat, M. Cardellach, I. Gamba, M. Güell, L. Casella, L. Que, X. Ribas, J. M. Luis, M. Costas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2406–2409; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2456–2459; q) M. Rolff, J. Schottenheim, G. Peters, F. Tuczek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6438–6442; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6583–6587; r) I. Garcia-Bosch, X. Ribas, M. Costas, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2113–2122; s) J. Becker, P. Gupta, F. Angersbach, F. Tuczek, C. Näther, M. C. Holthausen, S. Schindler, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 11735–11744; t) Z. Huang, M. S. Askari, K. V. N. Esguerra, T.-Y. Dai, O. Kwon, X. Ottenwaelder, J.-P. Lumb, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 358–369; u) C. Wilfer, P. Liebhäuser, A. Hoffmann, H. Erdmann, O. Grossmann, L. Runtsch, E. Paffenholz, R. Schepper, R. Dick, M. Bauer, M. Dürr, I. Ivanović-Burmazović, S. Herres-Pawlis, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 17639–17649.
- [6] a) S. Itoh, T. Kondo, M. Komatsu, Y. Ohshiro, C. Li, N. Kanehisa, Y. Kai, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4714–4715; b) S. Mahapatra, J. A. Halfen, W. B. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11575–11586; c) S. Itoh, H. Nakao, L. M. Berreau, T. Kondo, M. Komatsu, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2890–2899; d) S. Itoh, M. Taki, H. Nakao, P. L. Holland, W. B. Tolman, L. Que, S. Fukuzumi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 398–400; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 409–411; e) I. Blain, M. Giorgi, De Riggi, M. Réglier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 393–398; f) I. Blain, M. Giorgi, I. De Riggi, M. Réglier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 205–211; g) S. Herres, A. J. Heuwing, U. Flörke, J. Schneider, G. Henkel, *Inorg. Chim. Acta* **2005**, *358*, 1089–1095; h) D. Maiti, H. R. Lucas, A. A. Narducci Sarjeant, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6998–6999; i) D. Maiti, D.-H. Lee, K. Gaoutchenova, C. Würtele, M. C. Holthausen, A. A. Narducci Sarjeant, J. Sundermeyer, S. Schindler, K. D. Karlin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 82–85; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 88–91; j) C. Würtele, O. Sander, V. Lutz, T. Waitz, F. Tuczek, S. Schindler, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7544–7545; k) T. Matsumoto, K. Ohkubo, K. Honda, A. Yazawa, H. Furutachi, S. Fujinami, S. Fukuzumi, M. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9258–9267; l) A. Poater, L. Cavallo, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 4062–4066; m) M. Rolff, J. N. Hamann, F. Tuczek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6924–6927; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7057–7061; n) A. S.-K. Tsang, A. Kapar, F. Schoenebeck, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 518–526.
- [7] a) B. Schönecker, T. Zheldakova, Y. Liu, M. Kötteritzsch, W. Günther, H. Görls, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3240–3244; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3361–3365; b) B. Schönecker, T. Zheldakova, C. Lange, W. Günther, H. Görls, M. Bohl, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 6029–6042; c) B. Schönecker, C. Lange, T. Zheldakova, W. Günther, H. Görls, G. Vaughan, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 103–114; d) B. Schönecker, C. Lange, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2107–2124.
- [8] a) K. C. Fortner, D. Kato, Y. Tanaka, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 275–280; b) A. Giannis, P. Heretsch, V. Sarli, A. Stöbel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7911–7914; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8052–8055; c) Y. Y. See, A. T. Herrmann, Y. Aihara, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13776–13779; d) Y. Qiu, S. Gao, *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 562–581.
- [9] P. Spuhler, M. C. Holthausen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5961–5965; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 6143–6147.
- [10] a) C. J. Cramer, A. Kinal, M. Włoch, P. Piecuch, L. Gagliardi, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 11557–11568; b) C. J. Cramer, M. Włoch, P. Piecuch, C. Puzzarini, L. Gagliardi, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 1991–2004; c) J. Lewin, D. Heppner, C. Cramer, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2007**, *12*, 1221–1234; d) P. A. Malmqvist, K. Pierloot, A. R. M. Shahi, C. J. Cramer, L. Gagliardi, *J. Chem. Phys.* **2008**, *128*, 204109; e) C. J. Cramer, J. R. Gour, A. Kinal, M. Włoch, P. Piecuch, A. R. M. Shahi, L. Gagliardi, *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 3754–3767; f) B. F. Gherman, C. J. Cramer, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 723–753; g) P. E. M. Siegbahn, M. R. A. Blomberg, S.-L. Chen, *J. Chem. Theory Comput.* **2010**, *6*, 2040–2044; h) D. G. Liakos, F. Neese, *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 1511–1523; i) E. Rezabal, J. Gauss, J. M. Matxain, R. Berger, M. Diefenbach, M. C. Holthausen, *J. Chem. Phys.* **2011**, *134*, 064304; j) M. Rohrmüller, S. Herres-Pawlis, M. Witte, W. G. Schmidt, *J. Comput. Chem.* **2013**, *34*, 1035–1045; k) A. Hoffmann, S. Herres-Pawlis, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 403–405; l) M. Rohrmüller, A. Hoffmann, C. Thierfelder, S. Herres-Pawlis, W. G. Schmidt, *J. Comput. Chem.* **2015**, *36*, 1672–1685.
- [11] For recent work en route to an alternative multi-reference DFT treatment of such cases see, for example: a) M. Filatov, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2015**, *5*, 146–167; b) R. Valero, F. Illas, D. G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 3523–3531; c) I. de P. R. Moreira, R. Costa, M. Filatov, F. Illas, *J. Chem. Theory Comput.* **2007**, *3*, 764–774 and references cited therein.
- [12] a) L. Noodleman, *J. Chem. Phys.* **1981**, *74*, 5737–5743; b) G. Jonkers, C. A. de Lange, L. Noodleman, E. J. Baerends, *Mol. Phys.* **1982**, *46*, 609–620; c) L. Noodleman, J. G. Norman, J. H. Osborne, A. Aizman, D. A. Case, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3418–3426; d) L. Noodleman, E. R. Davidson, *Chem. Phys.* **1986**, *109*, 131–143; e) F. Neese, *J. Phys. Chem. Solids* **2004**, *65*, 781–785; f) F. Neese, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 526–563.
- [13] a) C. A. Coulson, I. Fischer, *Lond. Edinb. Dubl. Phil. Mag.* **1949**, *40*, 386–393; b) A. M. Lee, N. C. Handy, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1993**, *89*, 3999–4003.
- [14] V. Polo, E. Kraka, D. Cremer, *Mol. Phys.* **2002**, *100*, 1771–1790.
- [15] X. Ottenwaelder, D. J. Rudd, M. C. Corbett, K. O. Hodgson, B. Hedman, T. D. P. Stack, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9268–9269.
- [16] P. Kang, E. Bobyr, J. Dustman, K. O. Hodgson, B. Hedman, E. I. Solomon, T. D. P. Stack, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 11030–11038.
- [17] a) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789; b) A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098–3100; c) B. Miehlich, A. Savin, H. Stoll, H. Preuss, *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *157*, 200–206; d) S. Grimme, J.

- Comput. Chem.* **2006**, *27*, 1787–1799; e) A. Schäfer, H. Horn, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 2571–2577; f) F. Weigend, R. Ahlrichs, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297–3305; g) M. Dolg, U. Wedig, H. Stoll, H. Preuss, *J. Chem. Phys.* **1987**, *86*, 866–872; h) B. I. Dunlap, *J. Chem. Phys.* **1983**, *78*, 3140–3142; i) B. I. Dunlap, *J. Mol. Struct.* **2000**, *529*, 37–40; j) S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104–154119.
- [18] a) M. Reiher, *Faraday Discuss.* **2007**, *135*, 97–124; b) J.-P. Malrieu, G. Trinquier, *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 8226–8237; c) N. Ferré, N. Guihéry, J.-P. Malrieu, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 14375–14382.
- [19] Gaussian 09, Revision A.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Menucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, **2009**.
- [20] a) F. Neese, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2012**, *2*, 73–78; b) ORCA: An Ab Initio, DFT and Semiempirical SCF-MO Package, Version 2.9, F. Neese, U. Becker, D. Bykov, D. Ganyushin, A. Hansen, R. Izsak, D. G. Liakos, C. Kollmar, S. Kossmann, D. A. Pantazis, T. Petrenko, C. Reimann, C. Riplinger, M. Roemelt, B. Sandhöfer, I. Schapiro, K. Sivalingam, B. Wezislá, MPI for Chemical Energy Conversion, Mülheim, Germany, **2012**.
- [21] A. Klamt, G. Schüürmann, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1993**, 799–805.
- [22] J. Tao, J. P. Perdew, V. N. Staroverov, G. E. Scuseria, *Phys. Rev. Lett.* **2003**, *91*, 146401.
- [23] a) J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 3865–3868; b) J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* **1997**, *78*, 1396.
- [24] Y. Zhang, W. Yang, *Phys. Rev. Lett.* **1998**, *80*, 890–890.
- [25] V. N. Staroverov, G. E. Scuseria, J. Tao, J. P. Perdew, *J. Chem. Phys.* **2003**, *119*, 12129–12137.
- [26] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652.
- [27] S. Grimme, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 3067–3077.
- [28] a) J. P. Perdew, M. Ernzerhof, K. Burke, *J. Chem. Phys.* **1996**, *105*, 9982–9985; b) C. Adamo, V. Barone, *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 6158–6170.
- [29] L. Goerigk, S. Grimme, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 6670–6688.
- [30] MOLPRO, version 2012.1, a package of ab initio programs, H. J. Werner, P. J. Knowles, G. Knizia, F. R. Manby, M. Schütz, P. Celani, T. Korona, R. Lindh, A. Mitrushenkov, G. Rauhut, K. R. Shamasundar, T. B. Adler, R. D. Amos, A. Bernhardsson, A. Berning, D. L. Cooper, M. J. O. Deegan, A. J. Dobbyn, F. Eckert, E. Goll, C. Hampel, A. Hesselmann, G. Hetzer, T. Hrenar, G. Jansen, C. Köppl, Y. Liu, S. J. McNicholas, W. Meyer, M. E. Mura, A. Nicklass, D. P. O’Neill, P. Palmieri, K. Pflüger, R. Pitzer, M. Reiher, T. Shiozaki, H. Stoll, A. J. Stone, R. Tarroni, T. Thorsteinsson, M. Wang, A. Wolf, Cardiff, **2012**, see: <http://www.molpro.net>.

Manuscript received: October 14, 2016

Accepted Article published: November 17, 2016

Final Article published: December 27, 2016

7.5 Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Moritz Förster
geboren am 9.2.1989 in Frankfurt am Main

Familienstand ledig

E-Mail foerster@chemie.uni-frankfurt.de

Schulbildung

1995–1999 Büchertalschule Maintal

1999–2008 Karl-Rehbein-Gymnasium Hanau

02.06.2008 Erlangung der allgemeinen Hochschulreife (Note = 2.2)

Studium

2008–2014 Studium der Chemie an der Goethe-Universität Frankfurt

06.02.2012 Bachelorabschluss (Note = 1.2)

28.03.2014 Masterabschluss (Note = 1.0)

2014–2018 Promotion Chemie an der Goethe-Universität Frankfurt in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Max C. Holthausen

7.6 Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich mich bisher keiner Doktorprüfung unterzogen habe. Des Weiteren erkläre ich hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel „Quantenchemische Untersuchungen zu Übergangsmetall-Verbindungen: Aktivierung kleiner Moleküle und bioanorganische Chemie von $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Komplexen“ selbständig angefertigt und mich keiner anderen Hilfsmittel als den darin angegebenen bedient habe. Insbesondere haben schriftliche Entlehnungen nicht stattgefunden, soweit sie nicht in dieser Arbeit ausdrücklich mit entsprechendem Quellenverweis angegeben sind. Ich versichere, die Grundsätze der guten wissenschaftlichen Praxis beachtet und nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Frankfurt am Main, den 24.05.2018

Moritz Förster

