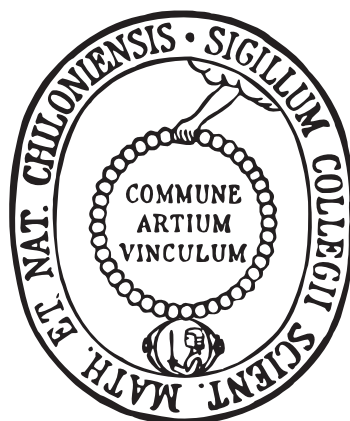


Modellsysteme für die  
Tyrosinase und die partikuläre  
Methanmonooxygenase (pMMO):  
Synthetische und spektroskopische Studien mit  
pyridin- und pyrazolbasierten Liganden

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel



vorgelegt von  
**Jessica Nadine Hamann**

Kiel, 2016



Erster Gutachter:	Prof. Dr. Felix Tucek
Zweiter Gutachter:	Prof. Dr. Wolfgang Bensch
Tag der mündlichen Prüfung:	13. Dezember 2016
Zum Druck genehmigt:	14. Dezember 2016

gez. Prof. Dr. Natascha Oppelt, Dekanin





Die vorliegende Arbeit wurde unter Betreuung von  
Prof. Dr. Felix Tuczek  
in der Zeit von  
Oktober 2012 bis Oktober 2016  
am Institut für Anorganische Chemie  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
im Rahmen des DFG-Projektes TU 58/15  
*Synthese und Reaktivität katalytischer Tyrosinase-Modelle*  
angefertigt.



*„To be a chemist is more than a profession - it`s a passion.“*

- Verfasser unbekannt-



## Kurzdarstellung

Kupferkatalysierte Sauerstoffübertragungsreaktionen spielen in der Natur in vielen enzymatischen Systemen eine entscheidende Rolle. Beispielsweise die Umwandlung von Phenolen in die entsprechenden *ortho*-Chinone ist für die Biosynthese des Polymers Melanin essentiell und wird von dem kupferhaltigen Enzym Tyrosinase katalysiert. Im Bereich der bioanorganischen Chemie liegt der Fokus auf der Entwicklung niedermolekularer Modellsysteme, die die aktiven Zentren und die Reaktivitäten von Enzymen imitieren, um so einen Einblick in die zugrundeliegenden Mechanismen der biologischen Prozesse zu erhalten. Die vorliegende Arbeit unterteilt sich in zwei Hauptbereiche und beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit der Entwicklung neuer Modellsysteme für die Reaktivitäten der kupferhaltigen Enzyme Tyrosinase und der partikulären Methanmonooxygenase (pMMO).

In dem ersten Teil werden Modellsysteme für die zweistufige Reaktivität der Tyrosinase (*ortho*-Hydroxylierung und Zweielektronenoxidation von Monophenolen zu *ortho*-Chinonen) vorgestellt. Die synthetisierten Modellsysteme stellen neue mononukleare Kupfer(I)-Komplexe auf Basis von zwei tridentaten Pyridinliganden bzw. fünf bidentaten Pyrazolliganden dar, mit denen in Gegenwart von molekularem Sauerstoff die Umwandlung von sowohl im Ligandengerüst vorkoordinierten Phenolen als auch die als externe Substrate zugesetzten Phenole zu den entsprechenden *ortho*-Chinonen induziert und untersucht wurde. Mit Hilfe diverser spektroskopischer Methoden wurden die entstehenden Oxygenierungsprodukte sowie wichtige Intermediate der zugrundeliegenden Mechanismen untersucht und charakterisiert. Die pyrazolbasierten Kupfer(I)-Komplexe stellen katalytische Modellsysteme der Tyrosinase-Aktivität dar, daher lag ein weiterer Fokus der durchgeführten Studien auf der Bestimmung der katalytischen Aktivität und der Reaktionsgeschwindigkeit der Katalyse.

In dem zweiten Teil wird die Synthese eines neuen asymmetrischen Pyrazolliganden für ein dinukleares Modellsystem für die Reaktivität der pMMO vorgestellt, der über eine anspruchsvolle 20-stufige Syntheseroute erhalten werden konnte. Der finale Ligand wies keine Reaktivität hinsichtlich der Ausbildung eines dinuklearen Kupfer(I)-Komplexes auf, jedoch ein mononuklearer Kupfer(I)-Komplex konnte erhalten werden. Daher wurde in weiteren synthetischen Studien das Ligandengerüst mit zusätzlichen Koordinationsstellen in Form von Pyridineinheiten modifiziert. Mit einem entsprechenden multidentaten Liganden konnten erste Messungen und Ergebnisse hinsichtlich der möglichen Bildung eines zweikernigen Kupfer(I)-Komplexes erhalten werden, der Potential für zukünftige pMMO-Studien liefert.



## Abstract

In nature, the copper-catalyzed oxygen activation plays an important role in many biological processes. For example, the type 3 copper enzyme tyrosinase catalyzes in a two-step process the conversion of monophenols into the corresponding *ortho*-quinones, which are important intermediates in the biosynthesis of the biopolymer melanin. To gain insights into the active sites and reactivities of copper enzymes, the bioinorganic chemistry focusses on small-molecule models and the investigation of their reaction behavior towards dioxygen and external substrates. This thesis is divided into two main topics and deals with the synthesis and characterization of model systems for the copper-containing enzymes tyrosinase and the particulate methane monooxygenase.

In the first part of this thesis, model systems for the aromatic *ortho*-hydroxylation and subsequent two-electron oxidation of the tyrosinase are discussed. Therefore, new mononuclear copper(I) complexes based on two tridentate pyridine ligands and five bidentate pyrazole ligands were synthesized to convert an appended phenol or external phenols into the corresponding *ortho*-quinones. The formed oxygenation products were investigated using different spectroscopic methods. Especially the characterization of reactive intermediates was focused. The pyrazole-based model copper(I) complexes present catalytic model systems of the tyrosinase reactivity. In this case, particular attention was put on the determination of the catalytic activity and the rate of the reaction of the catalysis.

In the second part, the synthesis of a new asymmetric pyrazole-based ligand for a binuclear model system of the particulate methane monooxygenase is presented. The challenging ligand synthesis was established over twenty steps, but the final biomimetic ligand is not able to coordinate two copper(I) ions in a binucleating mode. Instead of the binuclear copper(I) complex, a mononuclear copper(I) species was obtained. Therefore, the ligand was modified with further coordination sites by pyridine residues. With the synthesis of a new multidentate asymmetric ligand, first investigations were performed concerning the formation of a binuclear copper(I) complex. The obtained results indicate the possible formation of a binuclear species, which represents a potential asymmetric model system for the reactivity of the particulate methane monooxygenase and it should be investigated in future studies.





<b>1</b>	<b>Wissenschaftlicher Hintergrund</b>	<b>1</b>
1.1	Einleitung .....	1
1.2	Das Element Kupfer und kupferhaltige Enzyme.....	2
1.3	Typ 3-Kupferenzyme .....	13
1.3.1	Hämocyanin .....	13
1.3.2	Catechol Oxidase .....	15
1.3.3	Tyrosinase.....	17
1.3.3.1	Katalytischer Monophenolase- und Diphenolasezyklus der Tyrosinase.....	20
1.3.3.2	Biosynthese des Melanins - Melanogenese.....	22
1.3.3.3	Modellchemie der Tyrosinase .....	27
1.4	Methanmonooxygenasen.....	29
1.4.1	sMMO: Lösliche Form der Methanmonooxygenasen.....	31
1.4.1.1	Modellchemie der sMMO .....	35
1.4.2	pMMO: Membrangebundene Form der Methanmonooxygenasen .....	38
1.4.2.1	Modellchemie der pMMO.....	47
<b>2</b>	<b>Motivation und Aufgabenstellung</b>	<b>51</b>
2.1	Modellsysteme der Tyrosinase.....	51
2.1.1	Aromatische Ligandhydroxylierung.....	51
2.1.2	Katalytische Modellsysteme der Tyrosinase .....	52
2.2	Modellsysteme der pMMO .....	53
<b>3</b>	<b>Modellsysteme der Tyrosinase I</b>	<b>55</b>
3.1	Die Reaktivität des <b>L4-H</b> -Systems: Aromatische Ligandhydroxylierung.....	55
3.1.1	Einleitung.....	55
3.1.2	Synthesestrategien zur Darstellung des <b>L4-H</b> - und <b>L4-H<sup>2</sup></b> -Systems.....	60
3.1.3	UV/Vis-spektroskopische Studien des <b>L4-H</b> - und <b>L4-H<sup>2</sup></b> -Systems.....	61
3.1.3.1	Oxygenierungsreaktionen des <b>L4-H</b> -Systems .....	61
3.1.3.2	Oxidationsreaktionen des <b>L4-H<sup>2</sup></b> -Systems.....	65
3.1.3.3	Absorptionsspektren synthetischer <i>ortho</i> -Chinone und Phenazine.....	67
3.1.4	Fluoreszenzspektroskopische Studien des <b>L4-H</b> -Systems .....	70
3.1.5	NMR-spektroskopische Studien des <b>L4-H</b> - und <b>L4-H<sup>2</sup></b> -Systems .....	72
3.1.6	IR-spektroskopische Studien des <b>L4-H</b> -Systems .....	78
3.1.7	DFT-Studien des <b>L4-H</b> -Systems .....	82
3.1.8	Mechanistische Studien des <b>L4-H</b> -Systems .....	88
3.2	Fazit.....	91

<b>4</b>	<b>Modellsysteme der Tyrosinase II</b>	<b>93</b>
4.1	Die Reaktivität von Kupfer(I)-Komplexen gegenüber externen Substraten.....	93
4.1.1	Einleitung .....	93
4.2	Die Ergebnisse der <b>L<sub>hpz</sub>X</b> -Modellsysteme.....	101
4.2.1	Synthesestrategien zur Darstellung der <b>L<sub>hpz</sub>X</b> -Systeme.....	101
4.2.2	UV/Vis-spektroskopische Studien der <b>L<sub>hpz</sub>X</b> -Systeme.....	103
4.2.2.1	Katalytische Oxygenierung von 2,4-Di- <i>tert</i> -butylphenol .....	103
4.2.2.2	Stöchiometrische Oxygenierung von 2,4-Na-di- <i>tert</i> -butylphenolat .....	109
4.2.2.3	Katalytische Oxygenierung von 3- <i>tert</i> -Butylphenol.....	112
4.2.2.4	Katalytische Oxygenierung von Phenol.....	115
4.2.2.5	Tieftemperaturoxygenierungen.....	117
4.2.3	NMR-spektroskopische Studien der <b>L<sub>hpz</sub>X</b> -Systeme .....	122
4.2.3.1	2,4-Di- <i>tert</i> -butylphenol .....	122
4.2.3.2	3- <i>tert</i> -Butylphenol.....	126
4.2.3.3	Phenol.....	128
4.2.4	IR-spektroskopische Studien der <b>L<sub>hpz</sub>X</b> -Systeme .....	129
4.2.5	DFT-Studien der <b>L<sub>hpz</sub>X</b> -Systeme .....	131
4.2.6	Mechanistische Studien der <b>L<sub>hpz</sub>X</b> -Systeme .....	134
4.3	Fazit.....	136
4.4	Die Ergebnisse der symmetrischen <b>BPM</b> -Modellsysteme .....	139
4.4.1	Einleitung .....	139
4.4.2	Synthesestrategien zur Darstellung der <b>BPM</b> -Systeme .....	141
4.4.3	UV/Vis-spektroskopische Studien der <b>BPM</b> -Systeme.....	142
4.4.3.1	Katalytische Oxygenierung von 2,4-Di- <i>tert</i> -butylphenol .....	142
4.4.3.2	Stöchiometrische Oxygenierung von 2,4-Na-di- <i>tert</i> -butylphenolat .....	145
4.4.3.3	Katalytische Oxygenierung von 3- <i>tert</i> -Butylphenol.....	147
4.4.3.4	Katalytische Oxygenierung von Phenol.....	150
4.4.3.5	Katalytische Oxygenierung von <i>N</i> -Acetyl-L-tyrosinethylester.....	153
4.4.3.6	Katalytische Oxygenierung von 4-Methoxyphenol .....	157
4.4.3.7	Katalytische Oxygenierung von 4-Methylphenol.....	162
4.4.3.8	Tieftemperaturoxygenierungen.....	168
4.4.4	NMR-spektroskopische Studien der <b>BPM</b> -Systeme .....	171
4.4.4.1	2,4-Di- <i>tert</i> -butylphenol .....	171
4.4.4.2	3- <i>tert</i> -Butylphenol.....	174
4.4.4.3	Phenol.....	176
4.4.4.4	NATEE.....	177
4.4.4.5	4-Methoxyphenol .....	179
4.4.4.6	4-Methylphenol.....	181
4.4.5	Röntgenkristallographische Studien der <b>BPM</b> -Systeme .....	182
4.4.6	DFT-Studien der <b>BPM</b> -Systeme .....	183
4.4.7	Mechanistische Studien der <b>BPM</b> -Systeme .....	187

4.5	Fazit.....	189
<b>5</b>	<b>Modellsysteme der pMMO</b>	<b>193</b>
5.1	Die Synthese asymmetrischer Liganden für kupferbasierte Modellsysteme der partikulären Methanmonooxygenase .....	193
5.1.1	Einleitung.....	193
5.1.2	Synthetische Studien zur Darstellung der <b>MMO</b> -Systeme .....	197
5.1.2.1	Synthetische Studien zur Darstellung von $\beta$ -(1-Chlorbutyl-3-pyrazolyl)-Boc-L-alanin-methylester, Baustein <b>A</b> .....	198
5.1.2.2	Synthetische Studien zur Darstellung von 3-(2-( <i>N</i> -Boc)aminoethyl)-1 <i>H</i> -pyrazol, Baustein <b>B</b> .....	204
5.1.2.3	Synthetische Studien zur Verbrückung der Bausteine <b>A</b> und <b>B</b> und der Synthese des Liganden <b>MMO1</b> .....	208
5.1.2.4	Synthetische Studien zur Darstellung eines dinuklearen Kupfer-Komplexes von <b>MMO1</b> .....	215
5.1.2.5	Synthetische Studien zur Darstellung der Liganden <b>MMO2</b> und <b>MMO3</b> .....	220
5.1.2.6	Synthetische Studien zur Darstellung eines dinuklearen Kupfer(I)-Komplexes von <b>MMO3</b> .....	224
5.1.3	DFT-Studien des <b>MMO1</b> -Modellsystems.....	226
5.2	Fazit.....	227
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>229</b>
6.1	Teil I - Modellsysteme der Tyrosinase.....	229
6.1.1	Das <b>L4-H</b> -System.....	229
6.1.2	Die <b>L<sub>hpz</sub>X</b> - und <b>BPM</b> -Systeme.....	230
6.2	Teil II - Modellsysteme der pMMO .....	232
<b>7</b>	<b>Ausblick</b>	<b>235</b>
7.1	Teil I - Modellsysteme der Tyrosinase.....	235
7.2	Teil II - Modellsysteme der pMMO .....	236
<b>8</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>237</b>
8.1	Chemikalien und Probenvorbereitung.....	237
8.2	Geräte und Methoden .....	238
8.2.1	Elementaranalytik .....	238
8.2.2	NMR-Spektroskopie .....	238
8.2.3	Schwingungsspektroskopie.....	239

## Inhaltsverzeichnis

8.2.4	UV/Vis-Spektroskopie .....	239
8.2.5	Fluoreszenzspektroskopie.....	239
8.2.6	Massenspektrometrie.....	239
8.2.7	Einkristallstrukturbestimmungen .....	239
8.2.8	DFT-Rechnungen .....	240
8.3	Synthesen der Tyrosinase-Modellsysteme.....	241
8.3.1	Synthese von 2-Chlorethylamin .....	241
8.3.2	Synthese von 2-(1 <i>H</i> -Pyrazol-1-yl)ethylamin .....	242
8.3.3	Synthese von 2-(3,5-Dimethyl-1 <i>H</i> -pyrazol-1-yl)ethylamin.....	243
8.3.4	Synthese von 2-[( <i>tert</i> -Butyl)iminoethylen]pyrazol ( <b>L<sub>hpz1</sub></b> ).....	244
8.3.5	Synthese von 2-[( <i>tert</i> -Butyl)iminoethylen]-3,5-dimethylpyrazol ( <b>L<sub>hpz2</sub></b> ).....	245
8.3.6	Synthese von [Cu <sup>I</sup> <b>L<sub>hpz1</sub></b> (NCCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub> .....	246
8.3.7	Synthese von [Cu <sup>I</sup> <b>L<sub>hpz2</sub></b> (NCCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub> .....	247
8.3.8	Synthese von 1,1'-Methylenbis-1 <i>H</i> -pyrazol ( <b>BPM</b> ).....	248
8.3.9	Synthese von 1,1'-Methylenbis(3-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol) ( <b>mBPM</b> ) .....	249
8.3.10	Synthese von 1,1'-Methylenbis(3,5-dimethyl-1 <i>H</i> -pyrazol) ( <b>dmBPM</b> ) .....	250
8.3.11	Synthese von [Cu <sup>I</sup> <b>BPM</b> (NCCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub> .....	251
8.3.12	Synthese von [Cu <sup>I</sup> <b>mBPM</b> (NCCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub> .....	252
8.3.13	Synthese von [Cu <sup>I</sup> <b>dmBPM</b> (NCCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub> .....	253
8.3.14	Synthese von Bis(2-picolyl)amin .....	254
8.3.15	Synthese von <i>N</i> -(3-Hydroxyphenyl)methyl-bis-(2-picolyl)amin ( <b>L4-H</b> ) .....	255
8.3.16	Synthese von <i>N</i> -(2,3-Dihydroxyphenyl)methyl-bis-(2-picolyl)amin ( <b>L4-H<sup>2</sup></b> ) .....	256
8.3.17	Synthese von Bis(2-picolyl)benzylamin ( <b>L<sup>H</sup></b> ) .....	257
8.3.18	Synthese von [Cu <sup>I</sup> <b>L4-H</b> ]PF <sub>6</sub> .....	258
8.3.19	Synthese von [Cu <sup>I</sup> <b>L4-H<sup>2</sup></b> ]PF <sub>6</sub> .....	259
8.3.20	Synthese von [Cu <sup>I</sup> <b>L<sup>H</sup></b> (NCCH <sub>3</sub> )]PF <sub>6</sub> .....	260
8.3.21	Synthese von 3,5-Di- <i>tert</i> -butyl- <i>ortho</i> -chinon.....	261
8.3.22	Synthese des Phenazinderivates von 3,5-Di- <i>tert</i> -butyl- <i>ortho</i> -chinon .....	262
8.3.23	Synthese des Phenazinderivates von Cu <b>L4</b> Chinon .....	263
8.3.24	Synthese des Cu <sup>I</sup> Catecholderivates von Cu <b>L4</b> Chinon .....	264
8.4	Synthesen der pMMO-Modellsysteme .....	265
8.4.1	Synthese von 1 <i>H</i> -Pyrazol-3-carbonsäure-Hydrochlorid .....	265
8.4.2	Synthese von 1 <i>H</i> -Pyrazol-3-carbonsäuremethylester.....	266
8.4.3	Synthese von 1 <i>H</i> -Pyrazol-3-methanol.....	267
8.4.4	Synthese von 3-Chlormethyl-1 <i>H</i> -pyrazol-Hydrochlorid.....	268
8.4.5	Synthese von β-(1 <i>H</i> -Pyrazol-3-yl)-L-alanin-Dihydrochlorid.....	269
8.4.6	Synthese von β-(1 <i>H</i> -Pyrazol-3-yl)-L-alanin-methylester-Dihydrochlorid.....	271
8.4.7	Synthese von β-(1 <i>H</i> - <i>N</i> -Boc-3-Pyrazolyl)-Boc-L-alanin-methylester.....	272
8.4.8	Synthese von β-(1 <i>H</i> -3-Pyrazolyl)-Boc-L-alanin-methylester.....	274
8.4.9	Synthese von β-(1-Chlorbutyl-3-pyrazolyl)-Boc-L-alanin-methylester ( <b>A</b> ).....	275
8.4.10	Synthese von 1 <i>H</i> -Pyrazol-3-acetohydrazid .....	277
8.4.11	Synthese von 1 <i>H</i> -Pyrazol-3-acetylsäure-Dihydrochlorid.....	278

## Inhaltsverzeichnis

---

8.4.12	Synthese von 1 <i>H</i> -Pyrazol-3-acetylsäuremethylester .....	279
8.4.13	Synthese von 2-(1 <i>H</i> -Pyrazol-3-yl)acetamid .....	280
8.4.14	Synthese von 3-(2-Aminoethyl)-1 <i>H</i> -pyrazol .....	281
8.4.15	Synthese von 2-(1 <i>H</i> -Pyrazol-3-yl)ethanol .....	284
8.4.16	Synthese von 3-(2-Chlorethyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-Hydrochlorid .....	285
8.4.17	Synthese von 3- $\beta$ -Phthalimidoethyl-1 <i>H</i> -pyrazol .....	286
8.4.18	Synthese von 3-(2-Aminoethyl)-1 <i>H</i> -Pyrazol .....	287
8.4.19	Synthese von 3-(2-( <i>N</i> -Boc)aminoethyl)-1 <i>H</i> - <i>N</i> -Boc-pyrazol .....	288
8.4.20	Synthese von 3-(2-( <i>N</i> -Boc)aminoethyl)-1 <i>H</i> -pyrazol ( <b>B</b> ) .....	290
8.4.21	Synthese von (1-Chlorbutyl-3-pyrazolyl)- <i>N</i> -Boc-aminoethan .....	291
8.4.22	Synthese von 2-(1-(4-Chlorbutyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)ethylamin-Hydrochlorid .....	292
8.4.23	Synthese von 2-(1-(4-Chlorbutyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)- <i>N</i> -(2-pyridylmethyl)- ethylamin .....	293
8.4.24	Synthese von 2-((Boc)amino)-3-(1-(4-(3-(2-((Boc)amino)ethyl)-1 <i>H</i> -pyrazolyl)-butyl)- 1 <i>H</i> -pyrazolyl)propansäuremethylester (Boc- <b>MMO1</b> ) .....	295
8.4.25	Synthese von 2-((Boc)amino)-3-(1-(4-(3-(2-((pyridylmethyl)amino)ethyl)-1 <i>H</i> - pyrazolyl)-butyl)-1 <i>H</i> -pyrazolyl)propansäuremethylester (Boc- <b>MMO2</b> ) .....	298
8.4.26	Synthese von 2-(Amino)-3-(1-(4-(3-(2-(amino)ethyl)-1 <i>H</i> -pyrazolyl)-butyl)-1 <i>H</i> - pyrazolyl)propansäuremethylester ( <b>MMO1</b> ) .....	299
8.4.27	Synthese von 2-((Pyridylmethyl)amino)-3-(1-(4-(3-(2-((pyridylmethyl)amino)ethyl)- 1 <i>H</i> -pyrazol-1-yl)butyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)propansäuremethylester ( <b>MMO3</b> ) .....	301
8.4.28	Synthese von [Cu <sup>I</sup> <sub>2</sub> <b>MMO1</b> (NCCH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ]PF <sub>6</sub> .....	302
8.4.29	Synthese von [Cu <sup>I</sup> <b>MMO1</b> ]PF <sub>6</sub> .....	303
8.4.30	Synthese von [Cu <sup>II</sup> <sub>2</sub> Boc- <b>MMO1</b> (ClO <sub>4</sub> ) <sub>4</sub> ] .....	304
8.4.31	Synthese von [Cu <sup>II</sup> <sub>2</sub> <b>MMO1</b> (ClO <sub>4</sub> ) <sub>4</sub> ] .....	305
8.4.32	Synthese von [Cu <sup>I</sup> <sub>2</sub> <b>MMO3</b> ]PF <sub>6</sub> .....	306
<b>Literaturverzeichnis</b> .....		<b>307</b>
<b>Anhang A</b> .....		<b>315</b>
A.1	Kristallographischer Anhang .....	315
<b>Anhang B</b> .....		<b>327</b>
B.1	Publikationen .....	327
B.2	Konferenzbeiträge .....	328
B.3	Lebenslauf .....	329









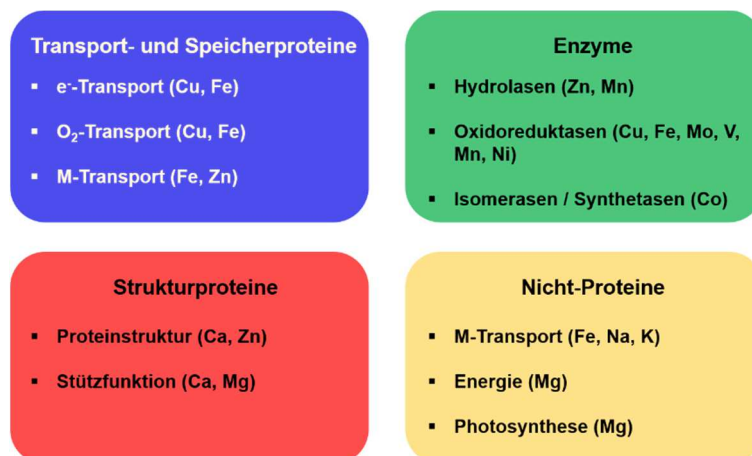
# 1 Wissenschaftlicher Hintergrund

## 1.1 Einleitung

Der Forschungsbereich der bioanorganischen Chemie stellt innerhalb der komplexen und facettenreichen Chemie einen interdisziplinären Schwerpunkt der gegenwärtigen Forschung dar. Im Fokus der bioanorganischen Chemie steht die Untersuchung und Aufklärung enzymatischer Systeme im Hinblick auf das Struktur-Wirkungs-Prinzip sowie der mechanistischen Details der aktiven Zentren von Metalloproteinen. Das aktive Zentrum der Metalloproteine stellt den für die Katalyse essentiellen Bereich dar, an dem die entsprechenden Reaktionen erfolgen.<sup>[1,2]</sup>

Metalloproteinen kommt im Bereich der Biokatalyse eine besondere Funktion zu, da sie in Abhängigkeit des zentralen Metallatoms verschiedenste biochemische Prozesse katalysieren. Das entsprechende Metallatom in den biologischen Makromolekülen ist verantwortlich für die katalysierte Reaktion, sodass eine Substitution des Metallzentrums mit einem Verlust der Reaktivität einhergeht.<sup>[3]</sup> Zahlreiche Metalloproteine enthalten als sogenannte Co-Faktoren u. a. Kupfer-, Eisen- oder Manganionen, die spezifische Reaktionen katalysieren.<sup>[4]</sup>

Die Abbildung 1.1.1 zeigt eine Übersicht verschiedener Metalloproteinklassen, die gemäß ihrer Funktion eingeteilt sind. Zu den wichtigsten und bekanntesten Metalloproteinen zählt das lebenswichtige Hämoglobin (roter Blutfarbstoff), welches als Transportprotein für den Sauerstofftransport im Blut verantwortlich ist. Das aktive Zentrum des Hämoglobins ist in der sauerstofffreien *deoxy*-Form aus einem Eisen(II)-Porphyrinkomplex (Häm-Umgebung) aufgebaut.<sup>[2]</sup>



**Abbildung 1.1.1.** Übersicht der verschiedenen Biomoleküle, die Metallatome im aktiven Zentrum enthalten; Einteilung nach Aufbau und Funktion.<sup>[2]</sup>

Mit der Untersuchung entsprechender Metalloenzyme sollen neue Erkenntnisse über die natürlichen Systeme gewonnen werden. Mit Hilfe dieser gewonnenen Erkenntnisse können die Funktionen und Reaktivitäten der enzymatischen Systeme auf neue Anwendungen übertragen und genutzt werden. Speziell im medizinischen Bereich, beispielsweise im Rahmen von Therapien schwerwiegender Erkrankungen, spielt die Aufklärung von Enzymmechanismen eine übergeordnete Rolle.<sup>[1-3]</sup> Darüber hinaus sind die Forschungsvorhaben im Bereich der bioanorganischen Chemie auch im Hinblick auf ressourcenschonende Anwendungen von großem Interesse. So können beispielsweise kostengünstige und umweltfreundliche Katalysatoren jeglicher Anwendungen entwickelt werden.

Das Forschungsgebiet der biomimetischen Sauerstoffaktivierung beschäftigt sich mit der Modellierung der aktiven Zentren von Oxidasen und Oxygenasen. Diese Enzymklassen sind verantwortlich für die Übertragungsreaktionen eines oder mehrerer Sauerstoffatome auf ein entsprechendes Substrat. Zur Modellierung der Sauerstoffaktivierungsreaktionen werden die aktiven Zentren der relevanten Enzyme mit niedermolekularen Komplexen abgebildet und ihre Reaktivitäten untersucht. Bei der Entwicklung von Modellsystemen spielen sowohl die Eigenschaften des Metallatoms als auch die der koordinierenden Liganden eine tragende Rolle. In Abhängigkeit der sterischen und elektronischen Eigenschaften des Ligandengerüsts können so die Reaktionen gesteuert werden.<sup>[2,5]</sup>

### 1.2 Das Element Kupfer und kupferhaltige Enzyme

Das Element Kupfer (Cu, lat. *cuprum*), im Periodensystem der Elemente in der 11. Gruppe (Kupfergruppe) zu finden, wird den Übergangsmetallen zugeordnet.<sup>[6]</sup> In derselben Gruppe angeordnet wie die Edelmetalle Silber und Gold gehört das Halbmetall Kupfer somit zu den Münzmetallen. Kupfer kommt in der Natur äußerst selten in gediegener Form vor, dahingegen ist es häufig in Form von Kupfererzen vorzufinden, wobei die Oxidationsstufe +II in Form von Oxiden oder Sulfaten die stabilste Oxidationsstufe des Kupfers darstellt.<sup>[6,7]</sup>

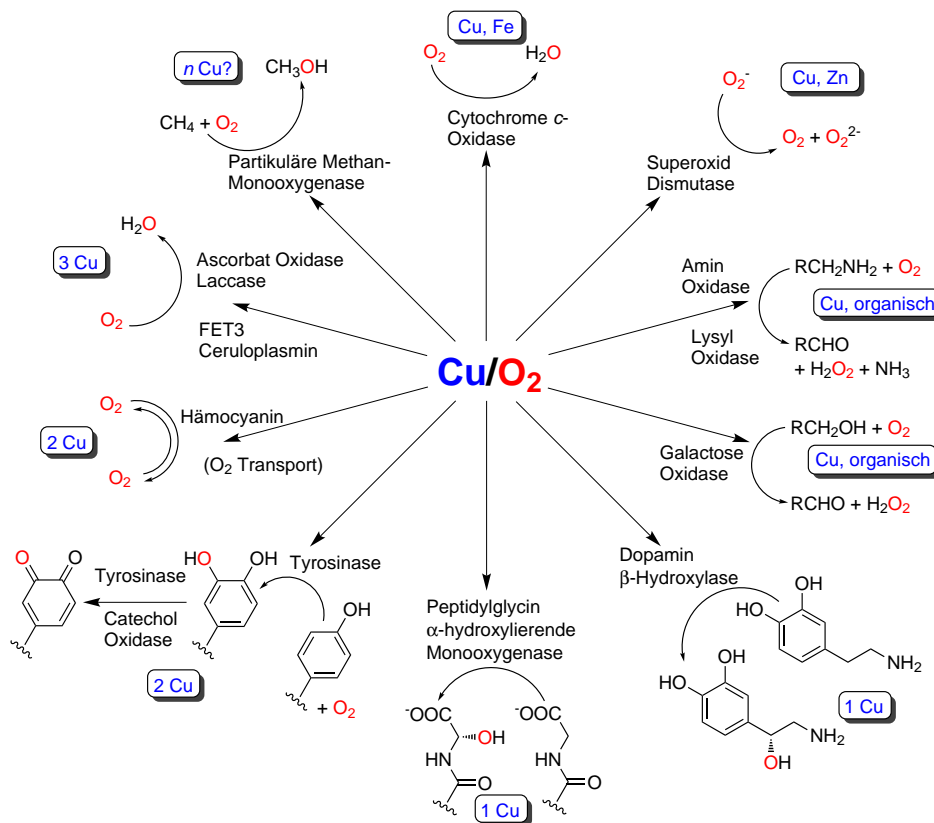
Nach Eisen und Zink ist Kupfer das dritthäufigste Übergangsmetall in Organismen und stellt somit ein essentielles Element für alle Lebewesen dar. Speziell bei Vorliegen in den Oxidationszuständen +I und +II weist das Element Kupfer besondere Eigenschaften auf. Diese Eigenschaften in Abhängigkeit der Oxidationsstufe spielen bezüglich elektronenübertragender Enzymreaktionen eine übergeordnete Rolle.

Im menschlichen Organismus ist das Vorkommen von Kupfer sehr gering und wird mit einem Vorkommen von ~150 mg im menschlichen Körper als Spurenelement klassifiziert.<sup>[2]</sup> Dennoch ist das Kupfer und seine Ionen für essentielle Reaktionen im Körper verantwortlich und ihm kommt eine entsprechende Bedeutung zu. Der letzte Schritt der Atmungskette, in dem molekularer Sauerstoff zu Wasser reduziert wird, wird durch das Enzym Cytochrom *c*-Oxidase katalysiert. Das aktive Zentrum der Cytochrom *c*-Oxidase ist aus drei Kupfer- und zwei Eisen-Ionen aufgebaut, die für die elementare Reaktion der Sauerstoffreduktion maßgeblich verantwortlich sind.<sup>[2]</sup>

Trotz seines geringen Vorkommens als Spurenelement kann ein Kupfermangel oder ein -überschuss jedoch auch eine schädliche bzw. tödliche Wirkung für den menschlichen Körper aufweisen. Ein Beispiel für eine negative Auswirkung einer erhöhten Kupferkonzentration ist die Krankheit Morbus Wilson. Infolge mehrerer Genmutationen ist die Kupferausscheidung über die Galle gestört, sodass sich das Kupfer in den Organen und dem zentralen Nervensystem anlagert. Mittels entsprechender Medikamente, die eine Aufnahme des Kupfers verhindern bzw. die Kupferkonzentration senken, ist die autosomal-rezessiv vererbte Krankheit gut zu behandeln. Eine nicht therapierte Erkrankung an Morbus Wilson verläuft innerhalb kurzer Zeit infolge eines Leberversagens tödlich. Ein weiteres Beispiel für eine Erkrankung durch eine zu hohe Kupferkonzentration ist das Menkes-Syndrom. Bei dieser X-chromosomal-rezessiv vererbten Krankheit ist der intrazelluläre Kupfertransport dahingehend gestört, dass entsprechende kupferhaltige Enzyme, wie beispielsweise in der Atmungskette die Cytochrom *c*-Oxidase, nur eine eingeschränkte Aktivität aufweisen.<sup>[2,8]</sup>

Das Element Kupfer ist in zahlreichen Metalloproteinen ein wichtiger Bestandteil. Als prosthetische Gruppe ermöglicht das Metall in der entsprechenden Oxidationsstufe und mit der entsprechenden Koordinationsgeometrie so die Funktion als Enzyme. Als Beispiel für entsprechende Reaktionen sind die durch die Oxidasen und Oxygenasen katalysierten Sauerstoffübertragungsreaktionen zu nennen. In den aktiven Zentren der Enzymklassen Oxidasen und Oxygenasen (je nach ihrer Funktion klassifiziert in Monooxygenasen und Dioxygenasen) treten am häufigsten Kupfer-Ionen als Zentralatom auf. Ein Grund dafür ist der sehr leicht ablaufende Wechsel zwischen den Oxidationsstufen +I und +II, sodass kupferhaltige Zentren hervorragende Katalysatoren für entsprechende Redoxreaktionen darstellen.<sup>[2,9]</sup> Im Gegensatz zum Eisen kommt Kupfer allerdings nicht in einer Häm-koodinierten Umgebung vor. Als Liganden fungieren Aminosäuren, insbesondere die Stickstoff-Donoratome des Histidins binden sowohl in der Oxidationsstufe +I als auch +II das Kupferzentralatom ausreichend fest.<sup>[2]</sup>

Neben der zuvor erwähnten Cytochrom *c*-Oxidase stellt die Kupfer-Zink-Superoxid-Dismutase ebenfalls einen wichtigen Vertreter der kupferhaltigen Enzyme dar.<sup>[2]</sup> Dieses Enzym ist für die Disproportionierung von Superoxid ( $O_2^-$ ) zu Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ) und Sauerstoff ( $O_2$ ) in aeroben Lebewesen verantwortlich, da das Superoxid als reaktive Sauerstoffspezies eine schädliche Wirkung hat. Dem Metall Kupfer kommen in den aktiven Zentren der Enzyme, speziell im Bereich der Kupfer-Sauerstoff-Chemie, diversifizierte Funktionen zu. Eine Übersicht der unterschiedlichsten Reaktionen und Reaktivitäten ist in der Abbildung 1.2.1 nach Stack *et al.* zusammengefasst.<sup>[10]</sup>



**Abbildung 1.2.1.** Zusammenstellung der unterschiedlichen kupferhaltigen Metalloproteine und ihre Reaktivität im Bereich der Sauerstoffaktivierung nach Stack *et al.*<sup>[10]</sup>

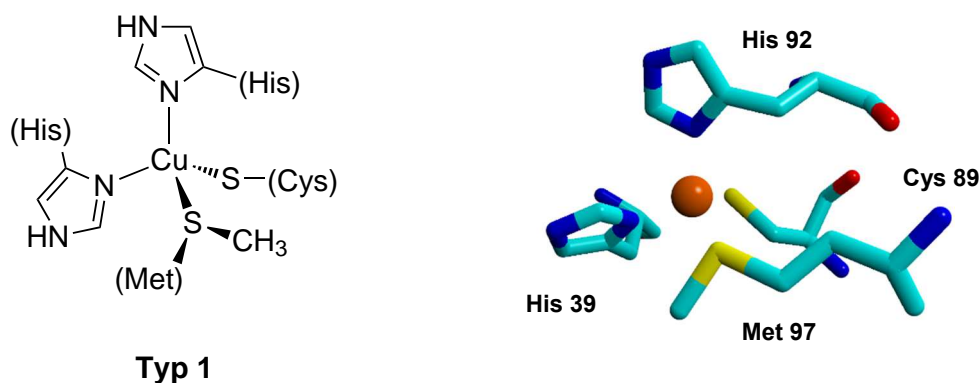
Als Zentralatom in zahlreichen Metalloproteinen kommen dem Kupfer wichtige Funktionen, beispielsweise im menschlichen Körper, zu. Die Reaktivität des jeweiligen Kupferproteins ist dabei beeinflusst durch die unterschiedlichen Koordinationsgeometrien der Kupferzentren sowie durch die Eigenschaften der als Liganden koordinierenden Aminosäuren.<sup>[8]</sup> Die aktiven Zentren der kupferhaltigen Enzyme werden hinsichtlich ihres strukturellen Aufbaus in der oxidierten Form ( $d^9$ -System,  $Cu^{II}$ ) sowie ihrer Eigenschaften im Hinblick auf spektroskopische Studien charakterisiert. Nach den Erkenntnissen der entsprechenden Forschung werden die aktiven Zentren somit in sieben verschiedene Typen klassifiziert.<sup>[2,8,11-14]</sup>

### ➤ Typ 1-Zentren

Die Typ 1-Kupferzentren sind einkernige Kupferzentren, in denen das Kupfer-Zentralatom von den Proteinseitenketten der Aminosäureliganden Histidin, Methionin und Cystein verzerrt tetraedrisch koordiniert wird. Den Typ 1-Zentren wird auch der Name *blaue Kupferproteine* zugeschrieben, da sie aufgrund ihrer intensiven Blaufärbung eine intensive Absorptionsbande im UV/Vis-Spektrum bei 600 nm hervorrufen. Die intensive Blaufärbung basiert auf einem starken Ligand to Metal Charge Transfer-Übergang (LMCT) des Schwefelatoms eines Thiolat-Liganden (deprotoniertes Cystein) zum Kupfer(II)-Atom.<sup>[15]</sup> Diese Reaktion wird durch die stark verzerrte Koordinationsgeometrie des Stickstoff-Schwefel-Donorsets begünstigt. Die Typ 1-Kupferzentren katalysieren Elektronentransportreaktionen wie beispielsweise im Plastocyanin oder Azurin.<sup>[8,16-18]</sup>

Das Plastocyanin spielt eine wichtige Rolle bei der Elektronenübertragung innerhalb der Photosynthese (Photosystem I). Die im Photosystem II durch die Oxidation von Wasser freigegebenen Elektronen werden durch Plastocyanin zum Photosystem I transportiert. Die Elektronen reduzieren dort anschließend  $\text{NAD}^+$  zu NADH (Nicotinamidadeninindinukleotid, oxidierte und reduzierte Form). Das Kupfer-Ion fungiert als prosthetische Gruppe, das im Verlauf der Redoxreaktionen durch die Aufnahme eines Elektrons zwischen den Oxidationsstufen +I und +II wechselt.<sup>[19]</sup> Das Azurin fungiert als bakterielles Kupferprotein innerhalb der Atmungskette ebenfalls als Elektronentransportprotein. Im Vergleich zum vierfachkoordinierten Plastocyanin (3+1 Koordination) enthält es einen weiteren fünften Liganden (3+1+1 Koordination) in Form des Sauerstoffatoms einer Amidgruppe.

Die Abbildung 1.2.2 zeigt das Typ 1-Kupferzentrum des Plastocyanins.

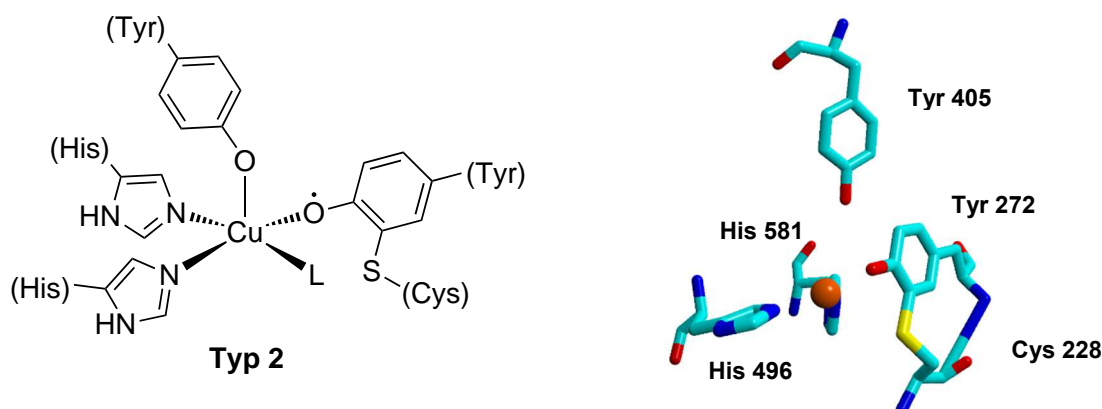


**Abbildung 1.2.2.** Struktur des Typ 1-Kupferzentrums im aktiven Zentrum des Plastocyanins nach Crowley *et al.*; Cu = orange, S = gelb, O = rot, N = blau, C = türkis.<sup>[20,21]</sup>

➤ Typ 2-Zentren

Die Typ 2-Kupferzentren weisen wie die zuvor erwähnten Typ 1-Zentren ebenfalls ein mononukleares Kupfer(II)-Zentrum auf. Ihnen kommt der Name der *normalen* (nichtblauen) Kupferproteine zu, da sie in ihrer oxidierten Form lediglich eine schwache Blaufärbung aufweisen.<sup>[22]</sup> Die schwache Färbung der Typ 2-Kupferzentren beruht auf dem Auftreten Laporte-verbotener d-d-Übergänge anstelle von LMCT-Übergängen.<sup>[2]</sup>

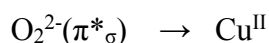
Das Kupfer-Zentralatom wird von den Aminosäureliganden bevorzugt in einer quadratisch-planaren oder tetragonal-pyramidalen Geometrie koordiniert. Die koordinierenden Aminosäuren sind dabei Methionin, Histidin, Tyrosin und Cystein. Die Typ 2-Kupferzentren treten in Oxidasen (z. B. die Galactose Oxidase) sowie in Oxygenasen (z. B. die Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase) auf. Oxidasen und Oxygenasen katalysieren verschiedene Reaktionen, beispielsweise die Sauerstoffaktivierung (Reduktion des Sauerstoffs in einer Zweielektronen-Übertragung zu Wasserstoffperoxid) oder den Elektronentransfer. Die Funktion der Kupferzentren basiert auf der Redoxaktivität des Kupfer-Ions, sodass in der aktiven Form des Enzyms stets eine freie Koordinationsstelle (L) für die Bindung von Sauerstoff zur Verfügung steht. Die Galactose Oxidase katalysiert die Oxidation von primären Alkoholen zu den korrespondierenden Aldehyden. In der Galactose Oxidase wird bei neutralem pH-Wert das Kupfer-Ion quadratisch-pyramidal koordiniert, wobei ein Tyrosinligand apikal koordiniert ist. In äquatorialer Ebene werden zwei Histidinreste neben einem modifizierten Tyrosinrest gebunden. Die zusätzliche Koordinationsstelle L in der Ebene, ist durch ein Wassermolekül bzw. in der aktiven Form des Enzyms durch das Sauerstoffatom des Galactosesubstrats besetzt.<sup>[23]</sup> Die Abbildung 1.2.3 zeigt das aktive Zentrum der Galactose Oxidase.



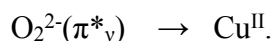
**Abbildung 1.2.3.** Struktur des Typ 2-Kupferzentrums im aktiven Zentrum der Galactose Oxidase nach Turner *et al.*; Cu = orange, S = gelb, O = rot, N = blau, C = türkis.<sup>[20,24]</sup>

➤ **Typ 3-Zentren**

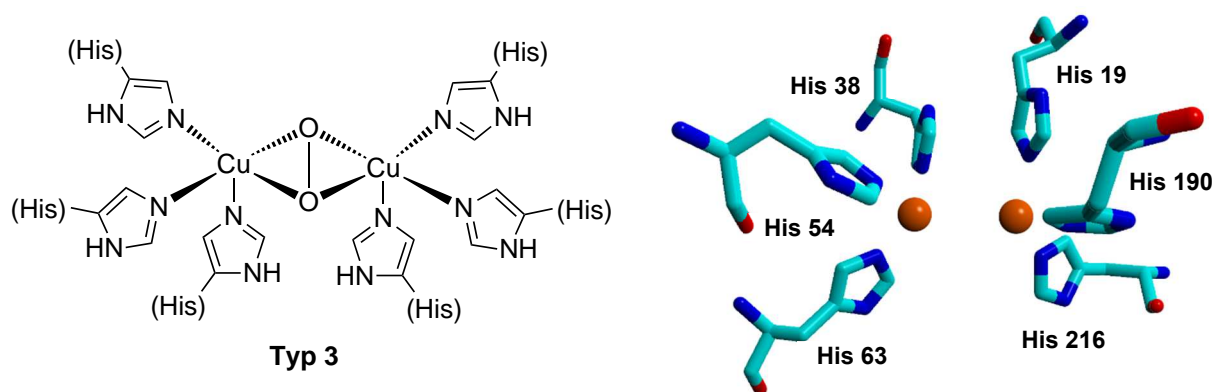
Im Vergleich zu den Typ 1- und Typ 2-Zentren sind die Typ 3-Kupferzentren dinuklear aus zwei Kupfer-Ionen aufgebaut. In der sauerstoffverbrückenden *oxy*-Form liegen die Kupfer(II)-Ionen peroxoverbrückt in einer  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Geometrie vor. Im oxidierten Zustand besitzen die Kupfer(II)-Ionen eine  $d^9$ -Konfiguration und sind antiferromagnetisch gekoppelt, wodurch die side-on Verbrückung über die Sauerstoffatome hervorgerufen wird. In der nicht-oxygenierten *deoxy*-Form ist jedes Kupfer(I)-Ion trigonal-planar von jeweils drei Histidinen koordiniert.<sup>[25]</sup> Die  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Geometrie der Kupfer(II)-Sauerstoff-Brücke ruft im UV/Vis-Absorptionsspektrum aufgrund von LMCT-Übergängen charakteristische Absorptionsbanden im Bereich von Wellenlängen um 350 nm ( $\epsilon = 18000 - 25000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) und 550 nm ( $\epsilon = 1000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) hervor.<sup>[10,11,13]</sup> Folglich weisen die Typ 3-Kupferzentren in der Form des Peroxointermediates eine violett-blaue Färbung auf. Die folgenden Übergänge sind für diese Färbung verantwortlich:



und



In der Klasse der Typ 3-Kupferzentren sind drei wichtige Vertreter zu nennen: das Hämocyanin (Hc), die Catechol Oxidase (CO) und die Tyrosinase (Ty). Alle drei Enzyme katalysieren unterschiedliche Reaktionen, dennoch weisen sie ein vergleichbares aktives Zentrum auf.<sup>[26-28]</sup> Die Funktion des Hämocyanins ist der Sauerstofftransport in Mollusken und Arthropoden, wohingegen die Catechol Oxidase und die Tyrosinase für die Aktivierung von Sauerstoff verantwortlich sind. Auf die Eigenschaften der drei Typ 3-Kupferzentren wird in Abschnitt 1.3 detaillierter eingegangen. Die folgende Abbildung 1.2.4 zeigt das aktive Zentrum der Tyrosinase in der *oxy*-Form.



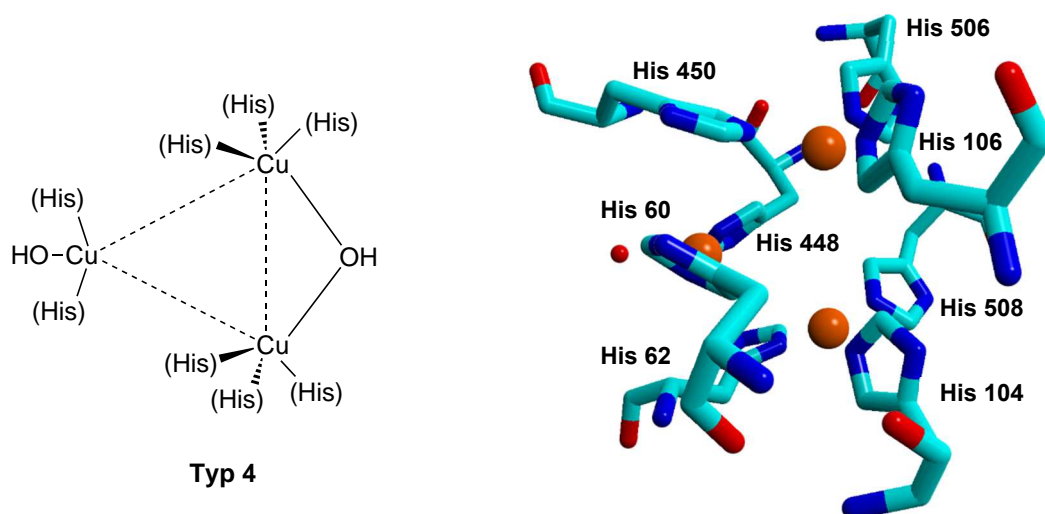
**Abbildung 1.2.4.** Struktur des Typ 3-Kupferzentrums im aktiven Zentrum der Tyrosinase (*oxy*-Form links; *deoxy*-Form rechts) nach Matoba *et al.*; Cu = orange, O = rot, N = blau, C = türkis.<sup>[20,29]</sup>

➤ Typ 4-Zentren

Während die Typ 1-, Typ 2- und Typ 3-Kupferzentren die häufigsten Vertreter der kupferhaltigen Enzyme sind, gibt es noch weitere Klassen an Kupfer-Zentren, die jedoch seltener vorkommen.

Das Beispiel der Typ 4-Kupferzentren zeigt, dass es sich bei den seltener vorkommenden Kupferzentren häufig um bimetallische Mischzentren handelt. Die Typ 4-Zentren sind allgemein aus je einem Typ 1-, einem Typ 2- und einem Typ 3-Zentrum aufgebaut und stellen somit trinukleare Kupferzentren dar. Die Kupfer-Ionen des Typ 2- und des Typ 3-Zentrums spannen in ihrer koordinierenden Geometrie ein Dreieck auf. Darüber hinaus enthalten die Typ 4-Zentren noch ein zusätzliches Typ 1-Zentrum der blauen Kupferproteine. Über einen Elektronen-Transportweg zwischen einer Cystein- und Histidin-Einheit ist das aufgespannte Dreieck der Kupfer-Ionen mit dem Typ 1-Kupferzentrum verknüpft. Zwei wichtige Vertreter dieser gemischten Kupferzentren sind das Caeruloplasmin und die Ascorbat-Oxidase. Beide kupferhaltigen Proteine katalysieren eine Reihe organischer Oxidationsreaktionen. So fungiert die Ascorbat-Oxidase beispielsweise bei der Oxidation der Ascorbinsäure (Vitamin C) zur Dehydroascorbinsäure (DHA). Das Caeruloplasmin fungiert als sogenannter Kupferspeicher, der überwiegend im Gehirn und in der Leber gebildet wird. Weiterhin bewirkt es im Eisenstoffwechsel den Transport von angesammeltem Eisen aus den Zellen.<sup>[2,14]</sup>

Die folgende Abbildung 1.2.5 zeigt das Typ 4-Kupfermotiv im aktiven Zentrum der Ascorbat-Oxidase.



**Abbildung 1.2.5.** Struktur des Typ 4-Kupferzentrums im aktiven Zentrum der Ascorbat-Oxidase nach Huber *et al.*; Cu = orange, O = rot, N = blau, C = türkis.<sup>[20,30]</sup>

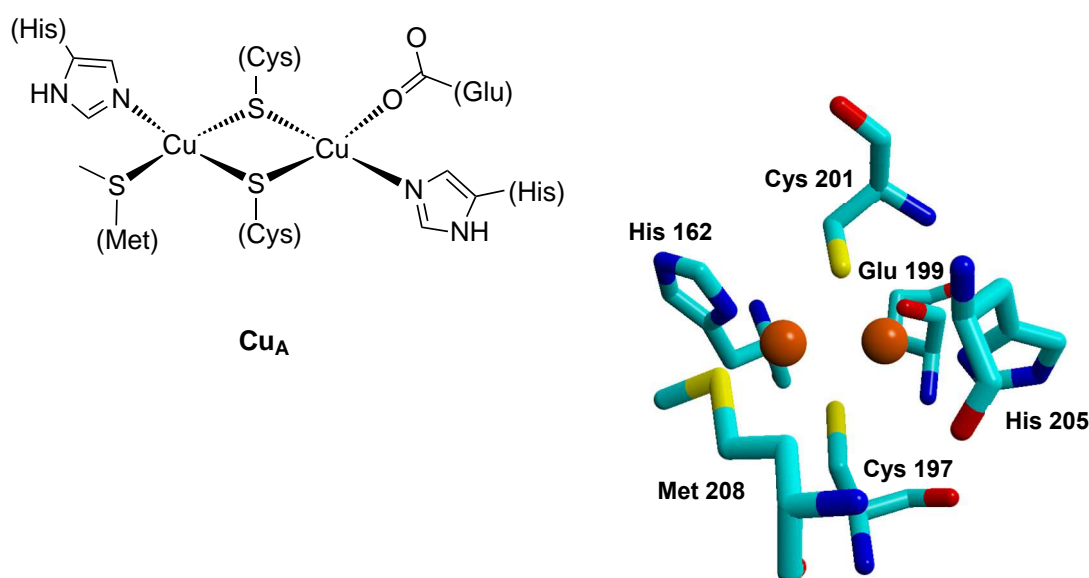


➤ Cu<sub>A</sub>-Zentren

Die Cu<sub>A</sub>-Zentren stellen gemischt-valente Kupferzentren dar. In ihrer oxidierten Form tragen die Kupfer-Ionen die formale Oxidationsstufe +1.5 und die Zentren weisen eine intensive purpurne Färbung auf. Charakteristisch für die Cu<sub>A</sub>-Kupferzentren ist der dinukleare Aufbau aus zwei Kupfer-Ionen, die über die Thiolatreste von zwei Cystein-Einheiten verbrückt sind. Als weitere Liganden wird jedes Kupfer-Ion von dem Stickstoffatom eines Histidinrestes koordiniert sowie ein Kupfer-Ion von einem zusätzlichen Methioninrest und das zweite Ion von einem Glutaminsäurerest.<sup>[31]</sup> Ein weiteres charakteristisches Merkmal dieser Kupferzentren ist das 7-Linien-Signal im Elektronenspinresonanz-Spektrum (EPR, *electron paramagnetic resonance*).<sup>[32-34]</sup>

Die Cu<sub>A</sub>-Zentren katalysieren weitreichende Elektronentransferprozesse. So ist die bimetallische Cytochrom *c*-Oxidase (aufgebaut aus einem Cu<sub>A</sub>- und einem Cu<sub>B</sub>-Zentrum) beispielsweise an der mitochondrialen Atmungskette maßgeblich beteiligt. Sie katalysiert mittels der Elektronen des Cytochrom *c* die Reduktion von Sauerstoff zu Wasser sowie den Transport von Protonen über eine biologische Membran.<sup>[35]</sup>

Ein weiteres Beispiel dieser Kupferzentren ist die Distickstoffmonoxid-Reduktase, deren Funktion die Katalyse der Reduktion des Distickstoffmonoxids (N<sub>2</sub>O) zu molekularem Stickstoff (N<sub>2</sub>) darstellt.<sup>[14]</sup> In der folgenden Abbildung 1.2.6 ist das aktive Zentrum der Distickstoffmonoxid-Reduktase veranschaulicht.<sup>[36]</sup>



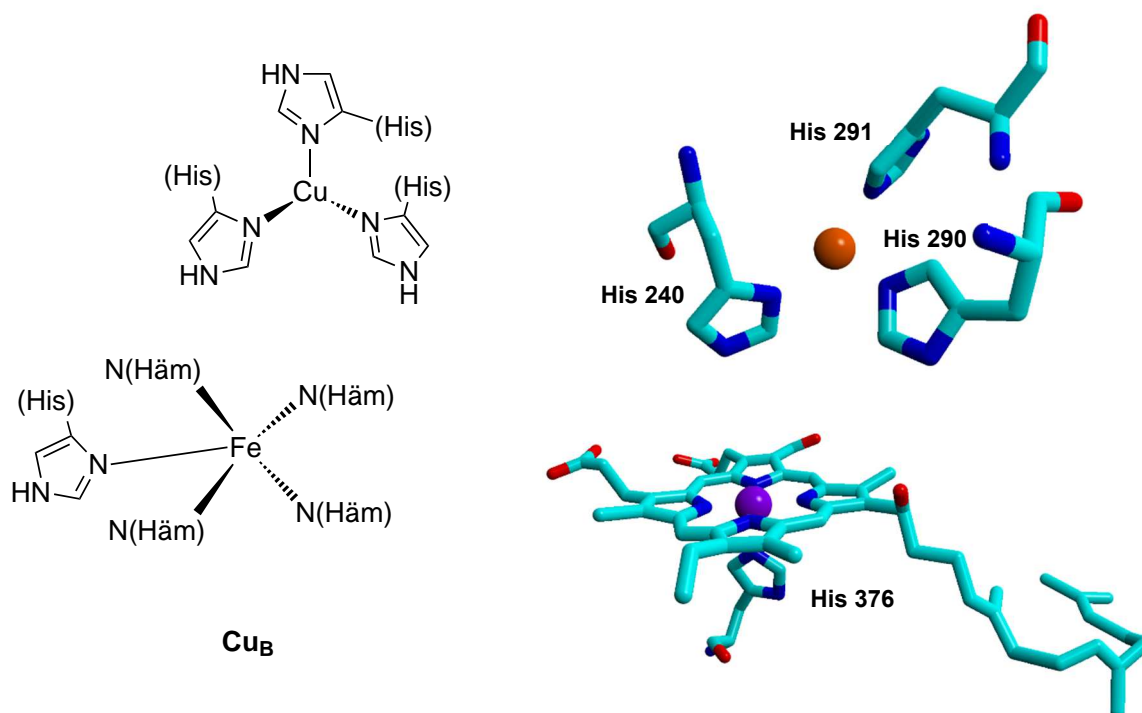
**Abbildung 1.2.6.** Struktur des Cu<sub>A</sub>-Zentrums im aktiven Zentrum der Distickstoffmonoxid-Reduktase nach Cambillau *et al.*; Cu = orange, O = rot, N = blau, S = gelb, C = türkis.<sup>[20,36]</sup>

➤ Cu<sub>B</sub>-Zentrum

Im Gegensatz zu den zuvor erwähnten Cu<sub>A</sub>-Zentren, stellt das Cu<sub>B</sub>-Zentrum ein sogenanntes gekoppeltes Eisen-Kupfer-Zentrum dar, da es ein zusätzliches Häm-kordiniertes Eisenzentrum enthält. Der Aufbau dieses Zentrums gestaltet sich in Form eines mononuklearen Kupferzentrums, das in einer trigonal-pyramidalen Geometrie von drei Histidinen koordiniert ist.<sup>[32,33]</sup> Darüber hinaus enthält dieses Kupferzentrum eine zusätzliche vierte, freie Koordinationsstelle. Im Falle der bimetallischen Cytochrom *c*-Oxidase ist die freie Koordinationsstelle auf das Häm-Eisenzentrum gerichtet. Die beiden Metallionen koppeln im oxidierten Zustand (Fe<sup>III</sup> und Cu<sup>II</sup>) stark antiferromagnetisch miteinander und sind somit EPR-inaktiv.<sup>[2]</sup> Die Cytochrom *c*-Oxidase stellt ein essentielles Enzym in der Atmungskette dar, da es für den letzten oxidativen Phosphorylierungsschritt verantwortlich ist.<sup>[2]</sup> Das Cu<sub>B</sub>-Zentrum der Cytochrom *c*-Oxidase katalysiert die Vierelektronen-Reduktion des molekularen Sauerstoffs zu Wasser gemäß der folgenden Gleichung:



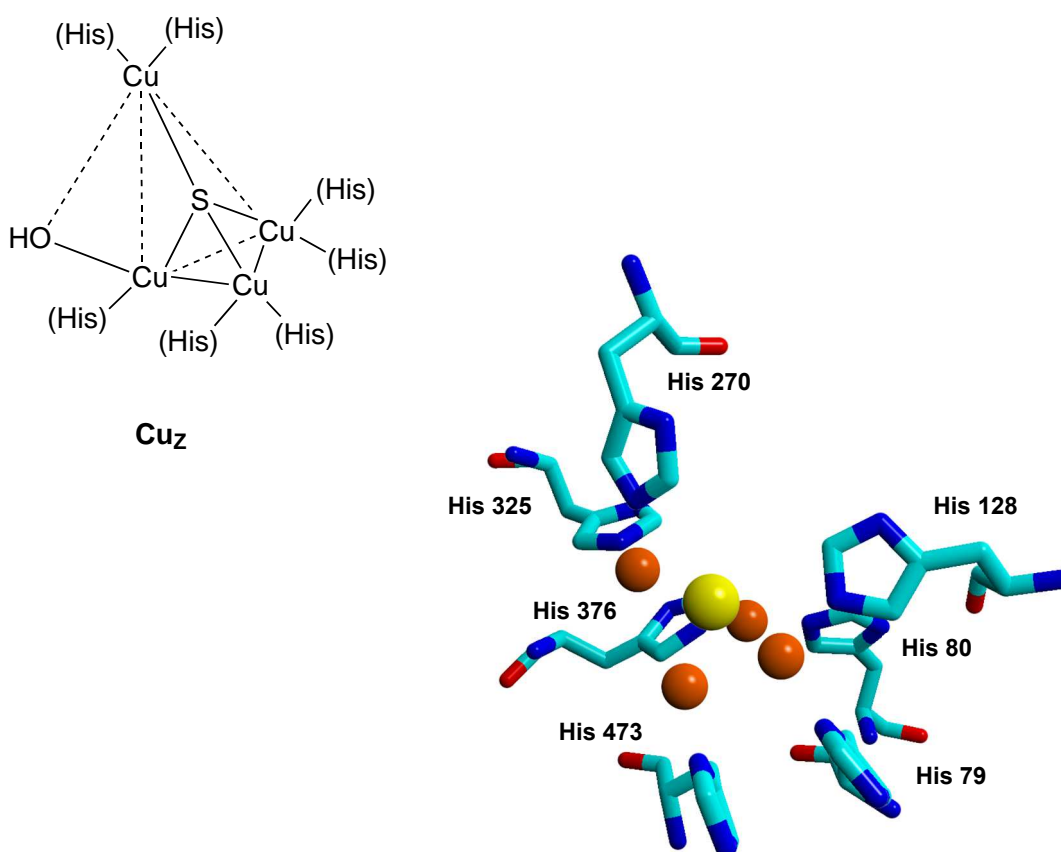
Das aktive Zentrum der Cytochrom *c*-Oxidase, isoliert aus einem Rinderherz, ist in der Abbildung 1.2.7 dargestellt.<sup>[37]</sup>



**Abbildung 1.2.7.** Struktur des Cu<sub>B</sub>-Zentrums im aktiven Zentrum der Cytochrom *c*-Oxidase nach Tsukihara *et al.*; Cu = orange, Fe = violett; O = rot, N = blau, C = türkis.<sup>[20,37]</sup>

➤ Cu<sub>Z</sub>-Zentrum

Das Cu<sub>Z</sub>-Zentrum stellt einen vierkernigen, über ein Schwefel-Atom verbrückten Cluster dar, der zu einem verzerrten Tetraeder angeordnet sind. Die Kupfer-Ionen sind dabei von insgesamt sieben Histidinen sowie einem Hydroxid-Anion koordiniert. Dieses vierkernige Kupferzentrum ist in der Distickstoffmonoxid-Reduktase von Mikroorganismen zu finden und ist somit an der Reduktion von N<sub>2</sub>O zu N<sub>2</sub> im Stickstoff-Kreislauf beteiligt.<sup>[2]</sup> Während drei der Kupfer-Ionen von jeweils zwei Histidinen koordiniert sind, wird das vierte nur von einem Histidin-Rest gebunden und weist eine freie Substratbindungsstelle auf. Hinsichtlich der Oxidationsstufen der einzelnen Kupfer-Ionen ist nach dem aktuellen Stand der Forschung keine eindeutige Aussage bekannt, da das EPR-Spektrum dieser Zentren ein Vierlinien-Muster zeigt, welches sowohl für die Kombination aus Cu<sup>I</sup><sub>3</sub>-Cu<sup>II</sup> als auch für die Kombination Cu<sup>I</sup>-Cu<sup>II</sup><sub>3</sub> der Oxidationsstufen sprechen kann. Das aktive Zentrum der Distickstoffmonoxid-Reduktase ist in der folgenden Abbildung 1.2.8 gezeigt.<sup>[36]</sup>

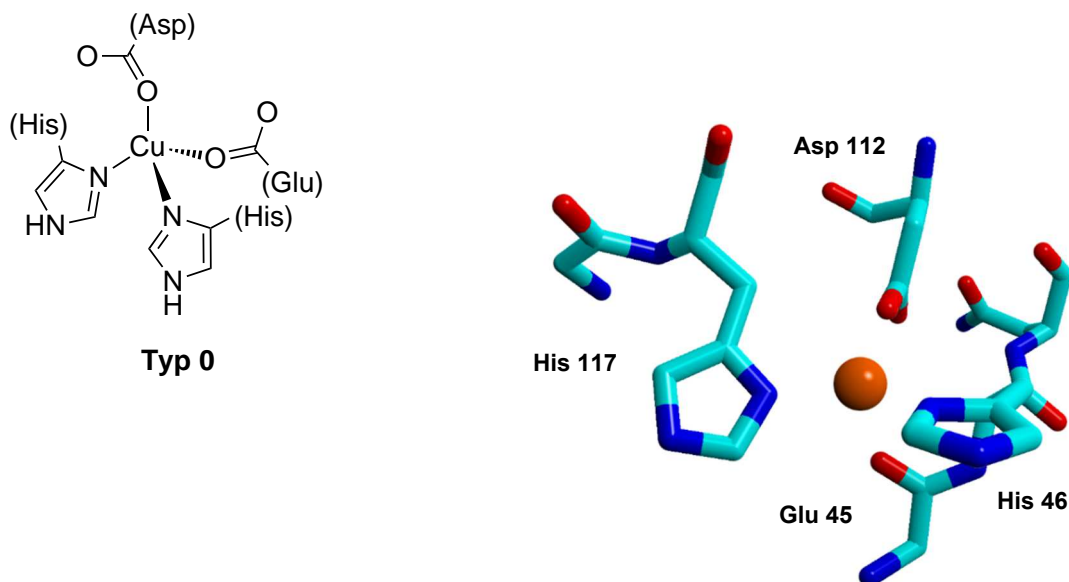


**Abbildung 1.2.8.** Struktur des Cu<sub>Z</sub>-Zentrums im aktiven Zentrum der Distickstoffmonoxid-Reduktase nach Cambillau *et al.*; Cu = orange, O = rot, N = blau, S = gelb, C = türkis.<sup>[20,36]</sup>

➤ Typ 0-Zentrum

Die zuvor vorgestellten sieben verschiedenen Typen der Kupferzentren wurden aufgrund ihrer strukturellen und spektroskopischen Eigenschaften charakterisiert und klassifiziert. Als Erweiterung der Reihe der Kupferzentren wird basierend auf den Kenntnissen von Gray *et al.* mit dem Typ 0-Zentrum ein sogenannter Mischtyp aus den Eigenschaften der Typ 1- und Typ 2-Zentren diskutiert.<sup>[38-40]</sup>

Ein Typ 0-Zentrum wurde erstmals aus einem durch eine M121L Mutation strukturmodifizierten Azurin (*Pseudomonas aeruginosa*) isoliert und charakterisiert.<sup>[38]</sup> Die röntgenkristallographische Untersuchung zeigte eine verzerrt-tetraedrische (pseudotetraedrische) Geometrie, in der der Kupfer(II)-Sauerstoff-Abstand des Zentralatoms zum koordinierten Glutaminsäurerest (Glu 45) ungewöhnlich kurz ist (Abbildung 1.2.9).<sup>[38]</sup> Weiterhin zeigte die Kristallstruktur, dass das Typ 0-Zentrum im Vergleich zu den Typ 1-Zentren keine schwefelhaltigen Liganden (Aminosäuren wie Methionin und Cystein) enthält, wodurch es auch keine intensive Blaufärbung aufweist. Im UV/Vis-Spektrum zeigt das Typ 0-Zentrum lediglich eine relativ schwache Absorbanz im Bereich um 800 nm. Darüber hinaus wurde als ein weiteres Charakteristikum dieses Zentrums eine Hyperfeinstruktur im EPR-Spektrum beobachtet. Die Funktion des Typ 0-Zentrums ist eine gegenüber den Typ 1-Kupferzentren erhöhte Elektronentransfer-Reaktivität.<sup>[39]</sup>



**Abbildung 1.2.9.** Struktur des Typ 0-Zentrums eines modifizierten Azurins nach Gray *et al.*; Cu = orange, O = rot, N = blau, C = türkis.<sup>[20,38]</sup>

### 1.3 Typ 3-Kupferenzyme

Die zuvor vorgestellten kupferhaltigen Proteine katalysieren entsprechend ihrer Aufgabe und ihrer Funktion spezifische Reaktionen, wie beispielweise Elektronentransfer-Prozesse oder die Aktivierung und den Transport von Sauerstoff.

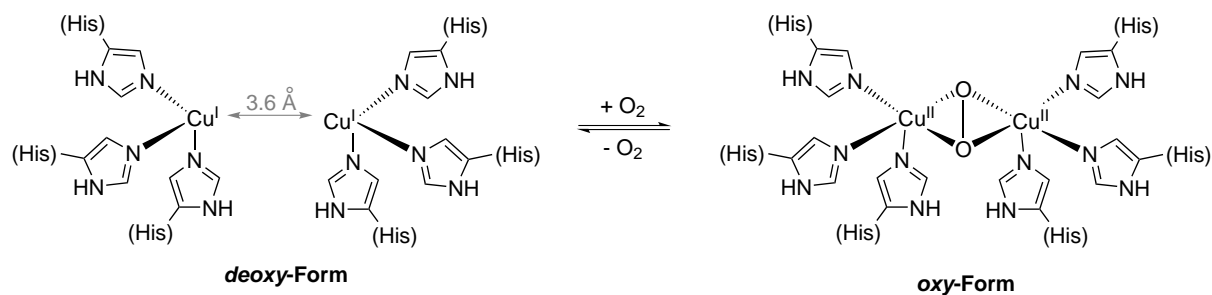
Die Klasse der dinuklearen Typ 3-Kupferproteine spielt im Rahmen zahlreicher biologischer Prozesse in Lebewesen und Pflanzen eine übergeordnete Rolle. Das zweikernig aufgebaute Dikupfer-Zentrum der Typ 3-Zentren ist in der Catechol Oxidase und der Tyrosinase verantwortlich für Oxidations- bzw. Oxygenierungsreaktionen sowie im Hämocyanin für Sauerstofftransportreaktionen. Die Tyrosinasen und Catechol Oxidasen sind meistens in Lebewesen zu finden. Die pflanzlichen Homologen dieser Enzyme werden als Polyphenoloxidasen (PPO) zusammengefasst.

Die Struktur des aktiven Zentrums der Typ 3-Zentren wird entsprechend der Oxidationsstufe der Kupfer-Ionen klassifiziert in die diamagnetische *deoxy*-Form ( $\text{Cu}^{\text{I}}$ ) und die antiferromagnetisch wechselwirkende *oxy*-Form ( $\text{Cu}^{\text{II}}$ ). In der *oxy*-Form erfolgt die Bindung eines Sauerstoffmoleküls als Peroxid ( $\text{O}_2^{2-}$ ) in einer  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -verbrückenden Geometrie.<sup>[25]</sup>

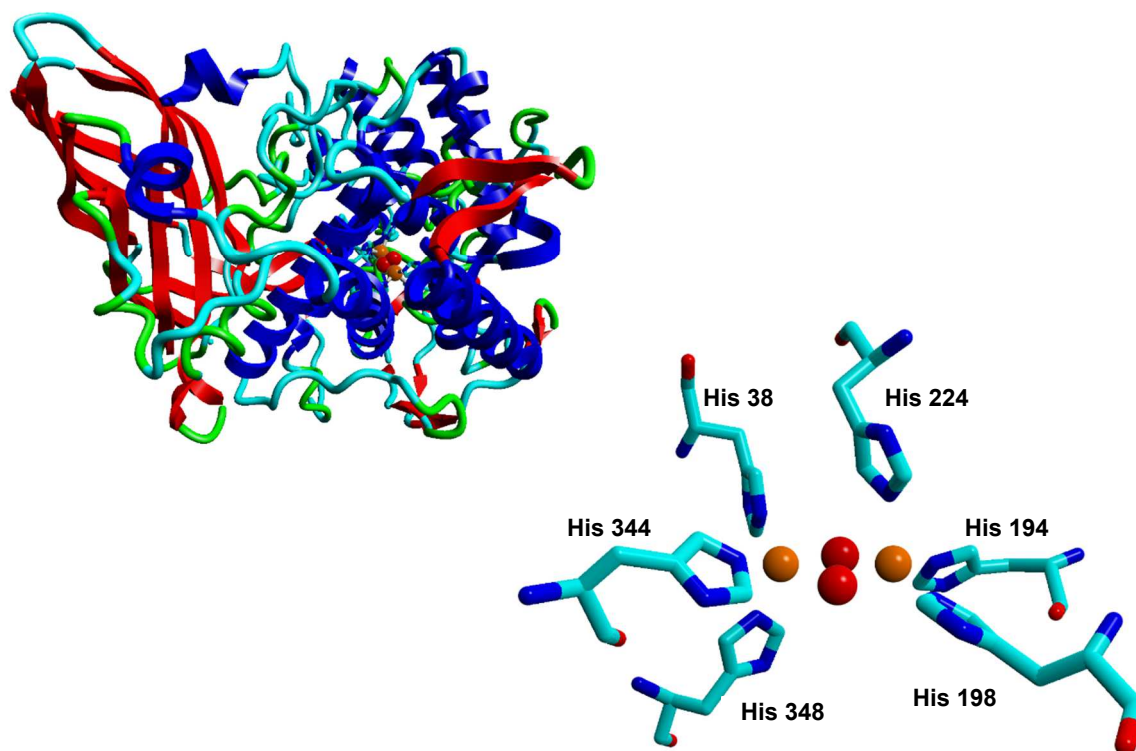
#### 1.3.1 Hämocyanin

Das hochmolekulare Typ 3-Kupferprotein Hämocyanin (Hc) katalysiert in zahlreichen Mollusken (Schnecken und Tintenfische) sowie in Arthropoden (Krebs- und Spinnentiere) den Transport von Sauerstoff. Folglich fungiert er als Blutfarbstoff und stellt in seiner Funktion das Analogon zum Nicht-Häm-Eisenprotein Hämerythrin und dem Häm-Eisenprotein Hämoglobin dar.<sup>[2]</sup> Im Gegensatz zum Hämoglobin (Vorkommen in den Erythrozyten), das verantwortlich für eine Rotfärbung des Blutes ist, bewirkt das Hämocyanin in seiner *oxy*-Form eine blaue Farbe. Während das aktive Zentrum des Hämocyanins in der *oxy*-Form als side-on verbrückter  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxo-komplex vorliegt, ist die *deoxy*-Form aus zwei Kupfer(I)-Ionen aufgebaut, die jeweils von drei Histidinresten koordiniert sind (Abbildung 1.3.1). Infolge der reversiblen Bindung des Sauerstoffmoleküls erfolgt eine Verkürzung des Kupfer-Kupfer-Abstandes (in der *deoxy*-Form 3.6 Å) sowie die Oxidation der beiden Kupfer-Ionen von  $\text{Cu}^{\text{I}}$  zu  $\text{Cu}^{\text{II}}$  (Abbildung 1.3.1) Die Kristallstruktur des Hämocyanins konnte 1993 von Hol *et al.* aus dem Pfeilschwanzkrebs (*Limulus*

*polyphemus*) sowohl für die *deoxy*- als auch für die *oxy*-Form isoliert und aufgeklärt werden (Abbildung 1.3.2).<sup>[41]</sup>



**Abbildung 1.3.1.** *Deoxy*- und *oxy*-Form des Hämocyansins;  $\text{O}_2$  wird reversibel in einer side-on verbrückenden  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Geometrie gebunden.

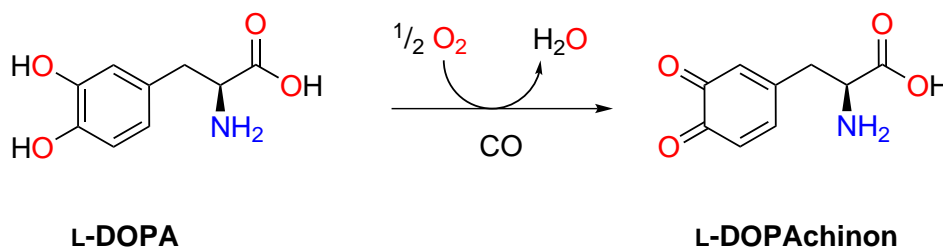


**Abbildung 1.3.2.** Kristallstruktur des Hämocyansins sowie eine vergrößerte Ansicht des aktives Zentrums in der *oxy*-Form, isoliert aus dem Pfeilschwanzkrebs (*Limulus polyphemus*) nach Hol *et al.*; Cu = orange, O = rot, N = blau, C = türkis.<sup>[20,41]</sup>

Die Untersuchungen verschiedener Hämocyansine zeigten, dass die Typ 3-Zentren der Mollusken und Arthropoden sehr große Oligomere darstellen, sie sich in ihrem Aufbau der Quartärstruktur aber deutlich unterscheiden.<sup>[41-43]</sup> Während das Hämocyansin der Mollusken aus Hohlzylindern von Dekameren oder Didekameren aufgebaut ist, bestehen die Hämocyansine der Arthropoden aus Hexameren und deren Vielfachen.<sup>[44,45]</sup>

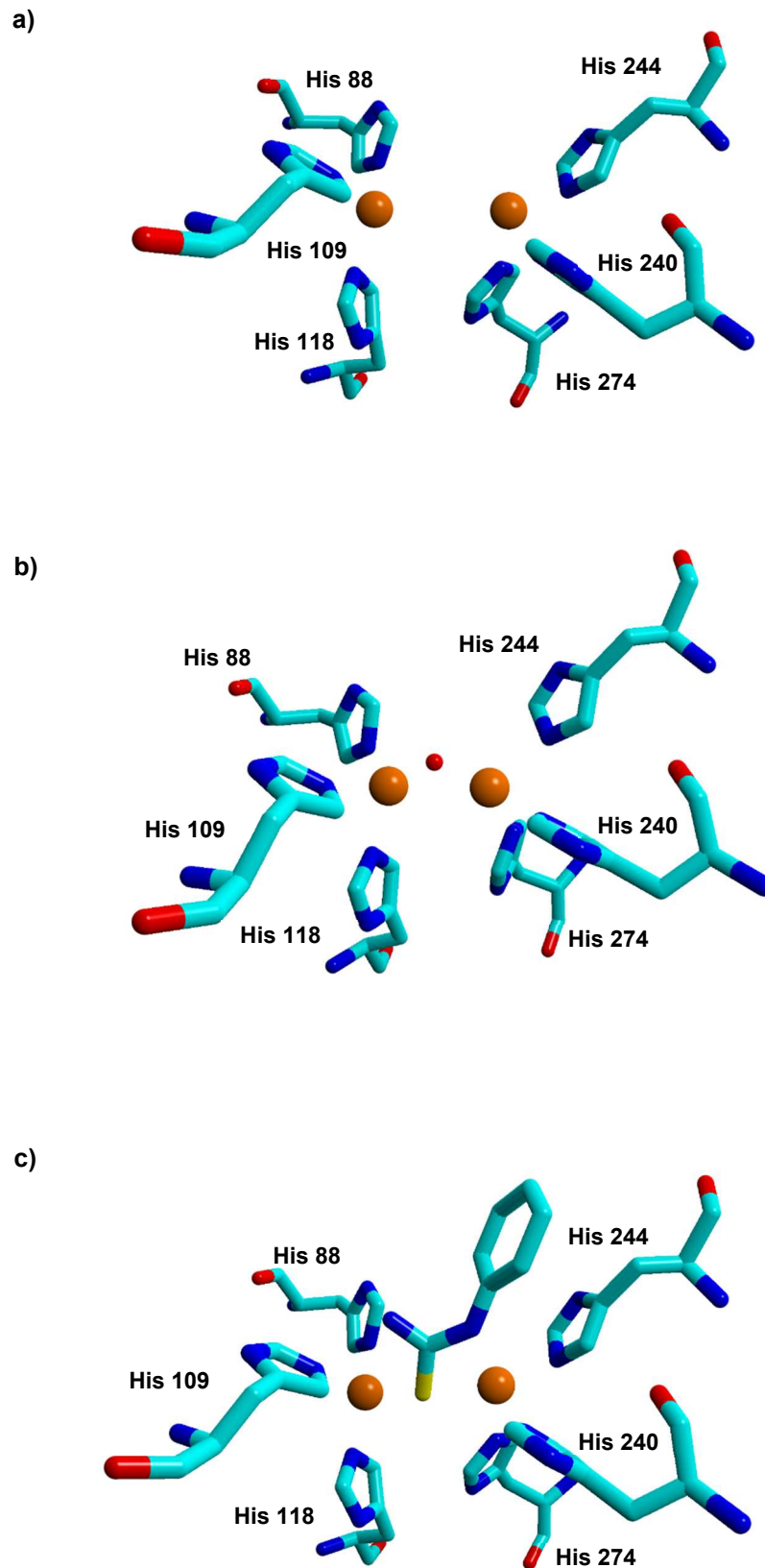
### 1.3.2 Catechol Oxidase

Die Catechol Oxidase (CO) ist als Typ 3-Kupferprotein ebenfalls dinuklear aus zwei Kupfer-Ionen aufgebaut. Die Catechol Oxidase kommt in ihrer Funktion als Oxidase in einigen Krustentieren und Insekten sowie in Pflanzengewebe vor.<sup>[43]</sup> Die Catechol Oxidase ist dabei an der Bildung von Melanin zur Schutzfunktion sowie an der Wundheilung maßgeblich beteiligt. Im Gegensatz zum strukturell verwandten Hämocyanin ist die Catechol Oxidase, teilweise auch *ortho*-Diphenoloxidase genannt, für die Zweielektronenoxidation von zahlreichen *ortho*-Diphenolen (Catecholen) zu den entsprechenden *ortho*-Chinonen verantwortlich (Abbildung 1.3.3). Der Schritt der Zweielektronenoxidation wird auch von dem dritten Typ 3-Kupferzentrum, der Tyrosinase, katalysiert. Am Beispiel der Oxidation von L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (L-DOPA) zu dem korrespondierenden L-DOPACHINON wird die durch die Catechol Oxidase katalysierte Reaktion verdeutlicht. Das Diphenol L-DOPA stellt das hydroxylierte Derivat der natürlich vorkommenden Aminosäure L-Tyrosin dar und ist eine wichtige Ausgangsverbindung für biologisch essentielle Moleküle. So wird beispielsweise Melanin, Dopamin oder Adrenalin aus L-DOPA erhalten (Abbildung 1.3.3).<sup>[13]</sup>



**Abbildung 1.3.3.** Reaktivität der Catechol Oxidase (CO) am Beispiel der Oxidation von L-DOPA zu L-DOPACHINON.

Der Arbeitsgruppe um Krebs gelang es 1998 drei unterschiedliche Kristallstrukturen der Catechol Oxidase aus der Süßkartoffel *Ipomoea batatas* zu isolieren. Die eingehende Charakterisierung der drei Strukturen zeigte deutlich, dass die Catechol Oxidase in drei verschiedenen Formen vorliegen kann.<sup>[26]</sup> Die erste Struktur zeigte die *deoxy*-Form der Catechol Oxidase, in der die Kupfer(I)-Ionen im +I-Zustand unverbrückt vorliegen. Eine weitere Struktur zeigte die *met*-Form, in der die Kupfer(II)-Zentren in einem Abstand von 2.9 Å über ein Hydroxid anion verbrückt vorliegen.<sup>[26,46]</sup> In der dritten isolierten Form der Catechol Oxidasen wird das aktive Zentrum des Enzyms durch den Inhibitor Phenylthioharnstoff blockiert (Abbildung 1.3.4 c)).<sup>[4,26]</sup> In der folgenden Abbildung 1.3.4 sind die drei Formen der Catechol Oxidase zusammen dargestellt.

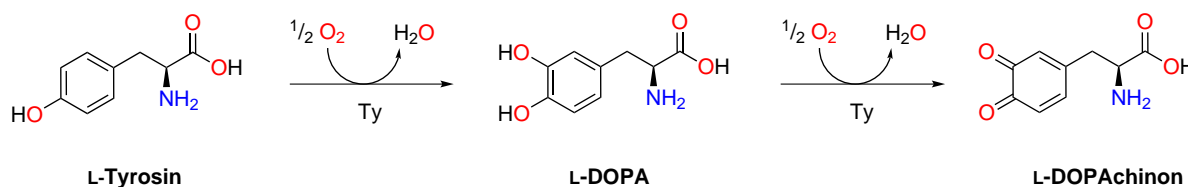


**Abbildung 1.3.4.** Die drei Formen der Catechol Oxidase a) *deoxy*-Form, b) *met*-Form, c) Inhibition des aktiven Zentrums durch Phenylthioharnstoff nach Krebs *et al.*; Cu = orange, S = gelb, O = rot, N = blau, C = türkis.<sup>[20,26]</sup>



### 1.3.3 Tyrosinase

Der dritte Vertreter der Familie der Typ 3-Kupferzentren ist die Tyrosinase. Die Tyrosinase ist als kupferhaltiges Enzym in nahezu allen Lebewesen und Pflanzen zu finden. In ihrer Funktion als Oxygenase ist sie verantwortlich für die Immunantwort, die Wundheilung und elementare Bräunungsprozesse von Haut, Haaren, Früchten und Pflanzen.<sup>[12,47,48,56]</sup> In diesem Zusammenhang sind die Schlüsselschritte der Biosynthese des Polymers Melanin zu erwähnen, an der die Tyrosinase maßgeblich beteiligt ist.<sup>[27,49]</sup> In Analogie zur strukturell verwandten Catechol Oxidase katalysiert die Tyrosinase die Oxidation von *ortho*-Diphenolen zu den entsprechenden *ortho*-Chinonen. Im Gegensatz zur Catechol Oxidase weist die Tyrosinase neben der Diphenolase-Aktivität weiterhin eine Monophenolase-Aktivität auf. Folglich ist sie in der Lage zunächst in einer *ortho*-Hydroxylierungsreaktion Monophenole, wie beispielsweise die Aminosäure L-Tyrosin, in das korrespondierende *ortho*-Diphenol zu überführen. Die *ortho*-Diphenole werden anschließend gemäß der Reaktivität der Catechol Oxidase (vgl. Abbildung 1.3.3 und Abbildung 1.3.5) in einer Zweielektronenoxidation in das *ortho*-Chinon, z.B. L-DOPACHINON, überführt.

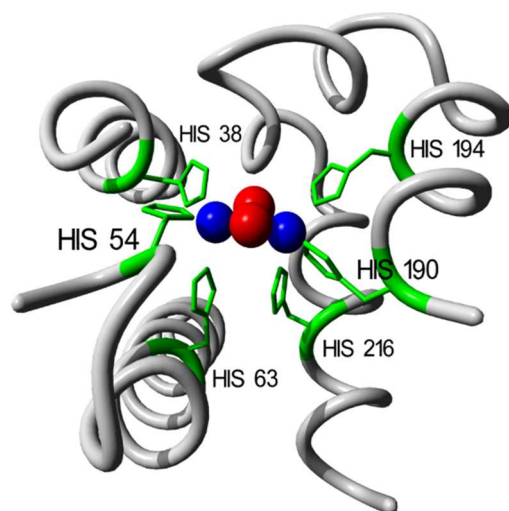


**Abbildung 1.3.5.** Reaktivität der Tyrosinase (Ty) am Beispiel der Umwandlung von L-Tyrosin zu L-DOPACHINON.

Die Bildung des L-DOPACHINONS ist ein elementarer Schritt hinsichtlich der Biosynthese des Melanins. Die Bildung des Melanins wird im Kapitel 1.3.3.2 detailliert vorgestellt.

Das aktive Zentrum der Tyrosinase ist, vergleichbar mit dem Hämocyanin und der Catechol Oxidase, aus zwei Kupfer-Ionen aufgebaut, die jeweils von drei Histidinen koordiniert sind. In der *oxy*-Form der Tyrosinase verbrückt ein Sauerstoff-Ligand als Peroxid die beiden Kupfer(II)-Ionen in einer side-on verbrückenden  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Geometrie. Die erste Kristallstruktur der Tyrosinase wurde im Jahr 2006 von der Arbeitsgruppe um Matoba erfolgreich aufgeklärt (vgl. Abbildung 1.2.4 und Abbildung 1.3.6).<sup>[29]</sup> In den vergangenen Jahren konnten weitere Kristallstrukturen der Tyrosinase aus Insekten (*Manduca sexta*), Bakterien (*Bacillus megaterium*) und Pilzen (*Agaricus bisporus* und *Aspergillus oryzae*) isoliert und aufgeklärt werden, um so weitere Einblicke in das aktive Zentrum des Enzyms zu erhalten.<sup>[50-54]</sup> Besonders interessant war darüber hinaus die von der

Arbeitsgruppe Rempel kürzlich veröffentlichte erste Kristallstruktur einer pflanzlichen Tyrosinase aus den Blättern der Echten Walnuss (*Juglans regia*).<sup>[54]</sup> In diesem Zusammenhang tritt die zentrale Fragestellung nach dem bedeutenden Unterschied zwischen den Polyphenoloxidasen Catechol Oxidase und Tyrosinase weiter in den Vordergrund.<sup>[12]</sup>



**Abbildung 1.3.6.** Kristallstruktur der Tyrosinase isoliert aus dem Bakterium *Streptomyces castaneoglobisporus* von Matoba *et al.*; gezeigt ist das aktive Zentrum in der oxy-Form.<sup>[20,29]</sup>

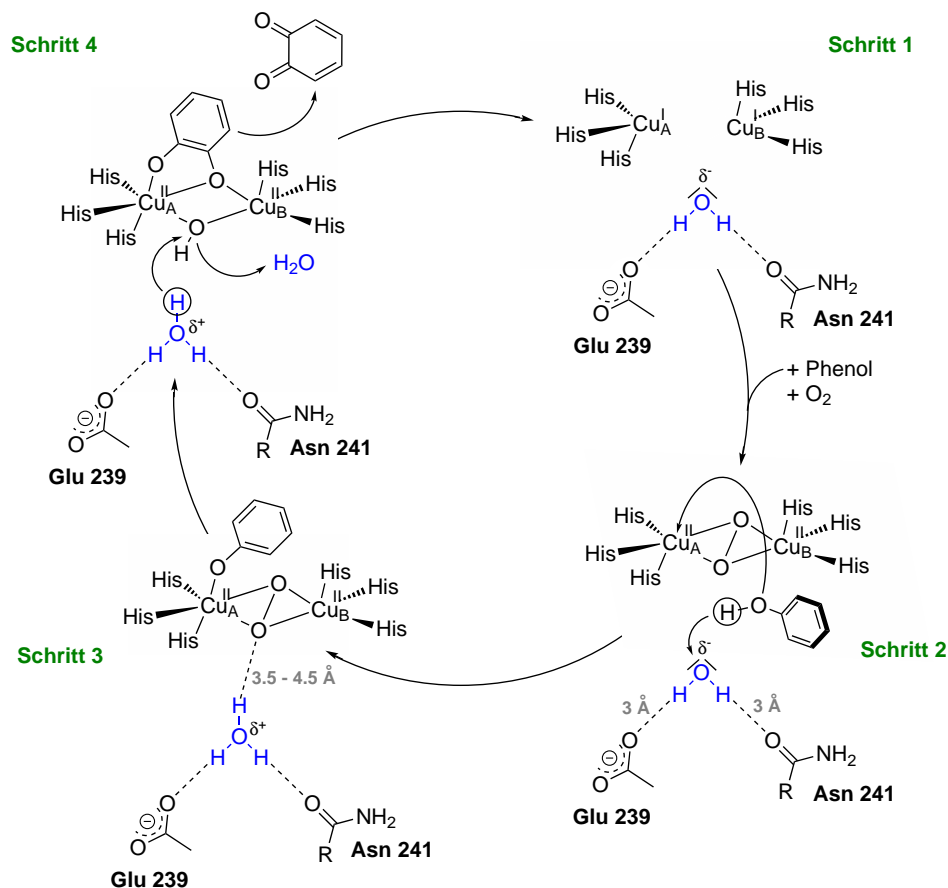
Die Typ 3-Zentren des Hämocyanins und der Polyphenoloxidasen (PPO) Catechol Oxidase und Tyrosinase weisen vergleichbare aktive Zentren auf, dennoch sind ihre Reaktivitäten deutlich verschieden.<sup>[12,55-59]</sup> Die Unterschiede zwischen der Reaktivität des Hämocyanins und der Polyphenoloxidasen basieren auf der fehlenden Zugänglichkeit des aktiven Zentrums im Hämocyanin für phenolische Substrate.<sup>[47,55,57,60,61]</sup>

Während die Catechol Oxidase lediglich die Zweielektronenoxidation von Diphenolen zu den entsprechenden *ortho*-Chinonen katalysiert (Diphenolaseaktivität), ist die Tyrosinase in der Lage auch die essentielle *ortho*-Hydroxylierung von Monophenolen zu den entsprechenden Diphenolen (Monophenolaseaktivität) zu vollführen. Bereits seit langer Zeit ist der essentielle Unterschied zwischen der Catechol Oxidase und der Tyrosinase ein oft diskutiertes Thema der gegenwärtigen Forschung und blieb für lange Zeit unklar.<sup>[12,47,57,62,63]</sup> Als ein Aspekt hinsichtlich der unterschiedlichen Reaktivitäten wurde das Fehlen bzw. die Anwesenheit eines sterisch anspruchsvollen Restes diskutiert, der möglicherweise in der Catechol Oxidase das Cu<sub>A</sub>-Ion des aktiven Zentrums abschirmt. Weiterhin stand eine mögliche Thioether-Bindung zu einem der kupferkoordinierenden Histidinreste im Fokus als etwaige Ursache für eine fehlende Monophenolaseaktivität der Catechol Oxidase.<sup>[12,26,50]</sup>

In einer kürzlich veröffentlichten Studie von Fishman *et al.* wurden ein Asparagin- und ein Glutamatrest in direkter Nähe zum aktiven Zentrum als elementar für eine Tyrosinase- bzw. Monophenolaseaktivität identifiziert.<sup>[55,57]</sup> Die Autoren zeigten damit, dass die Kombination dieser Aminosäuren essentiell ist, um ein Wassermolekül (i) zu binden und (ii) nachfolgend zu aktivieren. Das aktivierte Wasser fungiert in Gegenwart monophenolischer Substrate als *interne Base* und kann diese deprotonieren.<sup>[12]</sup> In allen bisher untersuchten bakteriellen Tyrosinasen und sogar in der pflanzlichen Tyrosinase, isoliert aus den Walnussbaumblättern, konnte die Anwesenheit des entsprechenden Asparagin- und Glutamatrestes nachgewiesen werden.<sup>[54]</sup> Im Gegensatz dazu fehlen diese beiden Aminosäuren in untersuchten Catechol Oxidasen, was ein weiteres Indiz für die Wichtigkeit dieser Aminosäuren darstellt.

Diese Lücke im Hinblick auf eine Aufklärung der Reaktivitätsunterschiede zweier strukturell sehr ähnlicher aktiver Zentren konnte 2016 durch Decker *et al.* geschlossen werden.<sup>[64]</sup> Eine Polyphenoloxidase, die aus den Weinblättern des *Cabernet Sauvignon* isoliert wurde, zeigte lediglich eine Catechol Oxidase-Aktivität. Durch eine gezielte Punktmutation wurde ein Glycinrest in direkter Nähe zum aktiven Zentrum in ein Asparaginrest überführt. Die anschließenden experimentellen Studien zeigten, dass eine Tyrosinase mit Monophenolaseaktivität erhalten wurde. Dieses Resultat lieferte damit den entscheidenden experimentellen Nachweis für die Wichtigkeit des Asparaginrestes in Kombination mit einem Glutamat für eine Monophenolaseaktivität.<sup>[64]</sup>

Eine Übersicht der ablaufenden enzymatischen Reaktionen in Anwesenheit der Aminosäuren Asparagin (Asn) und Glutamat (Glu) sind in dem Zyklus nach Decker *et al.* in der Abbildung 1.3.7 zusammengefasst.<sup>[64]</sup> Ausgehend von der *deoxy*-Form des aktiven Zentrums befindet sich in direkter Nähe ein Wassermolekül. Dieses wird im ersten Schritt von dem Asparagin und Glutamat gebunden und für eine nachfolgende Reaktion vororientiert. In der anschließenden zweiten Reaktionssequenz liegt das aktive Zentrum als Peroxokomplex in der *oxy*-Form vor. Das gebundene Wasser deprotoniert ein monophenolisches Substrat wie beispielsweise L-Tyrosin, welches dann als Phenolat an das Cu<sub>A</sub>-Zentrum der *oxy*-Form koordiniert (Schritt 3). Der Schlüsselschritt der Chinonbildung erfolgt mit der *ortho*-Hydroxylierung des gebundenen Substrats und der unmittelbaren Zweielektronenoxidation. Infolge der Freisetzung des *ortho*-Chinons wird im letzten Schritt ein Proton des Hydroxoniumion auf den Hydroxidliganden übertragen, sodass es zur Bildung eines Moleküls Wasser kommt. Gleichzeitig wird der Kupfer(I)-Zustand des aktiven Zentrums regeneriert, sodass der Zyklus erneut durchlaufen werden kann.

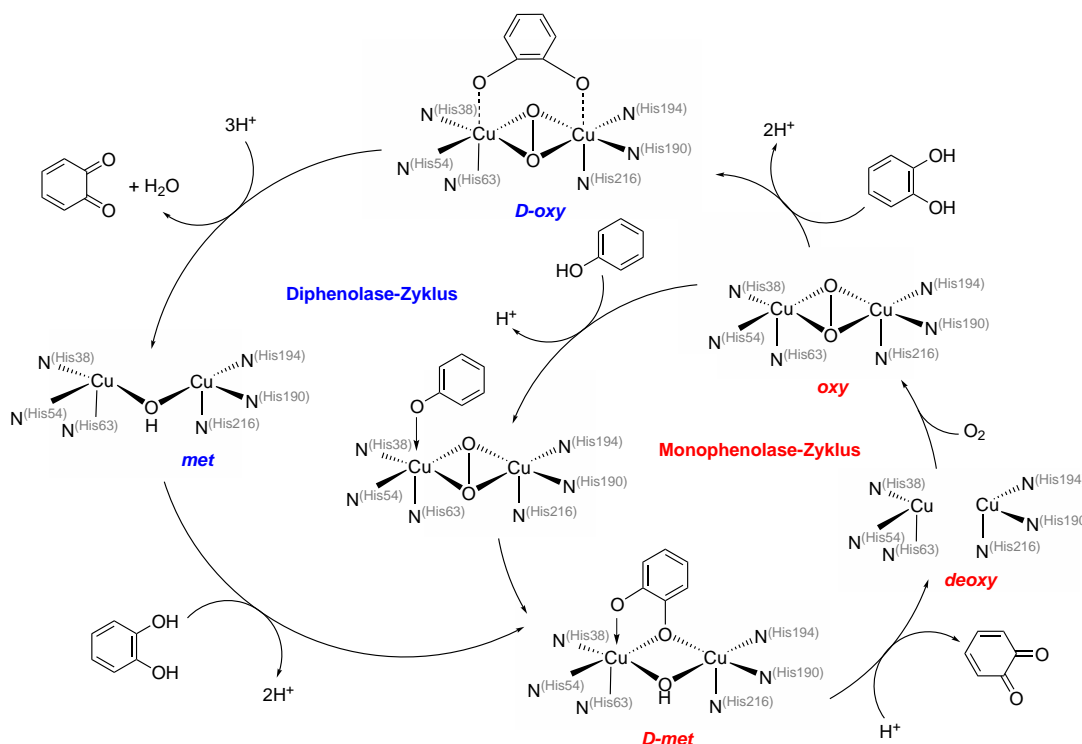


**Abbildung 1.3.7.** Deprotonierung und *ortho*-Hydroxylierung eines Monophenols; Asn und Glu sind essentiell für die Vororientierung und Aktivierung eines Wassermoleküls, das als interne Base das Monophenol deprotoniert; nach Decker *et al.*<sup>[64]</sup>

### 1.3.3.1 Katalytischer Monophenolase- und Diphenolasezyklus der Tyrosinase

Wie zuvor gezeigt, weisen Tyrosinasen im Gegensatz zur strukturell verwandten Catechol Oxidase eine Diphenolase- und Monophenolaseaktivität auf. Die Reaktivitäten dieses kupferhaltigen Enzyms lassen sich in katalytischen Zyklen zusammenfassen und die mechanistischen Details der Zyklen beschreiben.<sup>[49]</sup> Die Aufklärung verschiedener Kristallstrukturen der Tyrosinase zeigte, dass das aktive Zentrum des Typ 3-Enzyms in verschiedenen Formen vorliegen kann: in Analogie zum Hämocyanin in der *deoxy*-, der *oxy*- und der *met*-Form.<sup>[8,29,65]</sup> Innerhalb der katalytischen Zyklen der Tyrosinase werden diese verschiedenen Formen durchlaufen und sind maßgeblich an den ablaufenden Reaktionen beteiligt. Über diese drei Formen hinaus kann das aktive Zentrum in zwei weiteren Formen vorliegen, der sogenannten *D-met* und *D-oxy*-Form. Die beiden Zyklen, der Monophenolasezyklus und Diphenolasezyklus, sind entsprechend ihrer ablaufenden Reaktionen

miteinander verknüpft. In der Abbildung 1.3.8 ist eine schematische Darstellung der beiden Zyklen gezeigt.



**Abbildung 1.3.8.** Katalytische Zyklen der Tyrosinase; Reaktivität des Monophenolase- und Diphenolasezyklus nach Sánchez-Ferrer *et al.*<sup>[49]</sup>

Ausgehend von der unverbrückten *deoxy*-Form des aktiven Zentrums erfolgt im Monophenolasezyklus zunächst die Bindung eines Sauerstoffmoleküls als Peroxid, sodass die charakteristische  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Geometrie erhalten wird. Mit der Bildung des side-on verbrückenden Kupfer-Sauerstoff-Komplexes (*oxy*-Form) erfolgt die Oxidation der Kupfer-Ionen von +I zu +II. Im nächsten Schritt des Monophenolasezyklus wird ein monophenolisches Substrat an das  $\text{Cu}_A$ -Ion vorkoordiniert, sodass nachfolgend im asymmetrisch verbrückenden Catecholato-Addukt (*D-met*-Form) unter Spaltung der Peroxidbindung die *ortho*-Hydroxylierung des Monophenols zum Diphenol erfolgen kann. Die *D-met*-Form ist somit aus einem koordinierten Catecholat und einem  $\mu$ -Hydroxidliganden aufgebaut und stellt ein essentielles Intermediat im Monophenolasezyklus dar. Der elementare Schritt der Bildung und insbesondere der Freisetzung des *ortho*-Chinons erfolgt im nachfolgenden oxidativen Schritt unter gleichzeitiger Reduktion des Kupfer(II)-Zustandes des aktiven Zentrums zur *deoxy*-Form. Mit der Freisetzung des Hydroxylierungs- und Oxidationsproduktes, dem *ortho*-Chinon, wird weiterhin ein Äquivalent Wasser freigesetzt. Ausgehend von der *deoxy*-Form kann der katalytische Zyklus erneut durchlaufen werden. Durch die Reaktion mit molekularem Sauerstoff erfolgt die Bildung des Peroxointermediates. Die *oxy*-Form des Enzyms im Monophenolasezyklus reagiert mit einem

Diphenol zur *D-oxy*-Form des Diphenolasezyklus. Die *D-oxy*-Form stellt dabei ein über die Kupfer-Ionen symmetrisch verbrücktes Catecholato-Addukt dar. Infolge einer reduktiven Spaltung der Peroxidbindung wird die *met*-Form des Diphenolasezyklus erhalten. Als Produkt gehen dabei ein Molekül des *ortho*-Chinons und Wasser hervor. Die *met*-Form reagiert mit einem weiteren Äquivalent des Diphenols weiter zur *D-met*-Form, ein Intermediat im Monophenolasezyklus, und unter anschließender Reduktion der Kupfer-Ionen durch ein Catechol wird erneut ein Äquivalent *ortho*-Chinon und Wasser gebildet. Der katalytische Zyklus wird abschließend durch die Regenerierung der *deoxy*-Form aus der *D-met*-Form geschlossen. Diese beiden Reaktivitäten des Mono- und Diphenolasezyklus zeigen sehr deutlich, wie sehr die beiden Reaktivitäten miteinander verknüpft sind und somit in Abhängigkeit voneinander ablaufen.

Die Produkte der katalytischen Zyklen stellen hochreaktive Intermediate der Biosynthese des Melanins dar. Das *ortho*-Chinon L-DOPACHINON polymerisiert in einer spontan ablaufenden Reaktionskaskade zu dem Biopolymer Melanin. Die Biosynthese des Melanins, die sogenannte Melanogenese, wird in dem nachfolgenden Abschnitt 1.3.3.2 vorgestellt.

### 1.3.3.2 Biosynthese des Melanins - Melanogenese

Die Melanine sind Biopolymere mit einer Indolchinon-Grundstruktur, die nahezu in allen Lebewesen, Pflanzen und Bakterien vorkommen (Abbildung 1.3.9). Ihre Synthese erfolgt durch die enzymatische Oxidation der Aminosäure L-Tyrosin in den epidermalen Melanozyten (Pigmentzellen).<sup>[12,25,66,67]</sup> Die Melanine sind als Pigmente zum einen für die Färbung von Haut, Haaren und Augen verantwortlich und zum anderen kommt ihnen eine schützende Funktion vor ultravioletter (UV) und ionisierender Strahlung zu. Diese Schutzwirkung basiert auf dem breiten Absorptionsspektrum der Melanine im UV- und sichtbaren Bereich.<sup>[66]</sup> Hinsichtlich ihres strukturellen Aufbaus werden die Melanine in zwei verschiedene Formen unterschieden: das schwefelhaltige Gelbpigment Phäomelanin und das überwiegend stickstoffhaltige Braun-Schwarzpigment Eumelanin.<sup>[25,67]</sup>

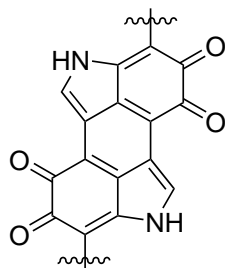
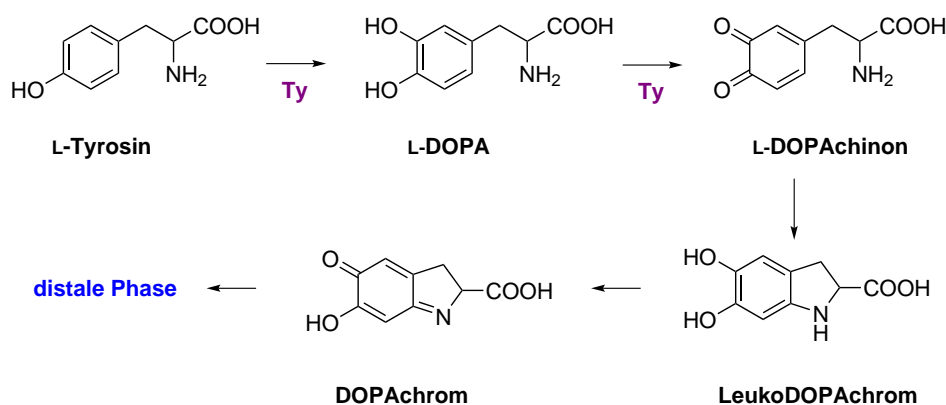


Abbildung 1.3.9. Ausschnitt der Indolchinon-Grundstruktur des Biopolymers Melanin.

Für die essentiellen Schritte der Melanogenese ist das Typ 3-Kupferprotein Tyrosinase verantwortlich. Die Tyrosinase katalysiert den wichtigen Schritt der *ortho*-Hydroxylierung von L-Tyrosin zu L-DOPA sowie die anschließende Zweielektronenoxidation des L-DOPA zum L-DOPACHINON. Diese Schlüsselschritte sind maßgeblich verantwortlich für eine qualitative Produktion der Melanine (vgl. Abbildung 1.3.9). Funktioniert die Melaninsynthese aufgrund des Fehlens oder der Mutation der Tyrosinase gar nicht oder nur eingeschränkt, sind Krankheiten wie der Okulokutaner Albinismus Typ 1 das Resultat.<sup>[68]</sup> Eine Überfunktion bzw. -produktion der Tyrosinase führt ebenso zu krankhaften Veränderungen der Haut, wie beispielsweise Altersflecken oder Melanose. Diesen dermatologischen Erkrankungen liegt eine Hyperpigmentierung zugrunde.<sup>[69,70]</sup> Ebenso rufen Mutationen der Tyrosinase schwerwiegende Erkrankungen wie Krebserkrankungen durch bösartige Melanome der Haut hervor.<sup>[25,47]</sup>

Der Reaktionsmechanismus der Melanogenese, in der eine Reihe umfangreicher chemischer und enzymatischer Reaktionen durchlaufen werden, konnte bereits 1927 sehr detailliert von Raper aufgeklärt werden.<sup>[71,72]</sup> Gut dreißig Jahre später konnte sein Mechanismus mit den Ergebnissen von Mason *et al.* bestätigt und der Reaktionsweg erweitert werden.<sup>[72,73]</sup> Der *Raper-Mason*-Reaktionsweg der Biosynthese des Melanins gliedert sich in zwei bedeutende Reaktionssequenzen, die als proximale und distale Phase unterteilt werden.<sup>[72]</sup>

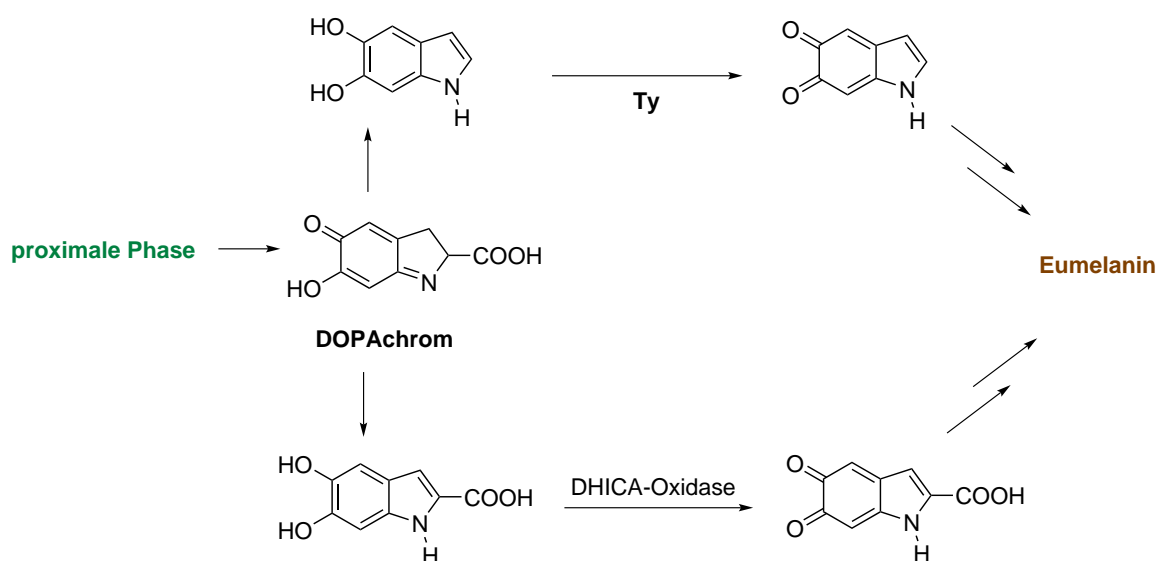
In der proximalen Phase wird im Schlüsselschritt der Melaninsynthese die natürlich vorkommende Aminosäure L-Tyrosin über die Zwischenstufe L-DOPA in L-DOPACHINON umgewandelt. Diese Synthesesequenz wird von der ubiquitären Tyrosinase katalysiert. Das L-DOPACHINON stellt mit seinem *ortho*-Chinongrundgerüst eine reaktive Verbindung dar, die weitere Reaktionen eingehen kann. Ausgehend von L-DOPACHINON erfolgt die Synthese des Intermediates LeukoDOPACHROM, welches im abschließenden Schritt der proximalen Phase zu DOPACHROM oxidiert wird (Abbildung 1.3.10).



**Abbildung 1.3.10.** Proximale Phase der Melanogenese; der Schlüsselschritt wird von der Tyrosinase (Ty) katalysiert.

An die proximale Phase schließt unmittelbar die distale Phase der Melanogenese an. Die distale Phase beschreibt, ausgehend vom DOPAchrom, die Bildung des Pigments Eumelanin, die über zwei Reaktionssequenzen erfolgen kann. In einem Reaktionsabschnitt kann das DOPAchrom einerseits über eine Decarboxylierungsreaktion in 5,6-Dihydroxyindol umgewandelt werden, das nachfolgend zu Indol-5,6-chinon oxidiert wird. Das Indol-5,6-chinon polymerisiert abschließend zu dem Pigment Eumelanin.<sup>[72,73]</sup>

In dem zweiten Reaktionsabschnitt der distalen Phase reagiert DOPAchrom zur 5,6-Dihydroxyindol-2-carbonsäure (DHICA). Diese wird, durch die 5,6-Dihydroxyindol-2-carbonsäure-Oxidase (DHICA-Oxidase) katalysiert, zunächst zur Indol-5,6-chinon-2-carbonsäure oxidiert, die anschließend unter Abspaltung des Carbonsäurerestes oxidativ zum Pigment Eumelanin polymerisiert.<sup>[72,73]</sup> Die DHICA-Oxidase ist aufgrund ihrer stabilisierenden Funktion der Tyrosinase und speziell für den zweiten Reaktionsweg der distalen Phase sehr wichtig.<sup>[74]</sup> Mögliche Mutationen an dem Enzym führen zu dem Okulokutanen Albinismus Typ 3, der zu einer Aufhellung der Haut und Haare führt.<sup>[75]</sup>

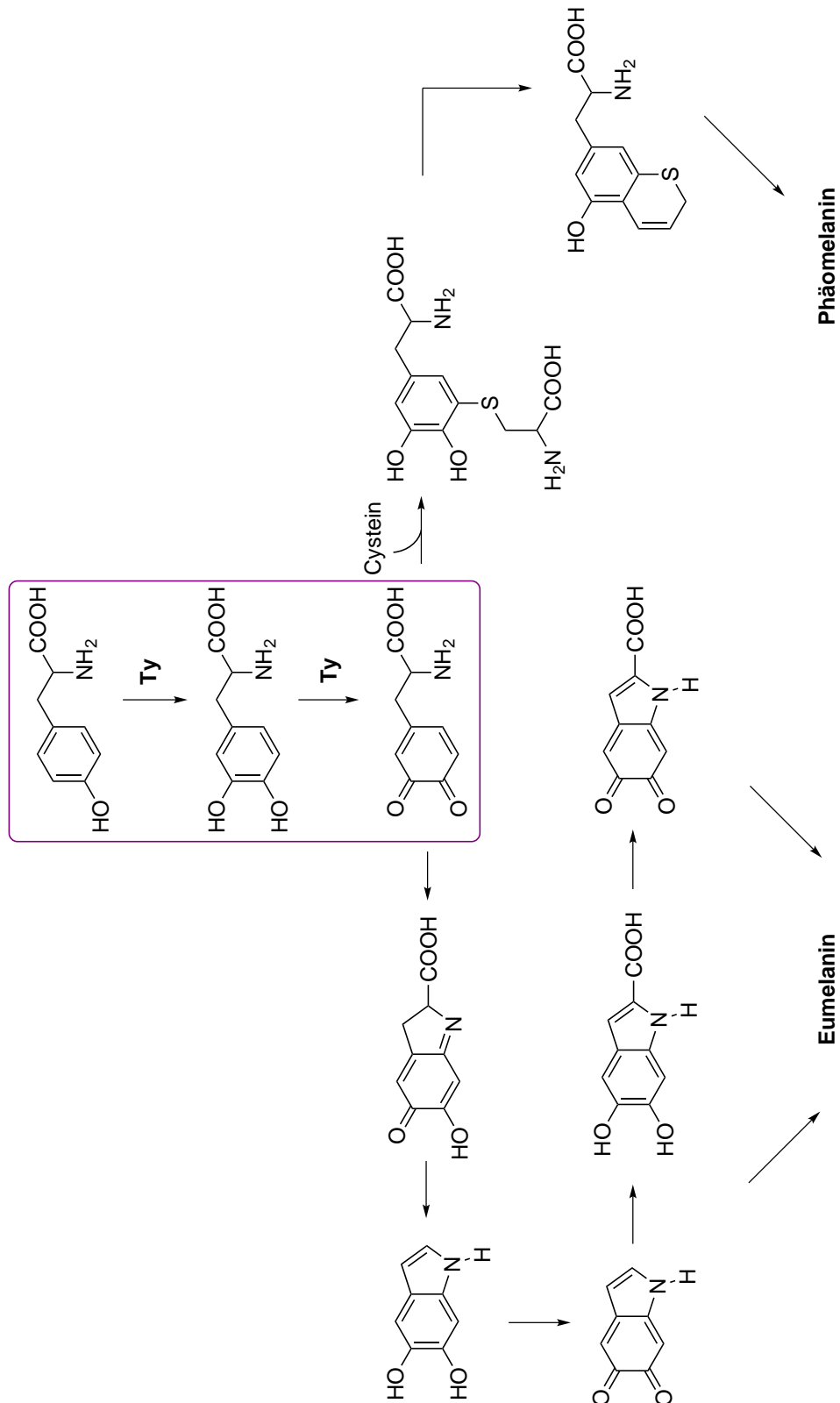


**Abbildung 1.3.11.** Distale Phase der Melanogenese; über zwei Wege ist die Bildung des Eumelanins ausgehend vom DOPAchrom möglich.

Die zuvor vorgestellten Reaktionsfolgen der proximalen und distalen Phase beziehen sich auf die Bildung des Braunpigments Eumelanin. Die Bildung des schwefelhaltigen Gelbpigments Phäomelanin erfolgt ebenfalls ausgehend vom wichtigen L-DOPAchinon, unterscheidet sich jedoch in einem bedeutenden Schritt. Der Aufbau der schwefelhaltigen Polymervernetzung erfolgt durch die Reaktion des L-DOPAchinons mit der schwefelhaltigen Aminosäure Cystein zu



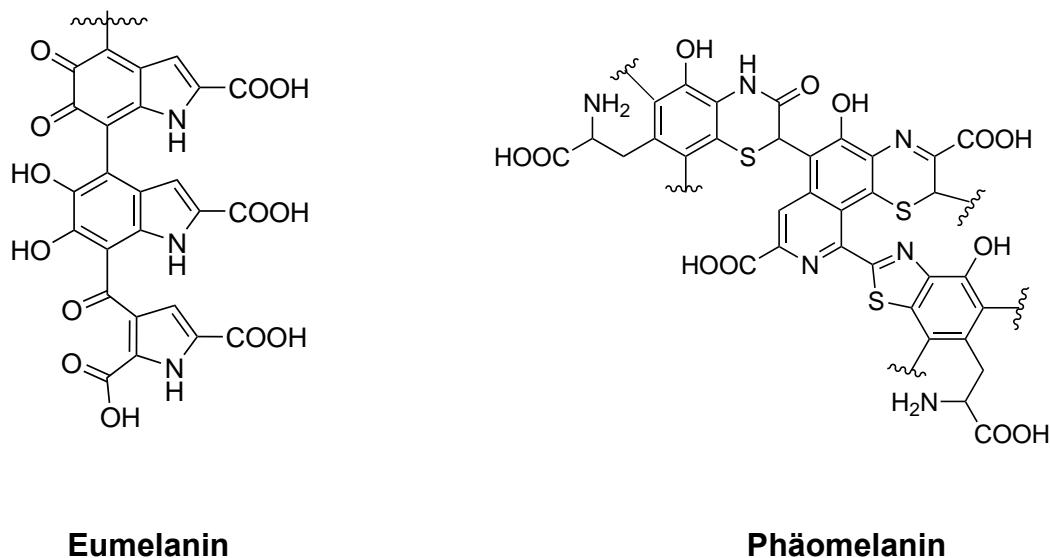
CysteinyldOPA. Die intermediäre Verbindung CysteinyldOPA cyclisiert nachfolgend zum 1,4-Benzothiazinylalanin, das zum Phäomelanin polymerisiert (Abbildung 1.3.12).



**Abbildung 1.3.12.** Übersicht der Reaktionsschritte zur Darstellung der Pigmente Eumelanin (links) und Phäomelanin (rechts). Der violette Kasten markiert die elementaren Schritte der Pigmentbildung, die durch die Tyrosinase (Ty) katalysiert werden.

Die Abbildung 1.3.12 zeigt eine schematische Zusammenfassung der Biosynthese der zwei Pigmentformen Eumelanin und Phäomelanin. Die ersten beiden Schritte der Melaninsynthese stellen die Schlüsselschritte dar, da die Bildung des L-DOPACHINONS notwendig ist für die nachfolgenden Syntheseschritte. Dieser Aspekt betont nochmals die Wichtigkeit der Tyrosinase und damit verbunden die immense Bedeutung ihrer uneingeschränkten Funktion.

In der Abbildung 1.3.13 sind die Grundstrukturen der Biopolymere Eumelanin (links) und Phäomelanin (rechts) gezeigt. Beide Pigmentformen bestimmen die Hautfarbe sowie die Farbe der Haare bzw. des Fells. Eine verstärkte Produktion des Gelbpigments Phäomelanins bewirkt beim Menschen eine Blond- bis Rotfärbung der Haare, während die überwiegende Bildung des Eumelanins zu braunem bis schwarzem Haar führt. Eine mit dem Alter nachlassende Produktion der Melanine führt somit zu grauen und weißen Haaren.<sup>[76]</sup>



**Abbildung 1.3.13.** Strukturausschnitte der zwei Pigmentformen; Eumelanin (links) und Phäomelanin (rechts).

Die qualitative und ungehemmte Bildung der Melanine ist für nahezu alle Lebewesen und Pflanzen zum Schutz unabdingbar. Vor diesem Hintergrund ist das Verständnis der enzymatischen Reaktionskaskade von besonderem Interesse der Forschung, um so neue Einblicke in das aktive Zentrum zu erhalten und entsprechende Erkrankungen verstehen zu können. Die Erkenntnisse der Untersuchungen stehen speziell bei der Entwicklung von Medikamenten und Therapien für Hauterkrankungen im Vordergrund. Um ein besseres Verständnis für die aktiven Zentren von Enzymen und deren katalysierten Reaktionen zu bekommen, werden niedermolekulare Modellsysteme angewendet. Die Aspekte der Modellchemie werden nachfolgend vorgestellt.

### 1.3.3.3 Modellchemie der Tyrosinase

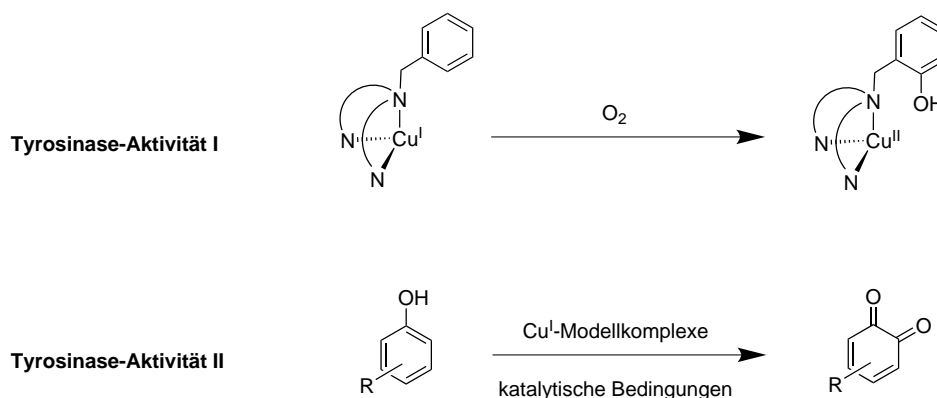
Die zentrale Fragestellung innerhalb der Modellchemie der Tyrosinase-Aktivität richtet sich an Einblicke in das aktive Zentrum und das Verständnis der enzymatischen Reaktionen des kupferhaltigen Proteins.<sup>[12]</sup> Speziell die detaillierten Reaktionen des dinuklearen Kupferzentrums gegenüber molekularem Sauerstoff sind von besonderem Interesse.<sup>[11,13]</sup> Das somit erhaltene Wissen kann effizient für die Entwicklung und Optimierung synthetischer Oxidationsprozesse genutzt werden.

Zur biomimetischen Modellierung der enzymatischen Reaktion können sogenannte niedermolekulare Modellkomplexe auf Basis von Kupfer(I)- und Kupfer(II)-Verbindungen herangezogen werden. Dabei können mittels der Verwendung von Modellkomplexen das aktive Zentrum und dessen Reaktivität imitiert werden. Der Vorteil bei der Verwendung niedermolekularer Kupfer-Komplexe stellt die Vernachlässigung der komplexen Aminosäureumgebung des Proteins dar sowie eine damit verbundene leichtere Zugänglichkeit, da sich die aktiven Zentren meist nur sehr schwer aus dem Proteinkomplex isolieren lassen. Zur Modellierung der koordinierenden Aminosäure Histidin im aktiven Zentrum werden verschiedene *N*-Donorliganden auf Basis strukturell ähnlicher bzw. verwandter Heterozyklen verwendet. Beispielsweise werden Pyridine, Imidazole oder Pyrazole als geeignete koordinierende Liganden verwendet. Die Tyrosinase katalysiert mit ihrer Reaktivität als Mono- und Diphenolase die *ortho*-Hydroxylierung von Monophenolen zu den entsprechenden Diphenolen (Catecholen) sowie die anschließende Zweielektronenoxidation zu den korrespondierenden *ortho*-Chinonen. Zur Modellierung der Tyrosinase-Reaktion mit Kupfer(I)- bzw. Kupfer(II)-Komplexen wurden in den vergangenen dreißig Jahren verschiedene Ansätze verfolgt.<sup>[12,77]</sup> Die Modellsysteme der Tyrosinase lassen sich entsprechend ihrer Reaktivitäten in zwei Bereiche unterteilen:

- **Tyrosinase-Aktivität I:** *ortho*-Hydroxylierungsreaktionen des aromatischen Ligandengerüsts
- **Tyrosinase-Aktivität II:** *ortho*-Hydroxylierungsreaktionen externer Monophenole

Die Anfänge der aromatischen Ligandhydroxylierungsreaktionen (Aktivität I) gehen in die achtziger Jahre zurück und die Arbeitsgruppen um Karlin, Tolman und Itoh konnten in diesem Forschungsbereich sehr gute Erfolge verzeichnen. Die Modellsysteme der Ligandhydroxylierungsreaktionen werden in dem Kapitel 3 detailliert vorgestellt.

Ein weiterer Aspekt der Tyrosinase-Modellsysteme spricht die Umwandlung externer Monophenole (Substrate) zu den entsprechenden *ortho*-Chinonen an (Aktivität II). Dieser zweite Ansatz der Modellsysteme fokussiert die katalytische Bildung der *ortho*-Chinone in Analogie zum enzymatischen System der Tyrosinase. Auch die Forschungsansätze in diesem Bereich begannen bereits Mitte der achtziger Jahre. Dabei stand die Entwicklung der katalytischen Bedingungen im Hinblick auf die Wahl der Äquivalente an Substrat und einer geeigneten Base im Vordergrund. Die Entwicklung katalytischer Modellsysteme bringt hohe Anforderungen mit sich, da die Kupfer(I)-Modellkomplexe gewisse Bedingungen erfüllen müssen. Zum einen müssen sie die *ortho*-Hydroxylierung des phenolischen Substrats vermitteln und das *ortho*-Chinon freisetzen und gleichzeitig müssen sie in der Lage sein, den Kupfer(I)-Zustand des Katalysatorkomplexes wieder herzustellen. Auf den Forschungsbereich der katalytischen Modellsysteme und ihre Reaktivität gegenüber externen Substraten wird im Kapitel 4 detailliert eingegangen. Eine schematische Darstellung der beiden Ansätze zur Entwicklung von Modellsystemen der Tyrosinase-Aktivität ist in der Abbildung 1.3.14 gezeigt.



**Abbildung 1.3.14.** Schematische Darstellung der Ansätze hinsichtlich der Entwicklung von Modellsystemen der Tyrosinase-Aktivität.

Die Entwicklung und Untersuchung möglicher Modellsysteme der Tyrosinase seit bereits mehr als dreißig Jahren zeigt die Wichtigkeit und äußerste Bedeutung dieses Forschungsansatzes. Über die Reaktivität der *ortho*-Hydroxylierung und Oxidationsreaktion hinaus steht weiterhin stets die Untersuchung reaktiver Kupfer-Sauerstoff-Intermediate im Fokus.<sup>[78]</sup> Zur Untersuchung und Charakterisierung reaktiver Intermediate sowie der *ortho*-Chinonbildung bedient man sich diverser spektroskopischer Methoden. Hinsichtlich der Bildung von *ortho*-Chinonen haben sich aufgrund ihrer delokalisierten  $\pi$ -Systeme UV/Vis-spektroskopische Untersuchungen bewährt. Im Rahmen dieser Arbeit wurden weitere Ergebnisse hinsichtlich der Entwicklung von Modellsystemen der Tyrosinase-Aktivität erzielt, die in Kapitel 3 und Kapitel 4 vorgestellt werden.

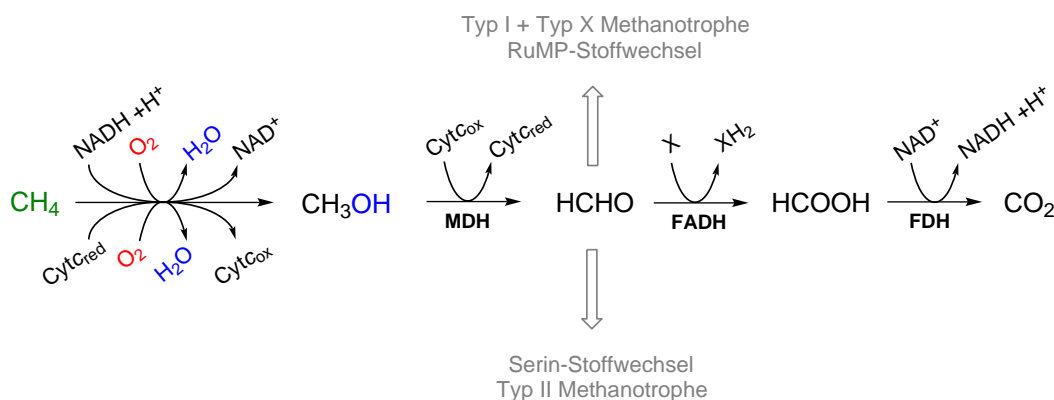
## 1.4 Methanmonooxygenasen

Im Gegensatz zu den zuvor vorgestellten sieben verschiedenen Typen der kupferhaltigen Enzyme gibt es weitere Kupferproteine, die nach dem aktuellen Stand der Forschung aufgrund fehlender Informationen und speziell spektroskopischer Kenntnisse noch nicht entsprechend klassifiziert werden konnten. Zu diesen nicht-klassifizierten Kupferenzymen zählt beispielsweise die partikuläre Methanmonooxygenase (pMMO).<sup>[79-81]</sup> Diese Form der Methanmonooxygenasen (MMO) wird im weiteren Verlauf dieses Abschnitts vorgestellt.

Methanmonooxygenasen, auch Oxidoreduktasen, stellen eine Enzymklasse dar, die in methanotrophen Bakterien den ersten Schritt des metabolischen Stoffwechsels, die Oxidation von Methan zu Methanol, katalysiert. Diese in Gegenwart von NADH (Nicotinamidadenindinukleotid) als Energiequelle und Sauerstoff ablaufende Reaktion stellt in der Natur einen faszinierenden und einzigartigen Prozess dar, der in den methanotrophen Bakterien unter ambienten und physiologischen Bedingungen entsprechend der folgenden Gleichung 1.2 abläuft:



Methanotrophe Bakterien (methanoxidierende Bakterien), wie beispielsweise das *Methylococcus capsulatus* (Bath), sind gram-negative, strikt aerobe Bakterien, die in Vibrionen-, Stäbchen- oder Kokkenform vorkommen können.<sup>[82]</sup> Methanotrophe Bakterien werden entsprechend ihrer Stoffwechselwege für die Oxidation von Methan und der Verwertung von Formaldehyd in drei verschiedenen Typen unterteilt (Typ I, II und X). Die verschiedenen Stoffwechselprozesse sind in der Abbildung 1.4.1 nach Hanson *et al.* gezeigt.<sup>[82]</sup>



**Abbildung 1.4.1.** Stoffwechselwege der verschiedenen Typen der methanotrophen Bakterien für die Oxidation von Methan und der Verwertung von Formaldehyd; Cyt<sub>c</sub> = Cytochrom c, FADH = Formaldehyddehydrogenase, FDH = Formiatdihydrogenase.<sup>[82]</sup>

Methan wird zunächst durch Sauerstoff zu Methanol oxidiert. Der primäre Alkohol reagiert dabei über eine Dehydrogenase weiter zu Formaldehyd und Ameisensäure; organische Produkte die letztlich in Form von Energie als CO<sub>2</sub> freigesetzt werden können.

Die kleinen methanotrophen Bakterien sind mit einer mikroskopischen Größe von 0.2 - 5 µm in verschiedensten Gewässern und Erdreihen allgegenwärtig und ihre Ansiedelung wird durch eine hohe Methankonzentration begünstigt.<sup>[82]</sup> Die methanotrophen Bakterien nutzen das äußerst inerte und reaktionsträge Methan als Kohlenstoffquelle, um ihren Energiebedarf zu decken. Dabei tritt der Aspekt in den Vordergrund, dass diese kleinen Bakterien unter sehr milden Bedingungen in der Lage sind, die äußerst stabile C-H-Bindung des Methans (C-H-Bindungsdissoziationsenergie = 104 kcal/mol) zu oxidieren.<sup>[13,79,80,83]</sup> Zu dieser Reaktion befähigt sie die Enzymklasse der Methanmonooxygenasen. Die aktiven Zentren dieser Proteinklasse konnten bereits erfolgreich aus den Organismen *Methylococcus capsulatus* (Bath; Typ X) und *Methylosinus trichosporium* OB3b (Typ II) isoliert und umfangreich charakterisiert werden.<sup>[13,83]</sup> Die Methanmonooxygenasen kommen in zwei verschiedenen Formen vor, die entsprechend ihres koordinierten Metallatoms und ihrer Lokalisation im Bakterium klassifiziert werden.<sup>[84]</sup> Diesbezüglich unterscheidet man zwischen der sogenannten eisenhaltigen, löslichen Form der MMO, die im Cytoplasma zu finden ist.<sup>[84]</sup> Diese Form der Methanmonooxygenasen wird als sMMO bezeichnet. Im Gegensatz dazu findet man die zweite, kupferhaltige Form der Methanmonooxygenasen als membrangebundene Form, die pMMO. Auf die signifikanten Unterschiede dieser zwei Formen der MMO wird in den nachfolgenden Abschnitten im Detail eingegangen. Die Untersuchung und Aufklärung der aktiven Zentren der Methanmonooxygenasen stellt einen elementaren Aspekt der gegenwärtigen Forschung dar. Im Hinblick auf die beeindruckende Reaktivität und Funktion der methanotrophen Bakterien können so gezielt Erkenntnisse für die synthetische und industrielle Methanoxidation bzw. Methanolproduktion gewonnen werden.<sup>[85]</sup> Aktuell sind für die industrielle Herstellung von Methanol, vergleichbar mit dem Haber-Bosch-Verfahren, sehr hohe Temperaturen sowie hohe Drücke erforderlich, um einen angemessenen Ertrag und Umsatz zu erzielen. Weiterhin ist die Verwendung geeigneter heterogener Katalysatoren in dem mehrstufigen Prozess der Methanolproduktion erforderlich.<sup>[85-87]</sup> Zur Aufklärung der aktiven Zentren der sMMO und pMMO bedient man sich, in Analogie zur Tyrosinase-Aktivität, niedermolekularer Modellsysteme, mittels derer die enzymatischen Reaktivitäten untersucht und verstanden werden sollen. Der nachfolgende Abschnitt dieser Arbeit stellt zunächst die Charakteristika der sMMO und pMMO vor, speziell im Hinblick auf die Reaktionen mit molekularem Sauerstoff, und präsentiert den aktuellen Stand der Modellchemie.

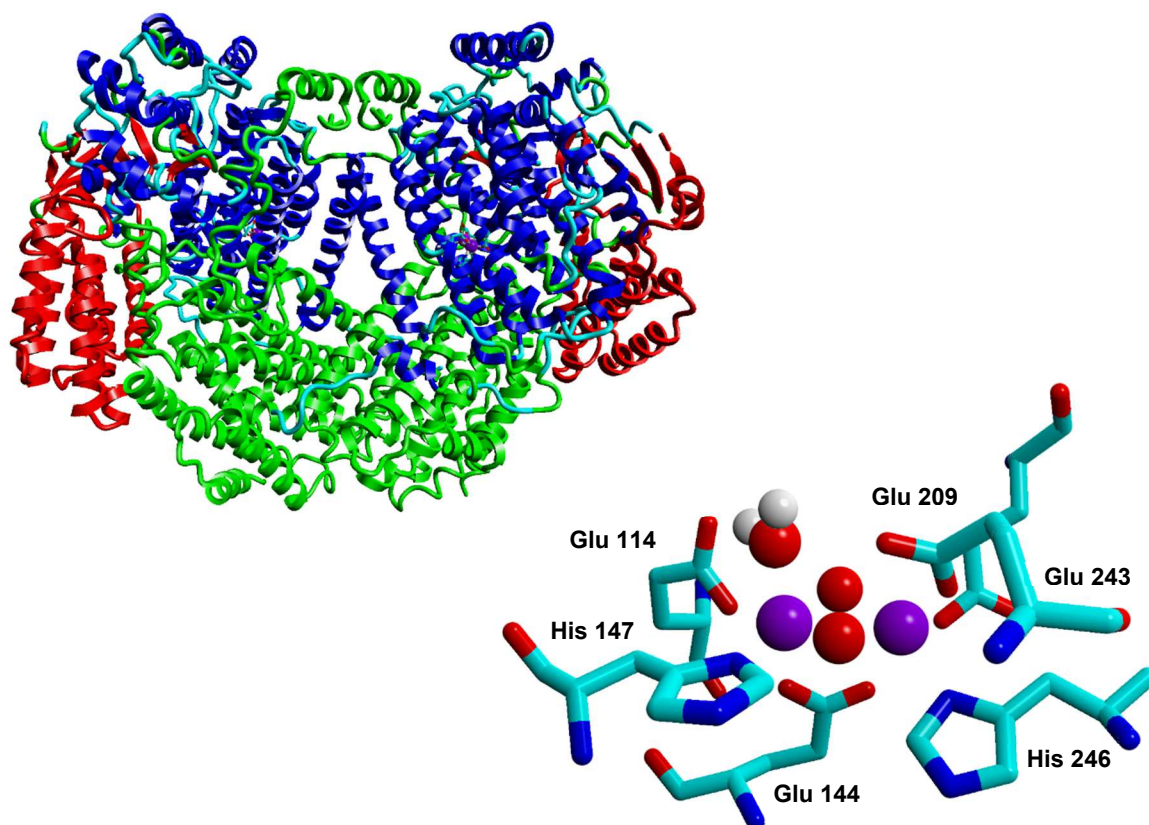
### 1.4.1 sMMO: Lösliche Form der Methanmonooxygenasen

Die lösliche Form der Methanmonooxygenasen, die sMMO (s = soluble), ist in dem Cytoplasma der Zelle lokalisiert. Sie stellt die eisenhaltige Form der MMO dar und ist nach dem aktuellen Stand der Forschung sehr gut untersucht.<sup>[85,88]</sup> Dieser Aspekt basiert auf der leichteren Zugänglichkeit der sMMO sowie deren höherer Stabilität und der damit verbundenen Möglichkeit der Isolierung. Im Hinblick auf die eisenhaltige Form ist hervorzuheben, dass sie sich nur bei einem Kupfermangel (Kupferkonzentration in der Zelle  $< 1 \mu\text{M}$ ) bildet.<sup>[82]</sup> Zur Expressierung der sMMO sind nur wenige methanotrophe Bakterien fähig; darüber hinaus gibt es lediglich eine einzige Gattung der Bakterien, die fakultativen Methanotrophen *Methylocella*, die ausschließlich auf der sMMO basiert, um ihren Energiehaushalt zu regulieren.<sup>[13,79,80,88]</sup> Ebenso ist die Reaktivität der löslichen Methanmonooxygenase nicht ausschließlich auf die Oxidation von Methan begrenzt. Die sMMO fungiert ebenfalls als Oxidoreduktase gegenüber strukturell ähnlichen Kohlenstoffverbindungen sowie auch aromatischen Substraten wie beispielsweise Ethylbenzol, oder auch ungesättigten, cyclischen und verzweigten Substraten.<sup>[83,85,89-92]</sup>

Das enzymatische System der sMMO ist aus drei Proteineinheiten aufgebaut, deren Kombination die katalytische Aktivität ermöglicht. Diese drei Einheiten werden als MMOH (MMOH<sub>red</sub> und MMOH<sub>ox</sub>; Hydroxylase), MMOB und MMOR bezeichnet. Das aktive Zentrum des Enzyms ist in der  $\alpha$ -Untereinheit der  $\alpha_2\beta_2\gamma_2$ -Hydroxylase, in der sogenannten MMOH-Einheit, lokalisiert.<sup>[83,88]</sup> Die  $\alpha$ -Einheiten sind dabei aus einem Hydroxo- und Carboxylat-verbrückten dinuklearen Nicht-Häm Dieisen-Zentrum aufgebaut. Die Kristallstruktur der MMOH-Untereinheit, isoliert aus *Methylococcus capsulatus* (Bath), konnte bereits 1993 von Rosenzweig *et al.* aufgeklärt werden.<sup>[93]</sup> Die Struktur der Hydroxylase-Einheit von *Methylosinus trichosporium* OB3b wurde 1997 von der Arbeitsgruppe um Ohlendorf gelöst.<sup>[94]</sup> Beide Strukturen zeigten, dass die koordinierenden Liganden der zwei Eisen-Ionen vier Glutamat- und zwei Histidinreste darstellen. Die oxidierte Form der Hydroxylase-Einheit, MMOH<sub>ox</sub>, repräsentiert den sogenannten Ruhezustand des aktiven Zentrums, und wird in einer pseudo-oktaedrischen Koordinationssphäre zusätzlich von einem Wasserliganden umgeben.<sup>[83]</sup> Die Eisen-Zentren liegen in der Oxidationsstufe +III vor und werden über zwei Hydroxid-Liganden verbrückt, wodurch die Eisen(III)-Ionen im high spin-Zustand antiferromagnetisch koppeln. In der reduzierten Form, MMOH<sub>red</sub>, liegen die Eisen-Ionen in der Oxidationsstufe +II und im high spin-Zustand schwach ferromagnetisch gekoppelt vor. Infolge der Änderung des Oxidationszustandes ändert sich ebenfalls die Koordinationsgeometrie des aktiven Zentrums. Die Hydroxid-Liganden verlassen

das dinukleare Eisen-Zentrum in Form von Wasser. Infolgedessen vergrößert sich der Abstand der beiden Metallzentren, die nun über eine Glutamat-Einheit verbrückt vorliegen. Zusätzlich liegt eine freie Koordinationsstelle für die nachfolgenden Reaktionen vor.<sup>[83,88,93]</sup> Die MMOH-Einheit ist in der Lage auch ohne Präsenz der MMOR- und MMOB-Komponente Disauerstoff zu aktivieren, sofern über chemische Wege das Eisenzentrum zu  $\text{Fe}^{2+}$  reduziert werden kann.<sup>[83]</sup>

Die Abbildung 1.4.2 zeigt die Kristallstruktur der MMOH-Einheit sowie eine vergrößerte Ansicht der *oxy*-Form des aktiven Zentrums.<sup>[93]</sup>



**Abbildung 1.4.2.** Kristallstruktur der MMOH-Einheit und eine vergrößerte Ansicht der *oxy*-Form des aktiven Zentrums; die Eisen-Zentren liegen im Zustand +III vor und sind über zwei OH-Liganden verbrückt; Fe = violett, O = rot, N = blau, C = türkis, H = grau.<sup>[20,93]</sup>

Neben der Hydroxylase-Einheit ist die MMOR-Komponente des aktiven Zentrums von entsprechender Bedeutung. Diese Reduktase-Einheit fungiert mit seinem Aufbau als Flavoprotein als Elektronenüberträger in den Redoxreaktionen. Entsprechend seiner Funktion transportiert es mittels seiner Cofaktoren die Elektronen von der NADH-Quelle zur MMOH-Einheit, die nachfolgend molekularen Sauerstoff binden und aktivieren kann. Die Aktivierung des Sauerstoffmoleküls erfolgt dabei über reaktive Superoxo- ( $\text{O}_2^-$ ) und Peroxointermediate ( $\text{O}_2^{2-}$ ), in denen das Eisenzentrum in der hochvalenten Oxidationsstufe +IV vorliegt.<sup>[88]</sup> Infolge der

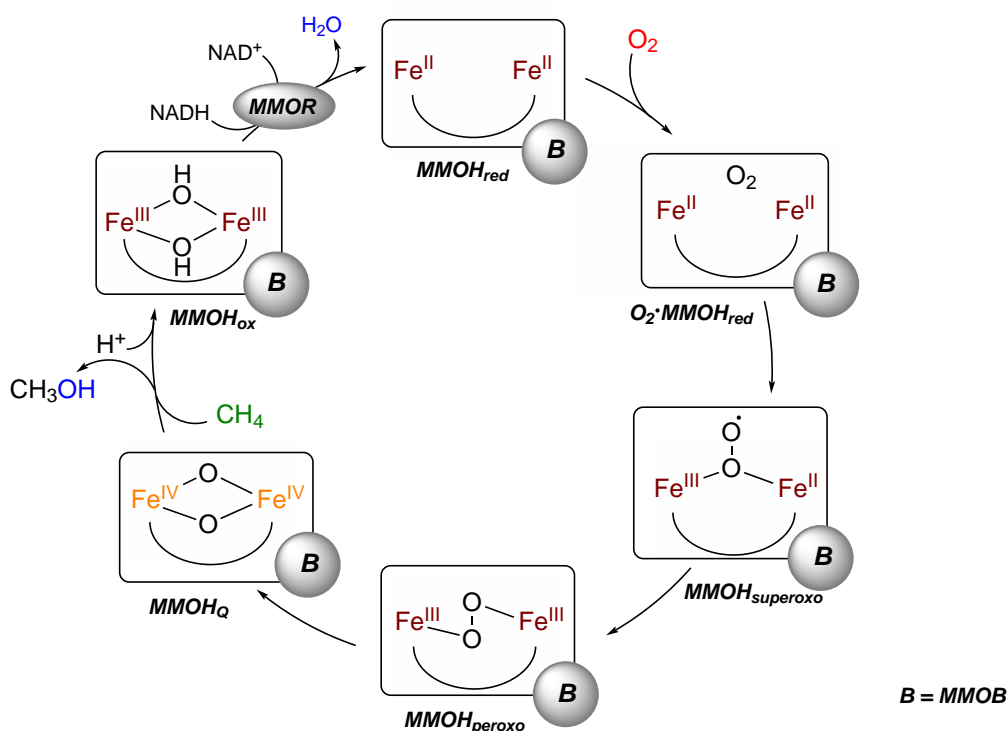


Aktivierung des Sauerstoffmoleküls wird die reduzierte Form der MMOH-Einheit in das Intermediat  $\text{MMOH}_Q$  überführt. Dieses hochreaktive Intermediat wirkt als starkes Oxidationsmittels, sodass das Methan zu Methanol hydroxyliert werden kann. Die beteiligte Proteineinheit geht als  $\text{MMOH}_{\text{ox}}$  aus der Oxidationsreaktion hervor, das Eisenzentrum liegt dabei im +III-Zustand vor. Der katalytische Zyklus der Methanoxidation wird mit der Übertragung von zwei Elektronen aus der NADH-Quelle geschlossen, in dem  $\text{MMOH}_{\text{ox}}$  zu der reduzierten Ausgangsform,  $\text{MMOH}_{\text{red}}$ , regeneriert wird.

Die dritte Proteinkomponente der sMMO, die MMOB, fungiert als regulatorisches Protein, enthält jedoch keine prosthetischen Gruppen als Cofaktoren. In seiner Funktion innerhalb der Genregulation ist es für die einzelnen Reaktivitäten der Komponenten verantwortlich und reguliert den Zugang entsprechender Substrate zur aktiven Einheit MMOH. Die Regulation der Reaktionsschritte erfolgt über die Bildung von aktiven Komplexen mit der Hydroxylase-Einheit MMOH. Dabei werden spezifische intermediäre Strukturen durchlaufen, die jeweils für bestimmte Reaktionsschritte hinsichtlich der Oxidation des Methans und anderer Substrate essentiell sind. Dieser Aspekt zeigt deutlich, dass die MMOB-Einheit eine elementare Komponente der sMMO darstellt, die verantwortlich ist für eine uneingeschränkte Reaktivität des Enzyms.<sup>[88,89,92,93]</sup>

Die einzelnen Schritte, an denen die drei Einheiten der sMMO beteiligt sind, lassen sich schematisch in einem katalytischen Zyklus zusammenfassen. Dieser ist in der Abbildung 1.4.3 nach Lippard und Banerjee *et al.* dargestellt.<sup>[88,95]</sup>

Der katalytische Zyklus der sMMO-Aktivität startet bei der reduzierten, aktiven Form der MMOH-Komponente ( $\text{MMOH}_{\text{red}}$ ). Die Reaktion mit einem Molekül Sauerstoff bildet zunächst intermediär den Eisen-Sauerstoff-Komplex  $\text{O}_2 \cdot \text{MMOH}_{\text{red}}$ . Dieser Komplex bildet eine radikalische Zwischenstufe, in der die beiden Eisen-Zentren gemischt-valent in den Oxidationsstufen +III und +II vorliegen und der Sauerstoff als Superoxo-Ligand gebunden wird ( $\text{MMOH}_{\text{superoxo}}$ ). Ausgehend von dem reaktiven Intermediat  $\text{MMOH}_{\text{superoxo}}$  erfolgt die Bildung des *end on*-verbrückten Peroxokomplexes  $\text{MMOH}_{\text{peroxo}}$ , sodass beide Eisen-Ionen den Zustand +III annehmen. An den  $\mu$ -1,2-trans-Peroxokomplex  $\text{MMOH}_{\text{peroxo}}$  anschließend bildet sich der hochvalente Dieisen(IV)-Komplex  $\text{MMOH}_Q$ . Der Oxidationszustand +IV der Eisenionen in der *bis*( $\mu$ -oxo)-Dieisen(IV)-Spezies stellt eine Besonderheit dar und das rautenförmige Intermediat wird auch als *diamond core* bezeichnet.<sup>[95,96]</sup> Dieses hochreaktive Intermediat ermöglicht nun die Oxidation des reaktionsträgen Methans. Für die Hydroxylierung des Methans wird nach dem aktuellen Stand der Forschung ein dem Cytochrom P-450 vergleichbarer radikalischer *rebound*-Mechanismus, einhergehend mit einer H-Atom-Abstraktion, postuliert.<sup>[97-100]</sup>



**Abbildung 1.4.3.** Der katalytische Zyklus der sMMO; gezeigt sind die verschiedenen Eisen-Sauerstoff-Intermediate. Die Hydroxylierung des Methans erfolgt durch den *diamond core* MMOH<sub>Q</sub>; nach Lippard und Banerjee *et al.*<sup>[88,95]</sup>

Nach der C-H-Aktivierung des Methans liegt die aktive Eisen-Spezies in Form der MMOH<sub>ox</sub>-Einheit vor. Diese ist aus einem dinuklearen Eisen(III)-Zentrum aufgebaut, die über zwei Hydroxid-Liganden verbrückt sind. Durch den Elektronentransport der Reduktase MMOR vom NADH wird die MMOH<sub>red</sub>-Form des aktiven Zentrums wieder hergestellt, sodass der katalytische Zyklus erneut durchlaufen werden kann (Abbildung 1.4.3).<sup>[83,88,92,95]</sup> Das aktive Zentrum der sMMO konnte bereits mittels röntgenkristallographischer Studien untersucht und charakterisiert werden. Dennoch sind nicht alle Details des aktiven Zentrums und dem zugrundeliegenden Mechanismus der Methanoxidation, speziell im Hinblick auf den hochreaktiven *diamond core*, bekannt. In diesem Zusammenhang ist die Verwendung von Modellsystemen für die sMMO-Aktivität von besonderem Interesse.

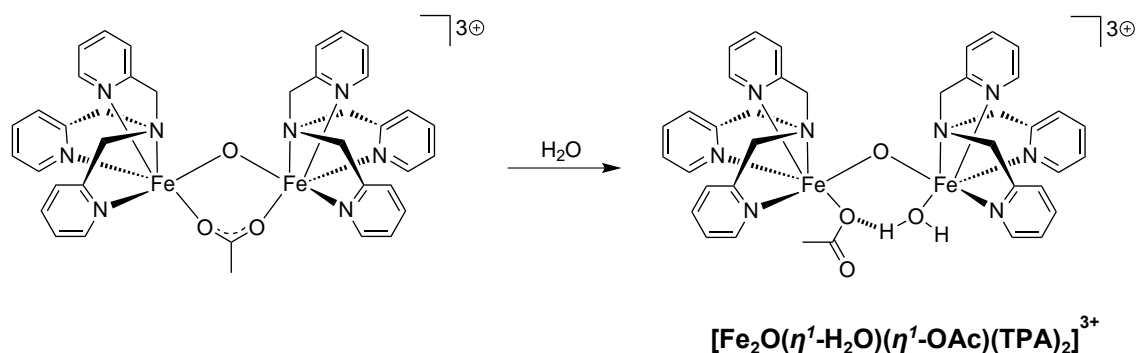
Innerhalb der Modellchemie bedient man sich niedermolekularer Modellkomplexe. Bei der Entwicklung der Modellsysteme wird zwischen dem biomimetischen und dem bioinspirierten Ansatz unterschieden.<sup>[101,102]</sup> Während die bioinspirierte Modellchemie die Nachahmung der Funktion des untersuchten Enzyms fokussiert, richtet sich der biomimetische Ansatz der Modellchemie an eine sehr ähnliche Imitation des aktiven Zentrums entsprechend der Geometrie und der am Metallatom koordinierenden Liganden.<sup>[101,102]</sup>

### 1.4.1.1 Modellchemie der sMMO

Zur Untersuchung des aktiven Zentrums der Reaktivität der sMMO werden sogenannte Modellsysteme der Methanmonooxygenase-Aktivität entwickelt und untersucht. Dabei steht stets die Imitation der Struktur *und* der Funktion des aktiven Zentrums im Vordergrund.<sup>[77,102-104]</sup> Besonders die Modellierung des hochreaktiven und hochvalenten Eisen(IV)-Zentrums im *diamond core* der MMOH-Einheit stellt bereits seit über dreißig Jahren eine große Herausforderung dar. Die bisher etablierten Modellsysteme der sMMO-Aktivität lassen sich entsprechend ihres Ligandendesigns und ihrer Reaktivität unterteilen.

Wie bereits in der Abbildung 1.4.2 gezeigt, ist das aktive Zentrum in der MMOH-Einheit über einen Glutamatrest verbrückt. In Anlehnung an den Aufbau des aktiven Zentrums wurden in einigen Modellsystemen daher Carboxylat-verbrückende Liganden verwendet. Frühere Studien der Arbeitsgruppe um Lippard zur Modellierung des Carboxylat-verbrückten Zentrums des ebenfalls eisenhaltigen Ferritins zeigten, dass Benzoesäure-verbrückte Modellsysteme sich nicht für das Abbilden eines Carboxylat-verbrückten Dieisen-Kerns eignen.<sup>[105-107]</sup>

In ersten erfolgreichen Ansätzen zur biomimetischen Modellierung der sMMO-Aktivität wurde 1999 ein Modellsystem von Fish *et al.* publiziert.<sup>[108]</sup> Der aktivierte Eisen(III)-Komplex  $[\text{Fe}_2\text{O}(\eta^1\text{-H}_2\text{O})(\eta^1\text{-OAc})(\text{TPA})_2]^{3+}$  auf Basis des vierzähligen Liganden Tris(2-pyridylmethyl)amin (TPA) (Abbildung 1.4.4) katalysiert in Gegenwart der Sauerstoffquelle *tert*-Butylhydroperoxid die Oxidation verschiedener Alkane, wie beispielsweise Cyclohexan zu einem Gemisch aus Cyclohexanon, Cyclohexanol und Cyclohexyl-*tert*-butylperoxid.<sup>[108]</sup>



**Abbildung 1.4.4.** Modellsystem der sMMO-Aktivität von Fish *et al.*; der aktivierte Komplex  $[\text{Fe}_2\text{O}(\eta^1\text{-H}_2\text{O})(\eta^1\text{-OAc})(\text{TPA})_2]^{3+}$  katalysiert die Oxidation von Alkanen.<sup>[108]</sup>

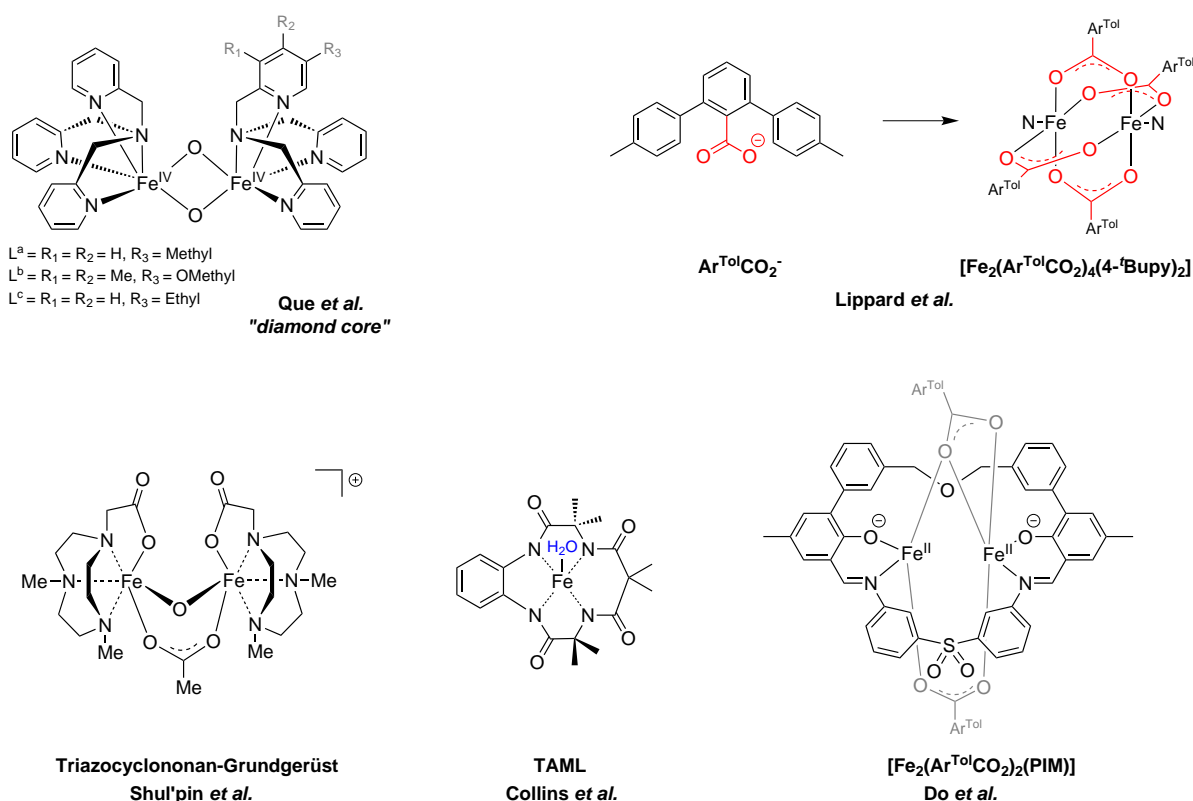
Das Carboxylat-verbrückte Modellsystem von Fish *et al.* auf Basis des Liganden TPA wurde 2007 in weiteren Studien von der Arbeitsgruppe um Que ebenfalls untersucht und das Ligandendesign für neue TPA-Liganden geringfügig modifiziert (Abbildung 1.4.5).<sup>[109]</sup> Mittels verschiedener Substituenten an den Pyridineinheiten des TPA-Grundgerüsts wurden drei verschiedene TPA-Liganden erhalten. Bei der Untersuchung dieser neuen Systeme wurde der Fokus auf das Modellieren des Eisen(IV) *diamond core* gelegt. Tatsächlich konnten die Autoren mittels elektrochemischer Oxidation einer gemischt-valenten Eisen(III)-Eisen(IV)-Vorläuferverbindung einen zweikernigen Eisen(IV)-Eisen(IV)-Komplex generieren.<sup>[109,110]</sup> Darüber hinaus zeigte der erhaltene Komplex eine schwache Aktivität gegenüber dem Substrat Dihydroanthracen hinsichtlich einer C-H-Aktivierung.<sup>[109,110]</sup> Mit diesem Ergebnis konnte erstmals ein Modellsystem des *diamond core* etabliert werden, das weiterhin eine C-H-Bindungsaktivierung aufweist (Abbildung 1.4.5).

Zur Reihe der Carboxylat-verbrückten Modellsysteme zählt auch der Terphenylcarboxylat-basierte dinukleare Eisen(II)-Komplex  $[\text{Fe}_2(\text{Ar}^{\text{Tot}}\text{CO}_2)_4(4\text{'Bupy})_2]$  der Arbeitsgruppe Lippard (Abbildung 1.4.5).<sup>[111]</sup> Das Terphenyl-Ligandenrückgrat wurde gewählt, um den sterischen Anspruch des Ligandengerüsts zu reduzieren, aber dennoch die Eigenschaften der Carboxylat-Brücke zu erhalten.<sup>[103,111]</sup> Der entsprechende Dieisen-Komplex zeigte eine sehr stabile vierfach-verbrückte schaufelradartige Struktur, von der auch eine gemischt-valente oxidierte Eisen(III)-Eisen(IV)-Form erhalten werden konnte. Jedoch wies der Modellkomplex gegenüber Substraten keine Reaktivität auf.<sup>[111]</sup> Ein weiteres nennenswertes Beispiel der Carboxylat-verbrückten Modellsysteme wurde 2007 von der Arbeitsgruppe Shul'pin publiziert (Abbildung 1.4.5).<sup>[112]</sup> Der Dieisen-Komplex auf Basis eines Triazacyclononan-Liganden zeigte infolge der Reaktion mit molekularem Sauerstoff die Bildung eines zweikernigen *mono*( $\mu$ -*oxo*)-Dieisen(III)-Komplexes, der in Gegenwart von Wasserstoffperoxid ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) die Oxidation von Methan zu Methanol und Methylhydroperoxid mit einer *turnover number* (TON) von 25 katalysiert.<sup>[112]</sup>

Neben den zuvor erwähnten verschiedenen Carboxylat-verbrückenden Ligandendesigns stellt der Aspekt der makrocyclischen Ligandenumgebung einen weiteren Ansatz hinsichtlich der biomimetischen Modellsysteme der sMMO-Aktivität dar. Mit einem Modellsystem der Arbeitsgruppe Collins auf Basis eines makrocyclischen Tetraamido-Liganden (TAML) konnte das hochvalente Eisen(IV)-Sauerstoff-Addukt des *diamond core* erfolgreich nachgeahmt werden (Abbildung 1.4.5). Der reaktive *bis*( $\mu$ -*oxo*)-Kern zeigte jedoch keine Aktivität hinsichtlich der Oxidation von Substraten.<sup>[113]</sup> Ein weiteres makrocyclisches System stellt der Komplex  $[\text{Fe}^{\text{II}}_2(\mu\text{-Ar}^{\text{Tot}}\text{CO}_2)_2(\text{PIM})]$  von Do *et al.* dar.<sup>[114]</sup> Dieses System basiert auf zwei Phenoxyimin-

Bausteinen, die über eine Diphenylsulfon- und eine Dibenzylether-Einheit verbrückt sind. Durch die Reaktion mit Terphenylcarbonsäure ( $\text{Ar}^{\text{Tol}}\text{CO}_2\text{H}$ ) und einem Eisen(II)-Präkursor kann der finale Komplex  $[\text{Fe}^{\text{II}}_2(\mu\text{-Ar}^{\text{Tol}}\text{CO}_2)_2(\text{PIM})]$  erhalten werden (Abbildung 1.4.5). Die Reaktion des Komplexes mit molekularem Sauerstoff lieferte ein Gemisch zweier Eisen-Sauerstoff-Spezies: (i) den ( $\mu\text{-oxo}$ )-Dieisen(III)-Komplex  $[\text{Fe}^{\text{III}}_2(\mu\text{-O})(\text{Ar}^{\text{Tol}}\text{CO}_2)_2(\text{PIM})]$  sowie (ii) den Komplex  $[\text{Fe}^{\text{III}}_2(\mu\text{-OH})_2(\text{Ar}^{\text{Tol}}\text{CO}_2)_2(\text{PIM})]$ , eine *bis*( $\mu\text{-hydroxo}$ )-Dieisen(III)-Spezies.<sup>[114]</sup>

Eine Übersicht der zuvor vorgestellten Modellsysteme ist in der Abbildung 1.4.5 zusammengefasst.



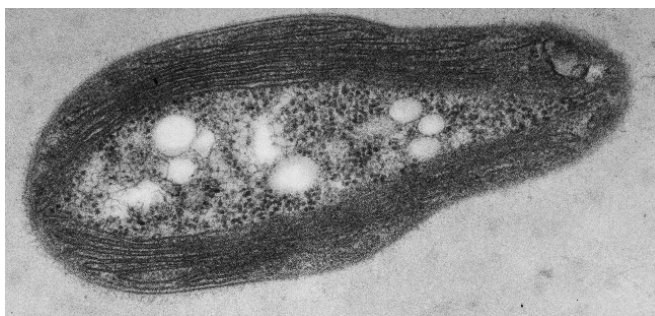
**Abbildung 1.4.5.** Übersicht der verschiedenen Ansätze zur Modellierung der sMMO-Aktivität der MMOH-Einheit.

Die verschiedenen Ansätze der Modellchemie zeigen deutlich, dass trotz der intensiven Forschung in diesem Bereich noch kein Modellsystem etabliert werden konnte, welches sowohl die Struktur als auch die Funktion des aktiven Zentrums der sMMO nahezu perfekt imitiert. Aus diesem Grund ist die Modellchemie der sMMO-Aktivität nach wie vor ein aktuelles Thema der gegenwärtigen Forschung und es werden weitere Ansätze hinsichtlich der biomimetischen Modellierung verfolgt. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass die Verwendung von Phenolaten und Iminfunktionen ein geeignetes Ligandendesign für Modellsysteme darstellt.

### 1.4.2 pMMO: Membrangebundene Form der Methanmonooxygenasen

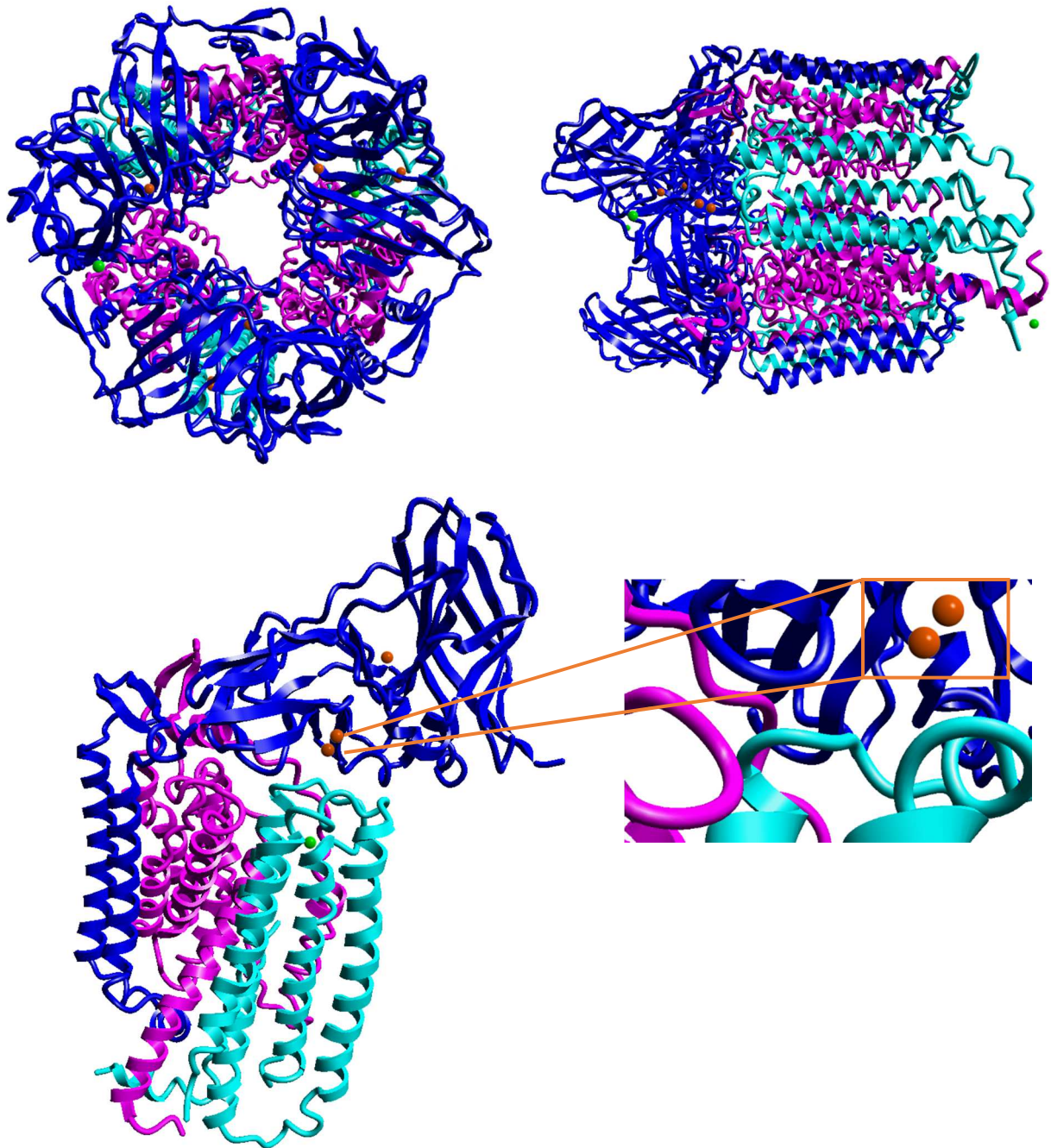
Während die Struktur und das aktive Zentrum der löslichen Form der Methanmonooxygenasen, der sMMO, bereits sehr gut untersucht und charakterisiert werden konnte, sind über die zweite existierende Form, der membrangebundenen pMMO, aktuell nur sehr wenige Details bekannt.<sup>[85,93,102,115,116]</sup> Dieser Aspekt erscheint zunächst sehr ungewöhnlich, da die pMMO die Form der Methanmonooxygenasen ist, die von allen methanotrophen Bakterien exprimiert werden kann, während die sMMO deutlich seltener vorkommt.<sup>[85]</sup> Aufgrund der Lokalisation der partikulären Methanmonooxygenase als membrangebundenes Enzym, ist sie jedoch nicht so leicht zugänglich und somit auch aufgrund ihrer Instabilität schwieriger zu isolieren.<sup>[79,80,117]</sup> Speziell im Hinblick auf das aktive Zentrum ist das Interesse an der Aufklärung der pMMO erst in den letzten zehn Jahren signifikant gestiegen, wohingegen die sMMO bereits seit gut 30 Jahren erforscht wird.<sup>[102,115,118]</sup> Sowohl die sMMO als auch die pMMO katalysieren in methanotrophen Bakterien die bemerkenswerte Oxidation von Methan zu Methanol. Außer den Methanmonooxygenasen ist lediglich das Homolog der Ammonium-Monooxygenase (AMO) zu dieser Reaktion fähig.<sup>[119]</sup>

Die folgende Abbildung 1.4.6 zeigt eine Transmissionselektronenmikroskop-Aufnahme (TEM) des *Methylosinus trichosporium* OB3b mit der intracytoplasmatischen Membran, in der die kupferhaltige Form der MMO, die pMMO, lokalisiert ist.<sup>[120]</sup>



**Abbildung 1.4.6.** Die TEM-Aufnahme des *Methylosinus trichosporium* OB3b zeigt die intracytoplasmatische Membran, in der die kupferhaltige Form der MMO, die pMMO, lokalisiert ist.<sup>[120]</sup>

Die erste Kristallstruktur der partikulären Methanmonooxygenase konnte 2005 von der Arbeitsgruppe um Rosenzweig mit einer Auflösung von 2.8 Å aufgeklärt werden.<sup>[79]</sup> Die Kristallstruktur, isoliert aus dem Bakterium *Methylococcus capsulatus* (Bath), zeigte, dass das Enzym aus einem Trimer einer  $\alpha_3\beta_3\gamma_3$ -Polypeptidanordnung aufgebaut ist. Die pMMO ist somit aus den drei Untereinheiten  $\alpha = \text{pmoB}$  (~ 47 kD),  $\beta = \text{pmoA}$  (~ 24 kD) und  $\gamma = \text{pmoC}$  (~ 22 kD) konstituiert (Abbildung 1.4.7).



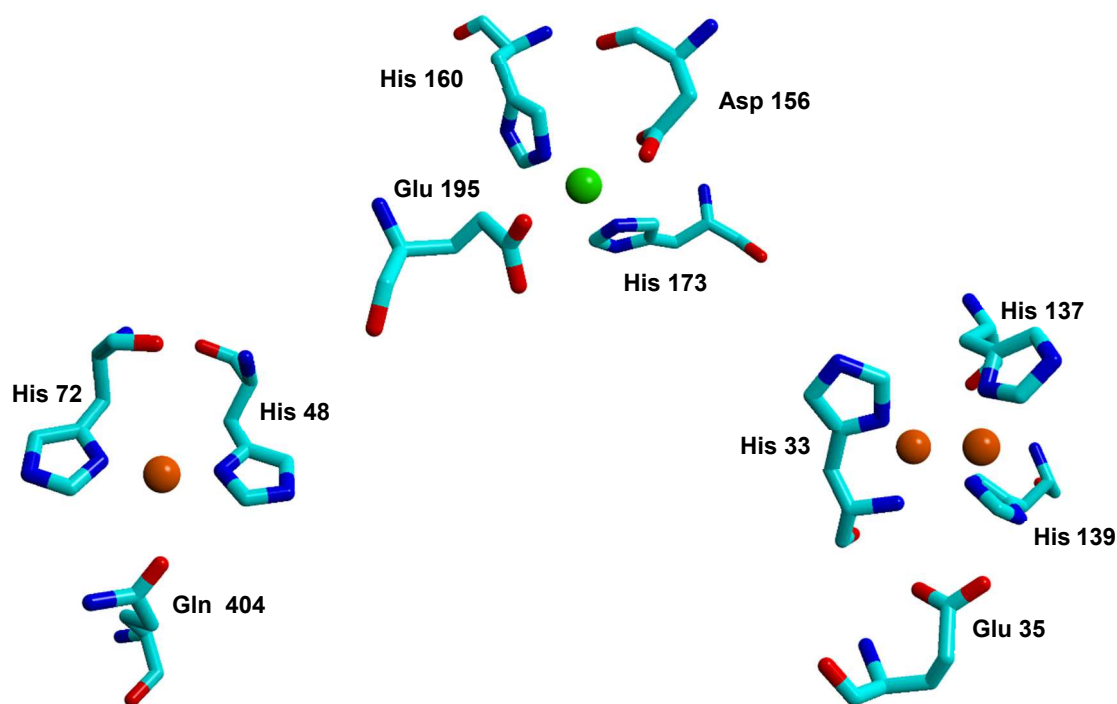
**Abbildung 1.4.7.** Kristallstruktur der pMMO mit den drei Untereinheiten pmoB (blau), pmoA (magenta), pmoC (türkis), isoliert aus dem Bakterium *Methylococcus capsulatus* (Bath); Frontal- und Seitenansicht (oben), vergrößerte Ansicht eines Trimers und des dinuklearen Kupferzentrums in der pmoB-Einheit (unten); Cu = orange, Zn = grün.<sup>[20,79]</sup>

In der Abbildung 1.4.7 ist der strukturelle Aufbau der pMMO gezeigt. Die Untereinheiten pmoA und pmoC sind als eine Reihe transmembraner Helices aufgebaut, während sich die aktive pmoB-Einheit in einer extrazellulären Domäne befindet. Hinsichtlich der Anzahl und der Identität der Metallzentren im aktiven Zentrum der pMMO gab es viele Jahre sehr kontroverse Annahmen und Diskussionen. Im Fokus der Annahmen stand, dass es sich bei dem relevanten Metallatom im



aktiven Zentrum um ein Kupferion handeln muss, jedoch konnte die Anzahl und der Oxidationszustand des Kupfers nicht näher erläutert werden.<sup>[117]</sup> Basierend auf der entsprechenden Hyperfeinstruktur der EPR-Signale wurde beispielsweise 2004 von Chan *et al.* die Annahme postuliert, dass für die katalytische Aktivität und den Elektronentransfer ein Trikupfer-Cluster aus fünf trinuklearen Kupferzentren verantwortlich ist.<sup>[83,121]</sup> Darüber hinaus gab es von Munck *et al.* eine sehr kontroverse Annahme, in deren Mittelpunkt ein Dieisenzentrum als katalytisch aktive Einheit stand.<sup>[122]</sup> Eine dritte Annahme hinsichtlich des aktiven Zentrums der pMMO diskutierte ein Dikupferzentrum, das für die Oxidation des Methans essentiell ist.<sup>[123,124]</sup>

Die erfolgreiche Aufklärung der Kristallstruktur bestätigte die dritte Annahme, dass das aktive Zentrum in der in der pmoB-Untereinheit lokalisiert ist, in der zwei Metallzentren identifiziert wurden (Abbildung 1.4.8).<sup>[79]</sup> Für die zwei Metallzentren in der pmoB-Einheit wurden (i) ein mononukleares Kupferzentrum und (ii) ein dinukleares Kupferzentrum angenommen. Ein drittes Metallzentrum, ein mononukleares Zinkzentrum, wurde in der pmoC-Einheit identifiziert (Abbildung 1.4.8).<sup>[79]</sup>



**Abbildung 1.4.8.** Die Aufklärung der Kristallstruktur der pMMO lieferte drei Metallzentren, die in der pmoB- und pmoC-Untereinheit lokalisiert sind, nach Rosenzweig *et al.*; Cu = orange, Zink = grün, O = rot, N = blau, C = türkis.<sup>[20,79]</sup>

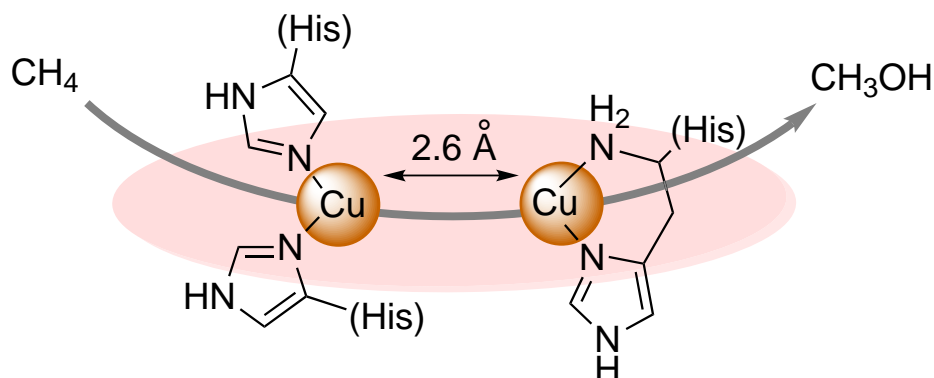


Angesichts dieser Ergebnisse stellte sich allerdings die Frage, ob an dem von drei Histidinresten asymmetrisch koordinierten, zweikernigen Kupferzentrum auch die Oxidation des Methans erfolgt? Diese zentrale Fragestellung trat insbesondere durch eine weitere Röntgenstrukturanalyse der pMMO aus dem Bakterium *Methylosinus trichosporium* OB3b in den Vordergrund.<sup>[81]</sup> Bei der Lösung dieser Struktur zeigte sich, dass das mononukleare Kupferzentrum nicht vorlag im Vergleich zur Struktur aus dem *Methylococcus capsulatus* (Bath). Weitere Unstimmigkeiten traten bezüglich des einkernigen Zinkzentrums auf, da das Zinkion in der zweiten Struktur durch ein Kupferion substituiert vorlag. Weitere Untersuchungen hinsichtlich dieser zwei verschiedenen Metallzentren lieferten das Ergebnis, dass das Bindungsmotiv des einkernigen Zink- bzw. Kupferzentrums ein Dieisenzentrum entsprechend der sMMO abbildet.<sup>[125]</sup> Folglich wurde basierend auf entsprechenden Ergebnissen darauf geschlossen, dass ein mögliches Dieisenzentrum infolge von Kristallisationsschritten und Vorgängen zur Aufreinigung entfernt wurde und mögliche Ionen aus Kristallisationslösungen als koordinierte Metallzentren vorlagen.<sup>[125]</sup>

Die Frage nach dem katalytisch aktiven Zentrum der pMMO konnte 2010 von der Arbeitsgruppe um Rosenzweig mit neuen Ergebnissen weitestgehend beantwortet werden.<sup>[118]</sup> Mithilfe rekombinanter DNA konnte eine modifizierte Proteinstruktur der pmoB-Einheit aus dem *Methylococcus capsulatus* (Bath) exprimiert werden. Strukturelle Untersuchungen mittels XAS- (Röntgenabsorptionsspektroskopie; *x-ray absorption spectroscopy*) und EXAFS-Untersuchungen (*extended x-ray absorption fine structure*) bestimmten einen geringen Kupfer-Kupfer-Abstand von 2.6 Å, der eindeutig das Vorliegen einer dinuklearen Kupfereinheit belegt.<sup>[118]</sup>

Die Ergebnisse dieser Studien konnten durch bemerkenswerte Nachweise hinsichtlich der Aktivität des Dikupferzentrums bestätigt werden. In umfassenden Experimenten konnte eine aktive pMMO isoliert werden und durch Zugabe einer cyanidhaltigen Lösung wurden zunächst alle Metallionen aus der Membran entfernt. Nachfolgende Messungen zeigten keine Reaktivität des aktiven Zentrums. Die anschließende Titration der inaktiven Spezies mit einer Kupferlösung führte reversibel zu einer 90 %igen Aktivität des zweikernigen Zentrums im Hinblick auf die Oxidation von Methan.<sup>[118]</sup> Interessant war dabei der Aspekt der erforderlichen Äquivalente der Kupferlösung. Nach der Zugabe von drei Äquivalenten war die Reaktivität zu 90 % wiederhergestellt, wohingegen eine Zugabe weiterer Kupferlösung zu einer Inhibierung der pMMO-Aktivität führte. Dieses Ergebnis lies die Aussage zu, dass für die katalytische Aktivität außer des dinuklearen Zentrums keine weiteren Kupferionen notwendig sind. Ebenso führte die Zugabe einer Eisenlösung zu keiner oxidativen Wirkung des Enzyms.<sup>[118]</sup>

Basierend auf den relativ aktuellen Ergebnissen von Rosenzweig *et al.* kann somit für das aktive Zentrum der pMMO, an dem die Oxidation des Methans erfolgt, das asymmetrisch koordinierte zweikernige Kupferzentrum postuliert werden (Abbildung 1.4.9).<sup>[123]</sup>



**Abbildung 1.4.9.** Schematische Darstellung der Oxidation von Methan zu Methanol, die am asymmetrisch koordinierten, dinuklearen Kupferzentrum der pMMO erfolgt.

Das für die Katalyse essentielle dinukleare Zentrum ist asymmetrisch aufgebaut, in dem ein Kupferion von zwei Histidinen über das Imin-Stickstoffatom des Heterozyklus koordiniert ist, während das zweite Kupferion von nur einem Histidinrest sowohl über das Imin-Stickstoff als auch über die terminale, primäre Aminfunktion koordiniert wird (vgl. Abbildung 1.4.9). In einer Entfernung von  $\sim 3$  Å befindet sich in der Nähe zum dinuklearen Zentrum ein zusätzlicher Glutamatrest.<sup>[79]</sup>

Neben der Aufklärung der Struktur des aktiven Zentrums richtet sich eine weitere wichtige Fragestellung an die Oxidationsstufen der charakterisierten Metallzentren. Speziell im Hinblick auf das mechanistische Verständnis des enzymatischen Systems ist dieser Aspekt von monumentaler Bedeutung. Vor diesem Hintergrund beschäftigt sich die Arbeitsgruppe um Rosenzweig mit der Aufklärung dieser zentralen Frage. In einer aktuellen Studie hinsichtlich der Charakterisierung der Kupferzentren konnten mittels XAS-Untersuchungen bedeutende Ergebnisse erhalten werden, die auf das Vorliegen von Kupfer(I)- und Kupfer(II)-Zentren hindeuten.<sup>[126]</sup> Weitere spektroskopische Studien unter Verwendung von EPR-Spektroskopie lieferten charakteristische Indizien für die Präsenz der oxidierten Form eines Typ 2-Kupferzentrums (vgl. Kapitel 1.3). Während Kupfer(I)-Spezies EPR inaktiv sind, können Kupfer(II)-Verbindungen mittels EPR-Spektroskopie detektiert werden.

Culpepper und Rosenzweig untersuchten mittels EPR-Spektroskopie verschiedene pMMO-Einheiten aus dem Bakterium *Methylococcus capsulatus* (Bath), in denen die unterschiedlichen Metallzentren des Enzyms lokalisiert sind. Während für das mononukleare Kupferzentrum die Oxidationsstufe +I identifiziert werden konnte, wurde für das interessante zweikernige Zentrum ein gemischt-valenter Zustand von Kupfer(I)-Kupfer(II) postuliert.<sup>[126]</sup>

Hinsichtlich der Reaktivität zeigt die pMMO im Gegensatz zur sMMO sowohl eine hohe Substratspezifität als auch eine starke Regio- und Stereoselektivität. Basierend auf umfassenden Ergebnissen wurde postuliert, dass der elementare Hydroxylierungsschritt zur Bildung des Methanols stets unter Beibehaltung der Konfiguration der oxidierten Form erfolgt.<sup>[82,115,125]</sup>

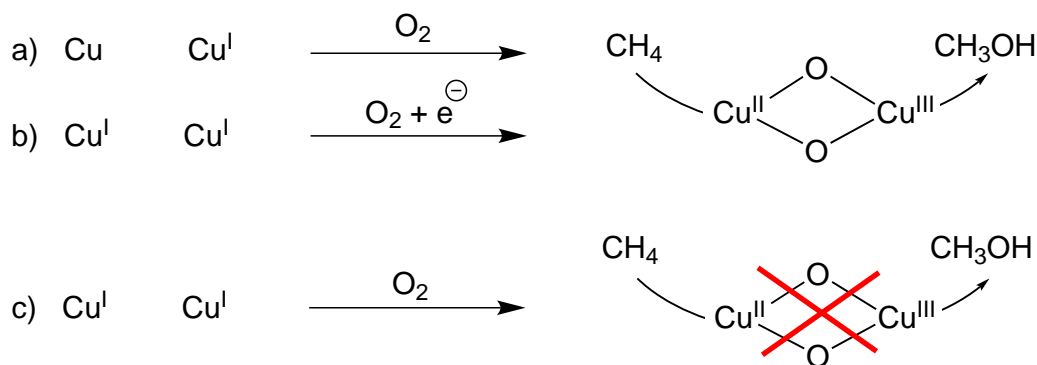
Einhergehend mit der Frage nach den relevanten Oxidationsstufen der Kupferionen, richtet sich somit ein weiterer Fokus auf die Charakterisierung der reaktiven Kupfer-Sauerstoff-Spezies, die die Oxidation von Methan zu Methanol vermittelt.<sup>[13,65,127-129]</sup> In diesem Zusammenhang steht die Frage, in welcher Form molekularer Sauerstoff an das dinukleare Zentrum gebunden wird, im Vordergrund. Betrachtet man andere zweikernige Kupferzentren, wie beispielsweise das der Typ 3-Kupferzentren im Hämocyanin, der Catechol Oxidase oder der Tyrosinase, stellt das aktive Kupfer-Sauerstoff-Addukt ein  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -verbrücktes Peroxointermediat dar (vgl. Kapitel 1.3).<sup>[12,13]</sup> In dieser side-on verbrückenden Geometrie wird ein Molekül Sauerstoff als Peroxid koordiniert, sodass die *oxy*-Form des aktiven Zentrum erhalten wird.<sup>[12]</sup>

Im Hinblick auf das postulierte dinukleare Zentrum der pMMO wird als Kupfer-Sauerstoff-Spezies ebenfalls ein Peroxointermediat bzw. das in einem tautomeren Gleichgewicht stehende *bis*( $\mu\text{-oxo}$ )-Intermediat diskutiert.<sup>[127]</sup> In einer Studie von Culpepper *et al.* wurde die Bildung eines Peroxointermediates als elementares Intermediat des oxidativen Schritts der pMMO detektiert. Diebezüglich untersuchten die Autoren die pMMO des *Methylococcus capsulatus* (Bath) auf ihr Verhalten gegenüber Sauerstoff und Wasserstoffperoxid. Die direkt isolierte pMMO aus dem Bakterium zeigte keine Reaktivität gegenüber Sauerstoff oder Wasserstoffperoxid. Daher wurde die vorliegende isolierte Form der pMMO mittels des Reduktionsmittels Ascorbat in die reduzierte Form überführt. Die nachfolgenden UV/Vis-spektroskopischen Untersuchungen der Reaktion der reduzierten pMMO mit Wasserstoffperoxid zeigten zwei intensive Absorptionsbanden in einem Wellenlängenbereich von 345 nm und 410 nm. Verglichen mit parallel durchgeführten spektroskopischen Studien hinsichtlich der Absorptionsspektren von *oxy*-Hämocyanin und *oxy*-Tyrosinase, konnte die Absorptionsbande bei 345 nm einer  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Spezies zugeordnet werden.<sup>[127]</sup> Die zweite Absorbanz bei etwas höheren Wellenlängen ist literaturbekannt und wird

durch Häm-Spuren des Proteinkomplexes hervorgerufen.<sup>[130]</sup> Interessanterweise konnte ein entsprechendes Kupfer-Sauerstoff-Intermediat nach Zugabe von molekularem Sauerstoff nicht detektiert werden.<sup>[127]</sup>

Weiterhin untersuchten Culpepper *et al.* das Verhalten des möglichen Kupfer-Sauerstoff-Komplexes in Gegenwart des Substrats Methan. Aus diesem Grund wurde die generierte *oxy*-Form für eine Stunde bei 45 °C mit Methan inkubiert. Die anschließende Messung eines UV/Vis-Spektrums zeigte, dass die Absorbanz bei 345 nm verschwunden war. Eine entsprechende Blindprobe, die ohne Methan inkubiert wurde, zeigte wiederum noch nach 12 h die *oxy*-Form. Diese Ergebnisse lassen somit die Schlussfolgerung zu, dass die bei 345 nm auftretende Absorptionsbande einem wichtigen Intermediat des katalytischen Zyklus der pMMO zuzuordnen ist.<sup>[127]</sup> Die Vergleichsstudien zur *oxy*-Tyrosinase und *oxy*-Hämocyanin deuten ein  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxointermediat an. Dennoch kann eine der *met*-Form der Tyrosinase vergleichbare Hydroxyverbrückte Spezies nicht vollständig ausgeschlossen werden, da diese Kupfer-Sauerstoff-Spezies im gleichen Wellenlängenbereich ( $\lambda_{\text{max}} = 330 \text{ nm}$ ) absorbiert.<sup>[13,65]</sup> Folglich lieferten die Studien von Culpepper *et al.* ein erstes bedeutendes Indiz dafür, dass (i) das dinukleare Zentrum der pMMO in der Lage ist ein Molekül Sauerstoff zu binden und (ii) sich offenbar ein side-on verbrückendes Peroxointermediat als reaktive Spezies bildet. Trotz alledem ist bis *dato* die Struktur des Kupfer-Sauerstoff-Addukts nicht vollständig aufgeklärt und identifiziert.<sup>[131]</sup>

Vor der zentralen Fragestellung nach dem beteiligten Kupfer-Sauerstoff-Addukt wurden von Shiota *et al.* verschiedene quantenchemische Studien unter Berücksichtigung relevanter Oxidationsstufen und Kupfer-Sauerstoff-Spezies durchgeführt (Abbildung 1.4.10). Ihr Fokus lag dabei auf dem mit dem Peroxointermediat im Gleichgewicht stehenden *bis*( $\mu\text{-oxo}$ )-Intermediat.<sup>[132]</sup>



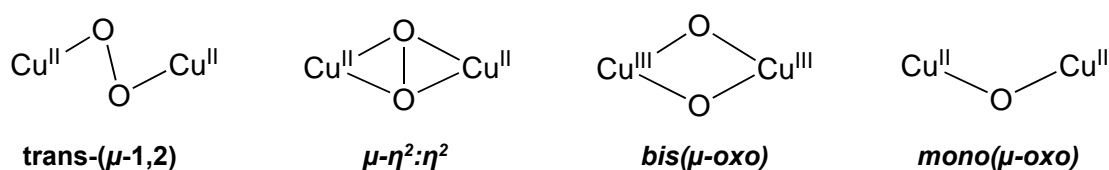
**Abbildung 1.4.10.** Verschiedene Kombinationen der Oxidationszustände der Kupferionen zur Generierung einer aktiven *bis*( $\mu\text{-oxo}$ )-Spezies.<sup>[132]</sup>

Frühe Ergebnisse der dichtefunktionaltheoretischen (DFT) Studien aus 2009 zeigten, dass lediglich mit der Kombination aus Kupfer(0) und Kupfer(I) der oxidative Schritt über ein gemischt-valentes *bis*( $\mu$ -*oxo*)-Intermediat ablaufen kann (Abbildung 1.4.10 a)). Die Kombination zweier Kupfer(I)-Zentren liefert kein reaktives *bis*( $\mu$ -*oxo*)-Intermediat, das ohne Zusatz eines weiteren Elektrons nicht fähig ist, den Katalyseschritt der Methanoxidation zu durchlaufen (Abbildung 1.4.10 b) und c)).

Aktuellere DFT-Studien von Yoshizawa *et al.* fokussieren eine der *met*-Form vergleichbare ( $\mu$ -*oxo*)-( $\mu$ -hydroxo)-Kupfer(II)-Kupfer(III)-Spezies als bedeutendes Intermediat für die C-H-Bindungsaktivierung. Mittels umfassender quantenchemischer Studien konnte ein möglicher Reaktionsmechanismus vorgeschlagen werden. Die ( $\mu$ -*oxo*)-( $\mu$ -hydroxo)-Form, die die protonierte Form des  $\mu$ - $\eta^2$ : $\eta^2$ -Peroxointermediates darstellt, wird durch die Übertragung eines Protons von einem Aminosäurerest induziert. Ein Tyrosinrest, der in der zweiten Koordinationssphäre des aktiven Zentrums lokalisiert ist, stellt das benötigte Proton zur Verfügung und überträgt es auf die side-on verbrückende Struktur unter gleichzeitiger O-O-Bindungsspaltung des Peroxointermediates.<sup>[133]</sup> Auch diese Ergebnisse stellen das  $\mu$ - $\eta^2$ : $\eta^2$ -verbrückende Intermediat als relevantes Addukt für die C-H-Bindungsaktivierung des Methans in den Vordergrund und stehen im Einklang mit der zuvor von Culpepper *et al.* diskutierten Möglichkeit einer *met*-Form als Zwischenstufe.<sup>[127]</sup>

Sehr aktuelle quantenchemische Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Yoshizawa zeigten weitere überzeugende Ergebnisse hinsichtlich eines möglichen  $\mu$ - $\eta^2$ : $\eta^2$ -Strukturmotivs.<sup>[134]</sup> In Anlehnung an die Daten der Kristallstruktur von Rosenzweig *et al.* aus dem Jahre 2005 wurden die Kupfer-Sauerstoff-Bindungslängen des side-on verbrückenden Peroxointermediates des aktiven Zentrums der pMMO berechnet.<sup>[79]</sup> Die Ergebnisse zeigten, dass die berechneten Bindungslängen für die Kupfer-Sauerstoffbindungen im Singulettzustand des möglichen Peroxointermediates in sehr guter Übereinstimmung mit experimentellen Daten der charakterisierten Dikupfer-Peroxospezies der Tyrosinase und des Hämocyanins stehen.<sup>[29,41,135]</sup>

Neben den zuvor vorgestellten charakteristischen  $\mu$ - $\eta^2$ : $\eta^2$ - und *bis*( $\mu$ -*oxo*)-Strukturmotiven für zweikernige Kupferzentren, werden zwei weitere Möglichkeiten der Bindung des molekularen Sauerstoffs im aktiven Zentrum der pMMO diskutiert. Diese verschiedenen Struktur motive der Kupfer-Sauerstoff-Verbrückung sind in der Abbildung 1.4.11 dargestellt.<sup>[131,133]</sup>



**Abbildung 1.4.11.** Übersicht der verschiedenen Bindungsmotive hinsichtlich der Bildung reaktiver Kupfer-Sauerstoff-Addukte.<sup>[131]</sup>

Speziell im Hinblick auf den zugrundeliegenden Mechanismus der pMMO wurde ein *mono( $\mu$ -oxo)*-Komplex als aktives Kupfer-Sauerstoff-Intermediat in Betracht gezogen und diskutiert.<sup>[123,131]</sup> Über diese Form der Kupfer-Sauerstoff-Verbrückung ist aufgrund seiner Instabilität und der damit verbundenen schwierigen Charakterisierung in der Literatur relativ wenig bekannt. Die Instabilität des Intermediates lässt sich mit der Verteilung der Elektronendichte eines einzigen Oxidoliganden auf zwei elektronenreiche Kupfer(II)-Ionen erklären. Beispielsweise reagiert dieses Kupfer-Sauerstoff-Intermediat in Anwesenheit von Wasser unmittelbar zu dem *bis( $\mu$ -hydroxo)*-Dikupfer(II)-Gegenstück.<sup>[136-138]</sup>

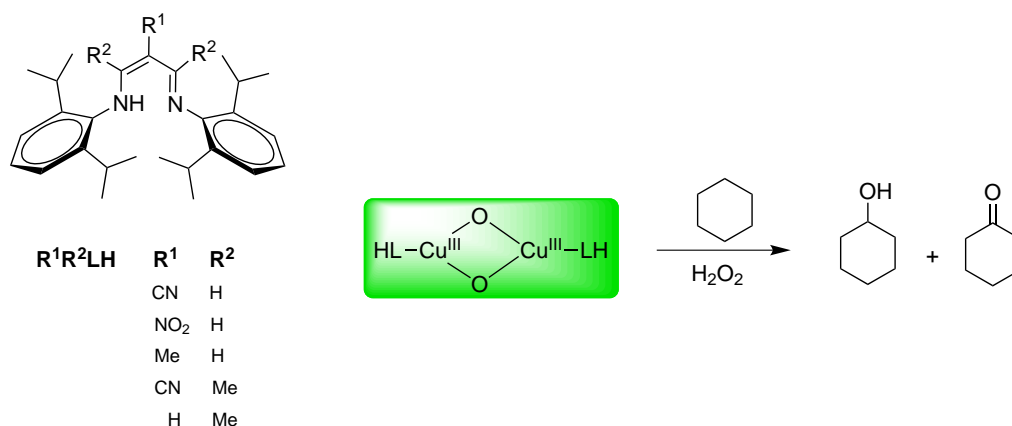
Die Aufklärung der reaktiven Kupfer-Sauerstoff-Spezies, die im aktiven Zentrum der partikulären Methanmonooxygenase die Oxidation des Methans vermittelt, ist ein wichtiger Aspekt der gegenwärtigen Forschung. Speziell im Hinblick auf die verschiedenen Struktur motive der Kupfer-Sauerstoff-Reaktivität sind nach wie vor viele Fragen offen. In diesem Zusammenhang rückt in dem Bereich der bioanorganischen Chemie die Entwicklung entsprechender Modellsysteme für die Reaktivität der pMMO in den Vordergrund. Während es für die Modellierung der sMMO-Aktivität bereits eine Reihe verschiedener Ansätze gibt, ist dieses Feld für die Modellierung der pMMO-Aktivität nahezu unerforscht.<sup>[123,131]</sup> Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich die sMMO und die pMMO in ihrer Struktur, ihrer Substratspezifität und insbesondere im aktiven Zentrum komplett unterscheiden.<sup>[139]</sup>

Der aktuelle Stand der Modellchemie für die pMMO-Aktivität im Hinblick auf verschiedene Ansätze wird im nachfolgenden Abschnitt kurz vorgestellt und im Kapitel 5 detailliert erläutert.

### 1.4.2.1 Modellchemie der pMMO

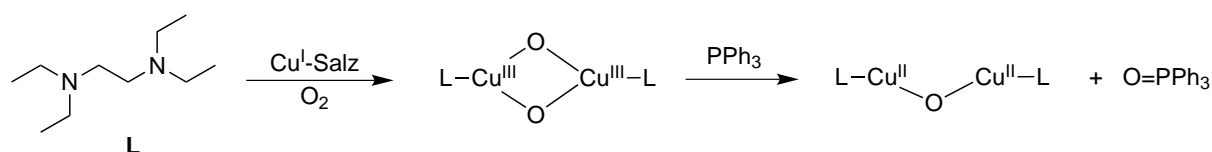
Wie bereits in dem Kapitel 1.4.1.1 angesprochen, steht die Modellierung der Methanmonooxygenase-Aktivität seit geraumer Zeit im Fokus der bioanorganischen Chemie. Während es für die Modellsysteme der sMMO-Aktivität bereits verschiedene Ansätze hinsichtlich des Ligandendesigns gibt, wurden in den letzten Jahren für die pMMO-Aktivität nur sehr wenige Modellsysteme etabliert. Jedoch berücksichtigen diese bisher publizierten Modellsysteme entweder (i) die Oxidation von aromatischen oder aliphatischen Substraten oder (ii) die Synthese reaktiver Kupfer-Sauerstoff-Spezies steht im Vordergrund.<sup>[140,141]</sup> Darüber hinaus gibt es hinsichtlich des Ligandenrückgrats bzw. der zugrundeliegenden Struktur der Modellsysteme verschiedene Ansätze. Diese werden zwischen symmetrischen und asymmetrischen Modellsystemen unterschieden. Letztere Gruppe berücksichtigt die asymmetrische Koordination des Dikupferzentrums im aktiven Zentrum der pMMO. Im Folgenden werden die Modellsysteme auf Basis eines symmetrischen Ligandendesigns vorgestellt. Die Modellsysteme mit asymmetrischem Charakter werden im Kapitel 5 im Detail diskutiert.

Erste Ansätze für ein symmetrisches Modellsystem, das die Oxidation aliphatischer Substrate katalysiert, wurden 2006 von der Arbeitsgruppe um Itoh veröffentlicht.<sup>[142]</sup> Die Autoren synthetisierten eine Reihe verschieden substituierter  $\beta$ -Diketiminato-Kupfer(II)-Komplexe, die die Oxidation eines aliphatischen Substrats katalysieren. In Gegenwart von Wasserstoffperoxid ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) wurde Cyclohexan zu Cyclohexanol und Cyclohexanon oxidiert. Als reaktives Kupfer-Sauerstoff-Intermediat der katalytischen Aktivität wurde dabei mittels UV/Vis-spektroskopischer Studien ein *bis*( $\mu$ -oxo)-Intermediat mit dem Auftreten einer charakteristischen Absorbanz bei 440 nm identifiziert (Abbildung 1.4.12).<sup>[142]</sup>



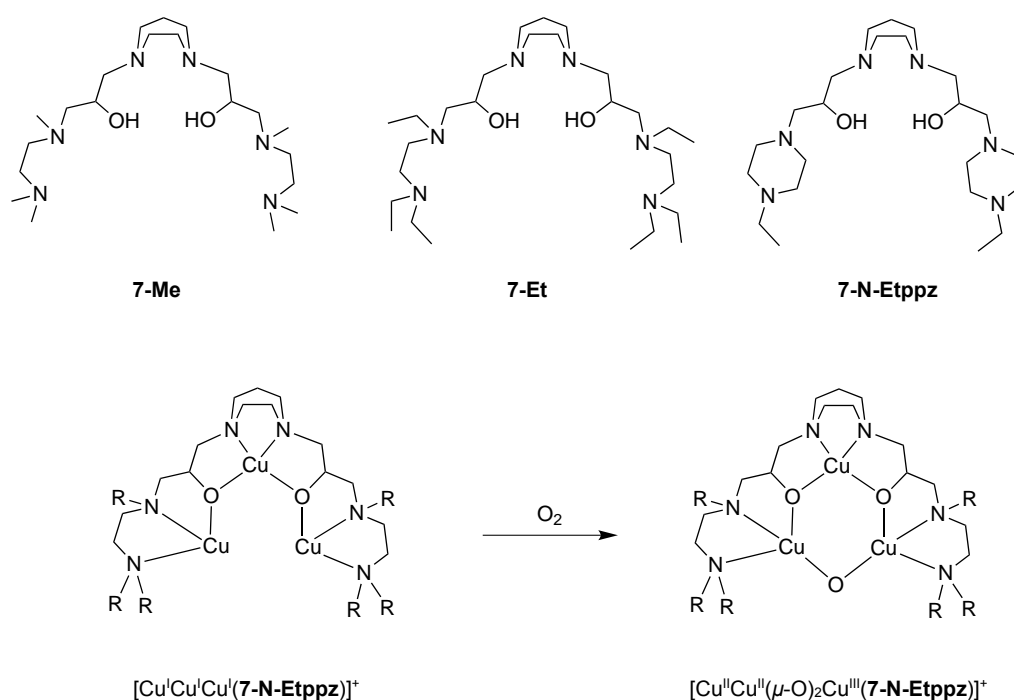
**Abbildung 1.4.12.** Von Itoh *et al.* entwickelte Modellsysteme auf Basis verschiedener  $\beta$ -Diketiminato-Kupfer(II)-Komplexe. Über eine *bis*( $\mu$ -oxo)-Spezies erfolgt in Gegenwart von  $\text{H}_2\text{O}_2$  die Oxidation von Cyclohexan.<sup>[142]</sup>

Ein weiteres Modellsystem der pMMO-Aktivität, das ein *bis*( $\mu$ -*oxo*)-Intermediat ausbildet, wurde bereits 2004 von der Arbeitsgruppe um Chan publiziert.<sup>[143]</sup> Ihr zugrundeliegender Komplex basiert auf dem Liganden *N,N,N',N'*-Tetraethylethylendiamin (**L**). Die Reaktion mit molekularem Sauerstoff bei -80 °C zeigte die Bildung des charakteristischen *bis*( $\mu$ -*oxo*)-Kupfer(III)-Sauerstoff-Intermediates, welches mittels verschiedener spektroskopischer Methoden nachgewiesen werden konnte. Die nachfolgende Zugabe des Substrats Triphenylphosphin (PPh<sub>3</sub>) führte zu der oxidierten Spezies Triphenylphosphinoxid (O=PPh<sub>3</sub>) unter gleichzeitiger Bildung eines *mono*( $\mu$ -*oxo*)-Kupfer(II)-Intermediates (Abbildung 1.4.13).<sup>[143]</sup>



**Abbildung 1.4.13.** Reaktivität des Modellsystems von Chan *et al.*; über eine *bis*( $\mu$ -*oxo*)-Spezies erfolgt die Oxidation des Substrats PPh<sub>3</sub> unter Bildung eines *mono*( $\mu$ -*oxo*)-Kupfer(II)-Komplexes.<sup>[143]</sup>

Weitere Modellsysteme der pMMO-Aktivität wurden 2007 und 2013 ebenfalls von der Arbeitsgruppe um Chan publiziert.<sup>[144,145]</sup> Die multidentaten Liganden **7-Me**, **7-Et** und **7-N-Etppz**, die auf einer 1,4-Diazepangrundstruktur basieren, bilden mit Kupfer(I)-Präkursoren Trikupfer-Cluster aus. Die Reaktion der Trikupfer-Cluster mit molekularem Sauerstoff resultiert in dreifach-verbrückenden *mono*( $\mu$ -*oxo*)-Spezies (Abbildung 1.4.14).

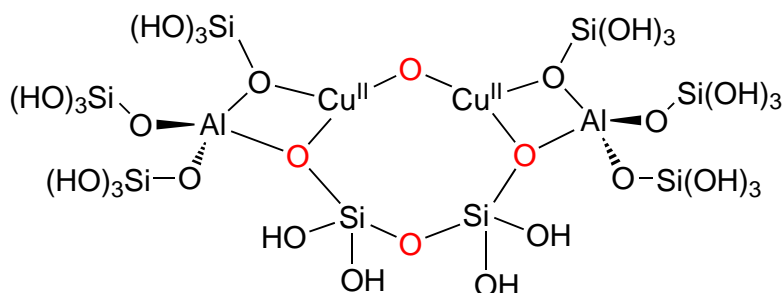


**Abbildung 1.4.14.** Trikupfer-Cluster als Modellsysteme der pMMO-Aktivität von Chan *et al.*<sup>[144,145]</sup>



Der trinukleare Komplex  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{Cu}^{\text{I}}\text{Cu}^{\text{I}}(\text{7-N-Etppz})]^+$  ist in der Lage, bei Raumtemperatur effektiv Methan zu Methanol zu oxidieren. Umfangreiche UV/Vis-spektroskopische sowie quantenchemische Studien zeigten, dass diese Reaktivität über den *mono*( $\mu$ -oxo)-verbrückenden Komplex  $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{Cu}^{\text{II}}(\mu\text{-O})_2\text{Cu}^{\text{III}}(\text{7-N-Etppz})]^+$  vermittelt wird (Abbildung 1.4.14).

Die Grundstruktur des Trikupfer-Clusters ist ebenfalls in dem kupferhaltigen Zeolith Cu-ZSM-5 zu finden. Zeolithe stellen Gerüstsilicate, genauer Alumosilicate, dar, die aus einer Vielzahl an  $\text{SiO}_4$ - und  $\text{AlO}_4$ -Tetraedern aufgebaut sind (Abbildung 1.4.15). Ihre allgemeine Summenformel pro Elementarzelle entspricht  $\text{Na}_{0,3}\text{H}_{3,8}[(\text{AlO}_2)_{4,1}(\text{SiO}_2)_{91,9}]$ .<sup>[146]</sup>



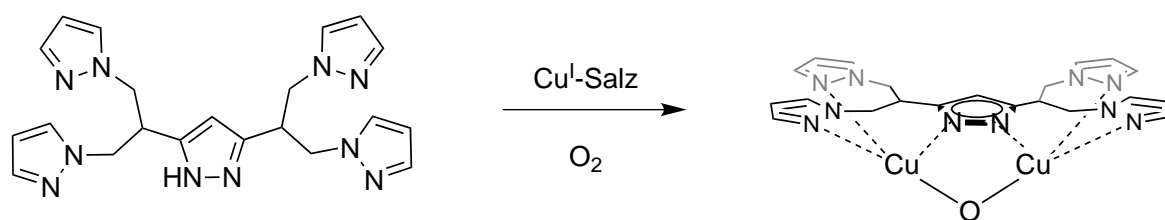
**Abbildung 1.4.15.** Grundstruktur des aktiven Zentrums des Gerüstsilicats im Zeolith Cu-ZSM-5.

Kupferhaltige Zeolithe mit ihren käfig- und kanalartigen Strukturen finden aufgrund ihrer großen Oberfläche viele Anwendungen in der heterogenen Katalyse, beispielsweise bei der Zersetzung von Stickoxiden ( $\text{NO}_x$ ).<sup>[147,148]</sup>

Eine Studie der Arbeitsgruppe Schoonheydt etablierte den Zeolith Cu-ZSM-5 als biomimetisches Modellsystem der pMMO-Aktivität.<sup>[149]</sup> Der Zeolith ist in der Lage, das äußerst inerte Methan selektiv zu Methanol zu oxidieren.<sup>[149-151]</sup> Hinsichtlich der katalytisch aktiven Kupfer-Sauerstoff-Spezies wurden verschiedene Ansätze verfolgt.<sup>[149,150]</sup> Zunächst wurde ein *bis*( $\mu$ -oxo)-Intermediat als reaktive Spezies für die Oxidation des Methans postuliert.<sup>[149]</sup> UV/Vis-spektroskopische Studien zeigten infolge der Aktivierung des Cu-ZSM-5 mit molekularem Sauerstoff eine intensive Absorptionsbande in dem Wellenlängenbereich um 440 nm, die der Bildung eines *bis*( $\mu$ -oxo)-Intermediates zuzuordnen ist. Das gebildete Methanol konnte adsorbiert auf dem Katalysator isoliert und charakterisiert werden. Hinsichtlich der somit nicht katalytisch effizienten Bildung des Methanols wird in diesem Zusammenhang von einer stöchiometrischen Oxidation gesprochen.<sup>[150]</sup> Weitere Studien der Reaktivität des Cu-ZSM-5 führten zu einer detaillierten Charakterisierung des Kupfer-Sauerstoff-Addukts, das die Oxidation des Methans induziert. Mittels umfangreicher Resonanz-Raman-Experimente sowie detaillierter DFT-Studien konnte eine *mono*( $\mu$ -oxo)-Einheit

als reaktive Spezies des Cu-ZSM-5 identifiziert werden.<sup>[150,151]</sup> Vergleichbar mit der eisenhaltigen Form der Methanmonooxygenase wurde auch ein eisenhaltiger ZSM-5 Zeolith, der Fe-ZSM-5, entwickelt. Dieser zeigte ebenfalls eine Aktivität hinsichtlich der Oxidation von Methan zu Methanol. Im Gegensatz zum Cu-ZSM-5 erfolgte die Aktivität des Fe-ZSM-5 jedoch nur nach Aktivierung des Zeoliths mit Distickstoffmonoxid, aber nicht mit molekularem Sauerstoff.<sup>[152]</sup>

In Anlehnung an die zugrundeliegende Struktur des aktiven Zentrums im Cu-ZSM-5-Zeolithgerüst (vgl. Abbildung 1.4.15) wird in der Arbeitsgruppe Tuzek derzeit ein weiteres symmetrisches Modellsystem der pMMO-Aktivität entwickelt.<sup>[153]</sup> Dieses potentielle zweikernige Modellsystem basiert auf dem multidentaten Liganden **MMO5**, der aus fünf Pyrazoleinheiten aufgebaut ist (Abbildung 1.4.16). Dieses Modellsystem wurde basierend auf DFT-Studien so designt, dass es in der Lage ist hinsichtlich des Kupfer-Kupfer-Abstandes ebenfalls eine *mono( $\mu$ -oxo)*-Einheit als reaktive Spezies auszubilden.



**Abbildung 1.4.16.** Symmetrisches Modellsystem der pMMO-Aktivität auf Basis des Liganden **MMO5** aus der Arbeitsgruppe Tuzek.<sup>[153]</sup>

Die zuvor vorgestellten Ansätze zur Entwicklung von Modellsystemen der sMMO- und pMMO-Aktivität zeigen, dass geeignete Modellsysteme gewisse Anforderungen mit sich bringen. Insbesondere im Hinblick auf die Aktivität der Substratoxidation gibt es derzeit noch nicht viele funktionelle Modellkomplexe. Weiterhin ist die Struktur des Kupfer-Sauerstoff-Addukts aufgrund fehlender Kenntnisse über das enzymatische System weiterhin ungeklärt.

Die Entwicklung eines reaktiven Modellsystems der pMMO-Aktivität, speziell unter Berücksichtigung der asymmetrischen Koordinationsumgebung des aktiven Zentrums, stellt einen anspruchsvollen und hoch interessanten Aspekt der bioanorganischen Chemie dar. Im Rahmen dieser Arbeit wurden neue Ergebnisse hinsichtlich der Entwicklung eines möglichen Modellsystems der Aktivität der partikulären Methanmonooxygenase erlangt, die in dem Kapitel 5 vorgestellt werden.

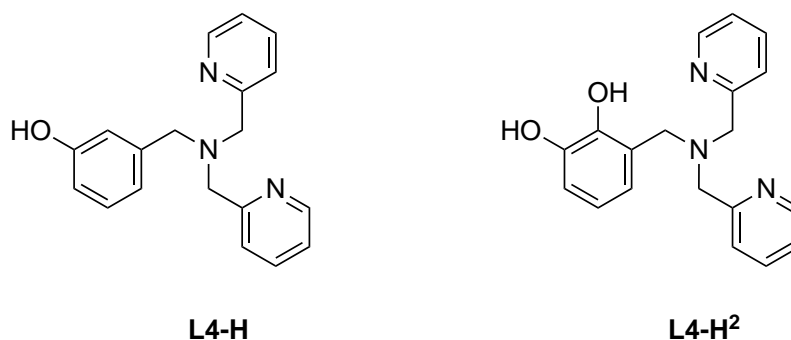
## 2 Motivation und Aufgabenstellung

### 2.1 Modellsysteme der Tyrosinase

Während der vergangenen dreißig Jahre wurden zahlreiche Modellsysteme hinsichtlich der Tyrosinase-Aktivität entwickelt und charakterisiert. Trotz umfangreicher Studien sind dennoch gegenwärtig nicht alle Fragen in Bezug auf das enzymatische System beantwortet. Im Rahmen dieser Arbeit sollten zur Untersuchung sowie zur Aufklärung mechanistischer Details weitere Modellsysteme der Tyrosinase-Aktivität synthetisiert und charakterisiert werden.

#### 2.1.1 Aromatische Ligandhydroxylierung

Im ersten Teil dieser Arbeit sollte die Synthese des bereits zuvor synthetisierten pyridinbasierten **L4-H**-Systems optimiert und das System eingehend hinsichtlich der Reaktivität der aromatischen Ligandhydroxylierung in *ortho*-Position des vorkoordinierten Phenols untersucht werden. In diesem Zusammenhang stand die Charakterisierung des entstehenden Oxygenierungsproduktes mittels diverser spektroskopischer Methoden im Vordergrund, um so einen definierten Beleg für die Struktur des möglichen *ortho*-Chinons zu erhalten. Weiterhin sollte das Catechol-Analogon des **L4-H**-Systems mit dem neuen Liganden **L4-H<sup>2</sup>** synthetisiert und der entsprechende Kupfer(I)-Komplex hinsichtlich seiner Reaktivität gegenüber molekularem Sauerstoff untersucht werden (Abbildung 2.1.1). Aus den erhaltenen Ergebnissen sollten Rückschlüsse auf die Reaktivitäten der Modellsysteme erhalten werden. Weiterhin sollte ein entsprechender Mechanismus für die Reaktivitäten unter Berücksichtigung des Nachweises eines reaktiven Kupfer-Sauerstoff-Intermediates postuliert werden.



**Abbildung 2.1.1.** Zu synthetisierende tridentate Liganden **L4-H** und **L4-H<sup>2</sup>**, deren Kupfer(I)-Komplexe als Modellsysteme der Tyrosinase untersucht werden sollten.

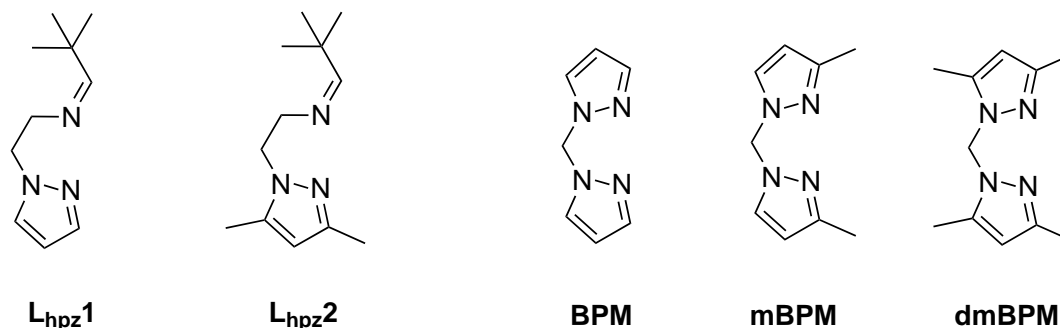
### 2.1.2 Katalytische Modellsysteme der Tyrosinase

In dem ersten Teil dieser Arbeit sollte weiterhin ein Set von fünf verschiedenen pyrazolbasierten, bidentaten Liganden synthetisiert werden, deren Kupfer(I)-Komplexe als katalytische Modellsysteme der Tyrosinase-Aktivität untersucht werden sollten (Abbildung 2.1.2).

Das Design der sogenannten **L<sub>hpz</sub>X**-Systeme im Hinblick auf die *tert*-butyl-terminierte Iminfunktion wurde dabei von den bereits bekannten **L<sub>py</sub>1**- und **L<sub>bzm</sub>1**-Systemen adaptiert. Mit den Kupfer(I)-Komplexen der neuen Liganden **L<sub>hpz</sub>1** und **L<sub>hpz</sub>2** sollte die katalytische Umwandlung des oft verwendeten Substrats 2,4-Di-*tert*-butylphenol (2,4-DTBP-H) zu dem entsprechenden 3,5-Di-*tert*-butyl-*ortho*-chinon (3,5-DTBO) nach einem bekannten Protokoll untersucht werden. Im Fokus stand dabei die Fragestellung, ob durch die Verwendung elektronenreicherer Liganden eine Erhöhung der katalytischen Aktivität induziert werden kann.

Unter dem gleichen Aspekt sollten symmetrische Bis(pyrazolyl)methan-basierte Modellsysteme (**BPM**, **mBPM** und **dmBPM**) der Tyrosinase-Aktivität entwickelt und charakterisiert werden. Mit den symmetrischen Systemen sollte insbesondere der Einfluss des Ligandengerüsts (Fehlen der *tert*-butyl-terminierten Iminfunktion) sowie der des verwendeten Substrats auf die katalytische Aktivität untersucht werden. Daher wurde mit den **BPM**-basierten Systemen ein Set von sechs Monophenolen als externe Substrate in der katalytischen Oxygenierung eingesetzt.

Ein weiterer Fokus im Hinblick auf die möglichen katalytischen Modellsysteme stellte die Charakterisierung des reaktiven Kupfer-Sauerstoff-Intermediates dar, um weitere Hinweise auf mechanistische Details der katalytischen Modellsysteme erhalten zu können und somit einen katalytischen Zyklus der Systeme zu formulieren.



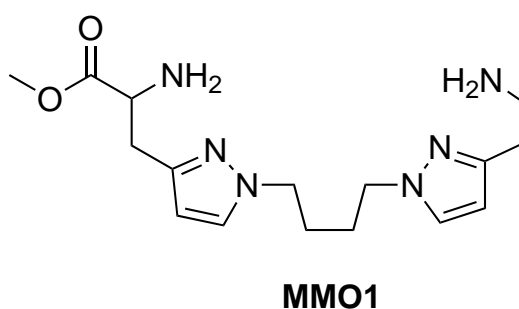
**Abbildung 2.1.2.** Zu synthetisierende bidentate Pyrazolliganden für neue katalytische Modellsysteme der Tyrosinase-Aktivität.

## 2.2 Modellsysteme der pMMO

Der Bereich der Modellsysteme für die Aktivität der partikulären Methanmonooxygenase (pMMO) ist in der bioanorganischen Chemie noch nahezu unerforscht, hat aber in den vergangenen Jahren sehr an Interesse gewonnen. Während erste Ansätze der pMMO-Modellchemie die Reaktivität hinsichtlich der Oxidation von Substraten oder die Abbildung der reaktiven Kupfer-Sauerstoff-Spezies fokussieren, steht die asymmetrische und biomimetische Modellierung des aktiven Zentrums noch im Hintergrund. Im Rahmen dieser Arbeit sollte ein Modellsystem der pMMO-Aktivität entwickelt werden, welches insbesondere die asymmetrische Koordination der Kupfer-Ionen im aktiven Zentrum berücksichtigt und durch die Verwendung einer Aminosäurestruktur im Ligandengerüst einen äußerst biomimetischen Charakter aufweist.

Im zweiten Teil dieser Arbeit sollte daher der neue asymmetrische Ligand **MMO1** synthetisiert werden und der entsprechende dinukleare Kupfer(I)-Komplex sollte ein biomimetisches Modellsystem des aktiven Zentrums der pMMO darstellen (Abbildung 2.2.1).

Der Fokus des Ligandendesigns sollte dabei auf der primären Aminfunktion und der veresterten Aminosäure auf Basis von Pyrazolalanin liegen. Daher wurde eine sehr anspruchsvolle Syntheseroute zum Aufbau des asymmetrischen Ligandenrückgrats entwickelt. Die zentrale Fragestellung richtete sich dabei auf den Aspekt, ob der asymmetrische Aufbau unter Erhalt der verschiedenen funktionellen Gruppe realisierbar ist und welche Strategie hinsichtlich des asymmetrischen Aufbaus verfolgt werden soll. Sollen zunächst die Pyrazoleinheiten verbrückt werden oder sollte zuerst der Aufbau der Seitenarme erfolgen?

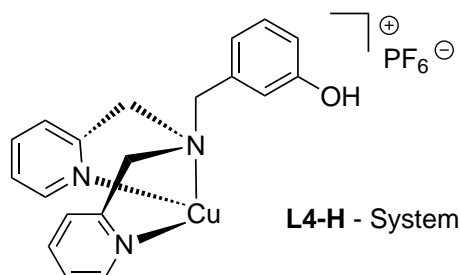


**Abbildung 2.2.1.** Zu synthetisierender asymmetrischer und biomimetischer Ligand **MMO1**, dessen dinuklearer Kupfer(I)-Komplex ein Modellsystem der pMMO darstellen soll.



### 3 Modellsysteme der Tyrosinase I

#### 3.1 Die Reaktivität des L4-H-Systems: Aromatische Ligandhydroxylierung



##### 3.1.1 Einleitung

Zur Modellierung der Tyrosinase-Aktivität wurden in den vergangenen dreißig Jahren zahlreiche niedermolekulare Modellsysteme auf Basis von Kupfer(I)- und Kupfer(II)-Komplexen entwickelt und untersucht.<sup>[10,154-158]</sup> Diese Modellsysteme werden entsprechend ihrer Reaktivitäten in zwei verschiedene Kategorien differenziert (vgl. Abbildung 1.3.14):

- (i) Modellsysteme, die einen aromatischen Teil des Ligandengerüsts in *ortho*-Position hydroxylieren,<sup>[136,159-164]</sup>
- (ii) Modellsysteme, die die *ortho*-Hydroxylierung von externen Substraten (Monophenolen) katalysieren.<sup>[165-177]</sup>

Die Anfänge für Modellsysteme der Ligandhydroxylierungsreaktion machten Karlin und Mitarbeiter Mitte der achtziger Jahre mit der Entwicklung des XYL-Systems.<sup>[136]</sup> Der Ligand *meta*-XYLpy<sub>2</sub> ist aus einer *meta*-Xylenbrücke und vier Pyridineinheiten aufgebaut, sodass für zwei Kupfer(I)-Ionen jeweils drei Koordinationsstellen der *N*-Donoren zur Verfügung stehen (Abbildung 3.1.1). Die Reaktion des korrespondierenden dinuklearen Kupfer(I)-Komplexes mit molekularem Sauerstoff bei kryogenen Temperaturen resultierte in der Hydroxylierung der verbrückenden Xyleneinheit. Eingehende UV/Vis-spektroskopische Untersuchungen sowie die Durchführung von <sup>18</sup>O<sub>2</sub>-Experimenten lieferten das Ergebnis, dass die Hydroxylierungsreaktion des Aromaten über ein charakteristisches  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxointermediat erfolgt (Abbildung 3.1.1).<sup>[178]</sup> Die postulierte Hydroxylierungsreaktion über das reaktive Kupfer-Sauerstoff-Intermediat wurde später mit fundierten Ergebnissen der Grenzorbitaltheorie von Solomon *et al.* interpretiert.<sup>[179]</sup>

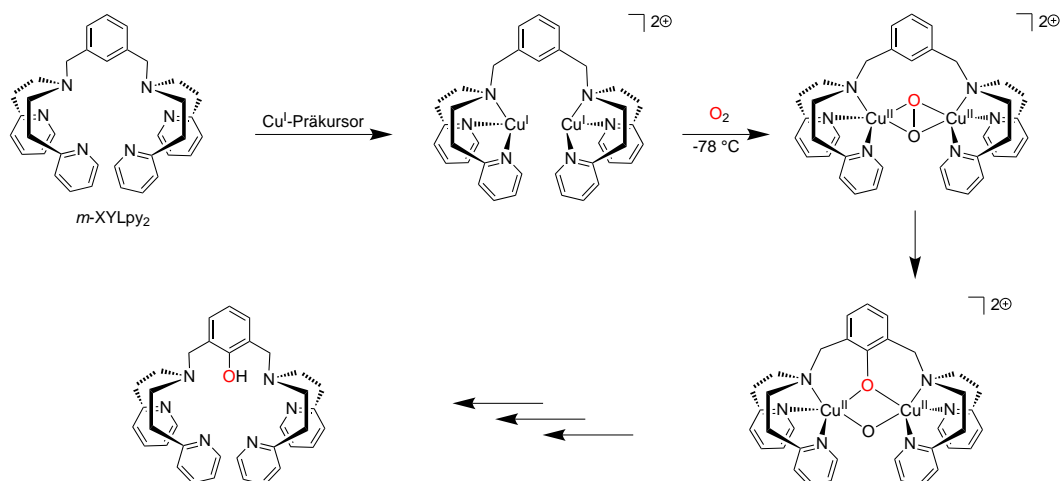


Abbildung 3.1.1. Hydroxylierungsreaktion des Cu<sup>I</sup>XYL-Systems über ein  $\mu$ - $\eta^2$ : $\eta^2$ -Peroxo-Intermediat.<sup>[136]</sup>

Ein weiteres Modellsystem hinsichtlich einer Hydroxylierungsreaktion am aromatischen Part des Liganden wurde im Jahre 1992 ebenfalls von der Arbeitsgruppe um Karlin etabliert. Der korrespondierende Kupfer(I)-Komplex des Liganden PhCH<sub>2</sub>PY<sub>2</sub> zeigte während der Reaktion mit molekularem Sauerstoff eine *N*-Dealkylierungsreaktion des Ligandengerüsts, einhergehend mit der Bildung von Benzaldehyd (Abbildung 3.1.2a)).<sup>[137]</sup> Eine vergleichbare Reaktivität beobachteten Mitte der neunziger Jahre Tolman und Mitarbeiter mit ihrem Bn<sub>3</sub>TACN-System (Abbildung 3.1.2 b)).<sup>[180]</sup> Die entsprechenden Modellsysteme mit ihren Reaktivitäten sind in Abbildung 3.1.2 dargestellt.

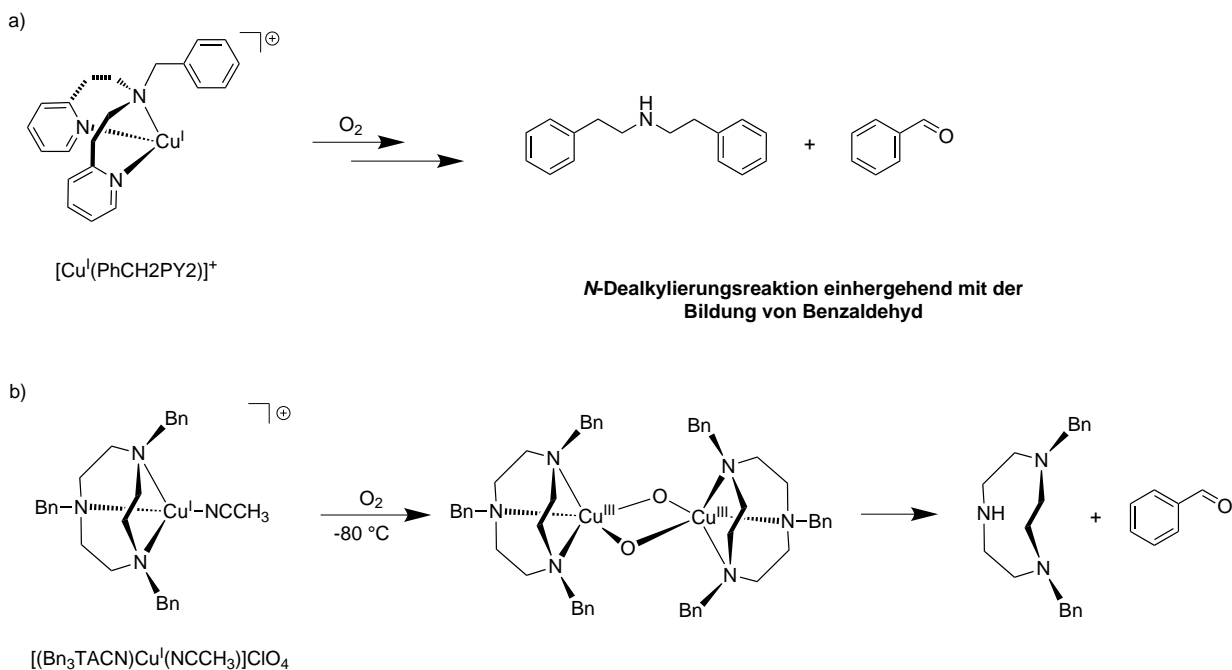


Abbildung 3.1.2. Reaktivitäten der Modellsysteme von Karlin (a) und Tolman (b); infolge der Reaktion mit O<sub>2</sub> kommt es zur *N*-Dealkylierungsreaktion des Liganden und der Bildung von Benzaldehyd.<sup>[137,180]</sup>



Die Reaktivität der *N*-Dealkylierung des Ligandengerüsts über eine *bis*( $\mu$ -*oxo*)-Spezies als reaktives Kupfer-Sauerstoff-Intermediat zeigte ebenfalls ein Modellsystem basierend auf dem Liganden 2-(Diethylaminoethyl)-6-phenylpyridin (PPN). Der entsprechende Kupfer(I)-Komplex des Liganden PPN wurde bereits im Jahr 1999 von Holland *et al.* synthetisiert und hinsichtlich seiner Reaktivität gegenüber molekularem Sauerstoff charakterisiert.<sup>[160]</sup>

In einer kürzlich veröffentlichten Studie von Schindler *et al.* wurde das PPN-System für eine detaillierte Charakterisierung der Hydroxylierungsreaktion erneut untersucht und als Vergleichssystem für ein neues System, basierend auf dem Liganden *N'*-Benzyliden-*N,N*-20-diethylethylendiamin (BDED), herangezogen.<sup>[181]</sup> Die mechanistischen Untersuchungen des PPN-Systems mittels dichtefunktionaltheoretischer (DFT) Berechnungen zeigten, dass der Hydroxylierungsschritt über ein reaktives Dienon-Intermediat erfolgt.<sup>[181]</sup> Beide Systeme zeigen die *ortho*-Hydroxylierung des aromatischen Ligandengerüsts, in dessen Zusammenhang die Bildung von Benz- bzw. Salicylaldehyd in guten Ausbeuten erfolgt.

Während die zuvor erwähnten Modellsysteme der Ligandhydroxylierungsreaktion jeweils ein benzylisches bzw. phenylisches Ligandengerüst aufweisen, ist für die Modellierung der Aktivität des natürlichen Systems der Tyrosinase die Gegenwart eines Phenols im Liganden von großem Interesse. Entsprechend der *ortho*-Hydroxylierung und anschließender Zweielektronenoxidation von Monophenolen zu den korrespondierenden *ortho*-Chinonen soll der Phenolrest des Liganden oxygeniert werden.

Ein erstes mögliches Modellsystem für diese Reaktivität wurde von Karlin und Mitarbeitern etabliert.<sup>[182]</sup> Eine Modifikation ihres XYL-Liganden durch Substitution des benzylichen Restes durch einen Phenolring führte zu dem Liganden QPY2. Die Reaktion des entsprechenden dinuklearen Kupfer(I)-Komplexes  $[\text{Cu}_2^{\text{I}}(\text{QPY2})(\text{NCCCH}_3)_2]^{2+}$  mit Sauerstoff resultierte in der *ortho*-Hydroxylierung des Liganden, vergleichbar mit der Reaktion des XYL-Systems. In weiteren Reaktionsschritten erfolgte abschließend eine Arylierung der Hydroxygruppe in 5-Position (Abbildung 3.1.3).

Im Jahr 2011 publizierte die Arbeitsgruppe um Itoh einen reaktiven Kupfer(II)-Komplex auf Basis des pyridin- und phenolhaltigen Liganden *L*<sup>*m*</sup>H als Modellsystem für die Reaktivität kupferhaltiger Amin-Oxidasen.<sup>[183]</sup> Der Phenolrest des Liganden wird unter Zusatz der Base Triethylamin über einen radikalischen Mechanismus in *para*-Position hydroxyliert, sodass ein TOPAchinon-Derivat als Produkt erhalten wird. Als Intermediat wird dabei eine reaktive Kupfer(I)-Phenoxyradikal-Spezies durchlaufen (Abbildung 3.1.4).<sup>[183]</sup>

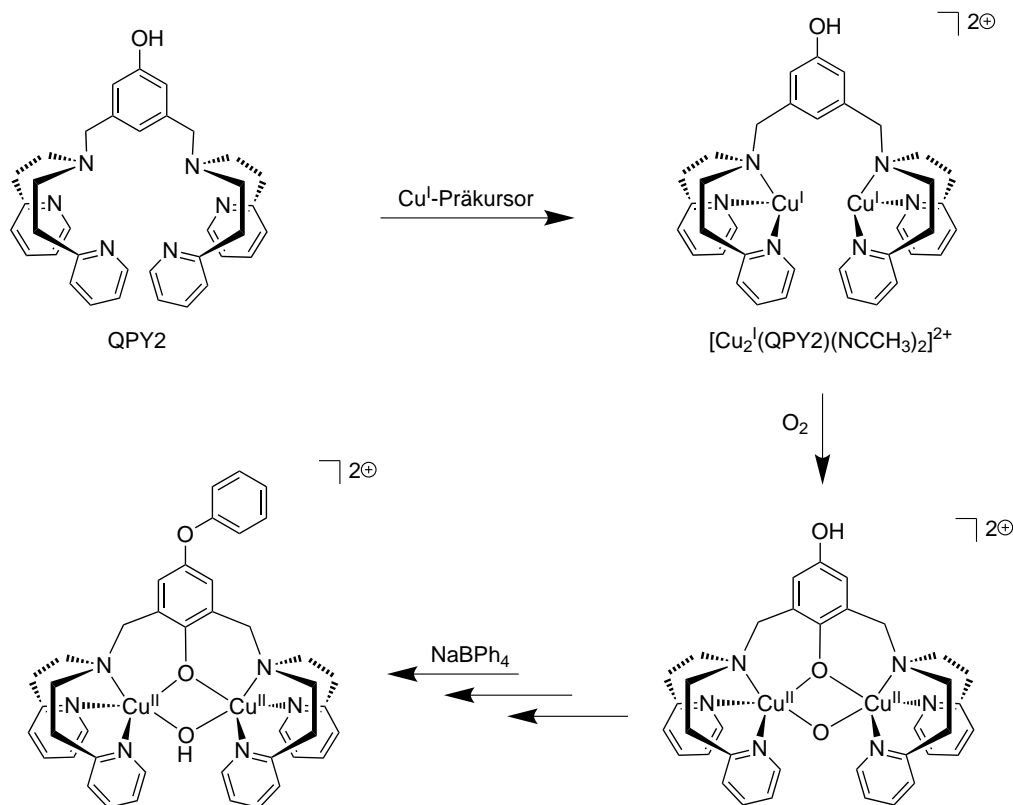


Abbildung 3.1.3. Übersicht der Hydroxylierung und Arylierung des QPY2-Systems von Karlin *et al.*<sup>[182]</sup>

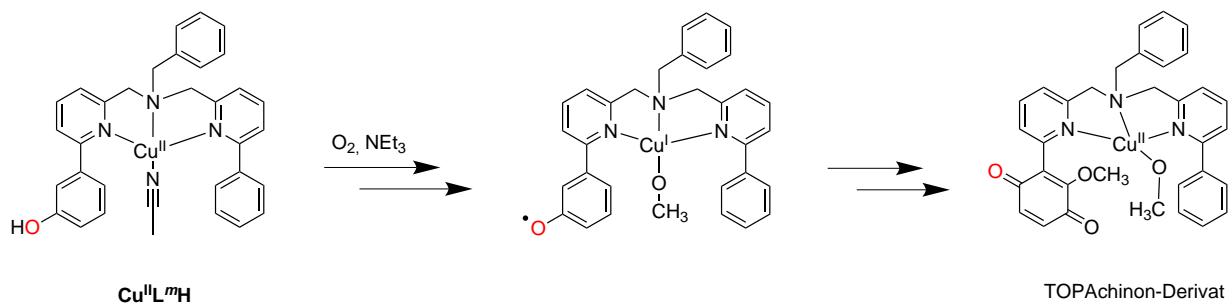


Abbildung 3.1.4. Hydroxylierung des Liganden L<sup>m</sup>H über einen radikalischen Mechanismus.<sup>[183]</sup>

Zur Modellierung der Tyrosinase-Reaktivität ist es notwendig, dass entsprechende Modellsysteme beide Schritte der Umwandlung von Monophenolen zu den entsprechenden *ortho*-Chinonen katalysieren, insbesondere ohne Zusatz einer externen Base. Unter diesem Aspekt wurde in der Arbeitsgruppe Tuczec bereits im Jahr 2011 das **L5-H**-System auf Basis eines tridentaten, phenolhaltigen Liganden entwickelt.<sup>[164]</sup> Der Ligand **L5-H** ist aus einer Bis(2-pyridylethyl)-amin-Einheit sowie einem Phenolring mit der Hydroxygruppe in *meta*-Position aufgebaut. Der Kupfer(I)-Komplex des Liganden wurde als Modellsystem für die Tyrosinase-Aktivität untersucht

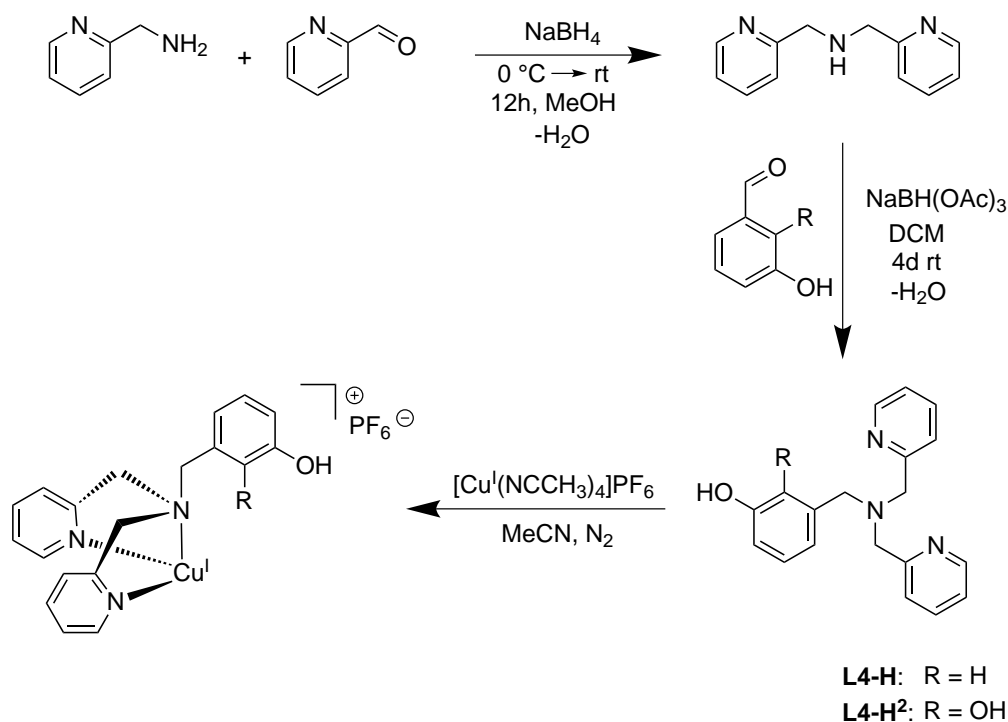
und in diesem Zusammenhang bei tiefen Temperaturen mit molekularem Sauerstoff umgesetzt. Entgegen der Erwartung, dass der Phenolring in *ortho*-Position hydroxyliert wird, zeigte die beobachtete Reaktivität deutliche Parallelen zum zuvor beschriebenen PhCH<sub>2</sub>PY<sub>2</sub>-System von Karlin *et al.*<sup>[137]</sup> Die UV/Vis-spektroskopische Untersuchung des **L5-H**-Systems bei kryogenen Temperaturen zeigte, dass sich als reaktive Kupfer-Sauerstoff-Spezies ein  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxointermediat ausbildet. Über eine benzyliche Ligandhydroxylierungsreaktion, initiiert durch einen H-Atomtransfer der phenolischen OH-Gruppe auf das Peroxointermediat, kommt es infolge des O-O-Bindungsbruches zur *N*-Dealkylierung des Ligandengerüsts. Als Oxygenierungsprodukt wurde dabei die Bildung von *meta*-Hydroxybenzaldehyd beobachtet. Im Vergleich mit dem PhCH<sub>2</sub>PY<sub>2</sub>-System wurde ersichtlich, dass die Reaktivität des phenolischen **L5-H**-Systems schneller erfolgt, da die Hydroxygruppe des Liganden als H-Atomdonor fungiert. Diese Annahme konnte in weiteren Experimenten unter Zusatz des H-Atomdonors 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl (TEMPO-H) bestätigt werden, da die Reaktionsgeschwindigkeit in Anwesenheit des H-Atomdonors deutlich beschleunigt wurde. Der Ablauf der *N*-Dealkylierung und die Bildung des entsprechenden Aldehyds wurde über einen *rebound*-ähnlichen Mechanismus beschrieben, in dem ein Sauerstoffatom in die benzyliche C-H-Bindung des **L5-H**-Liganden inseriert wird.<sup>[164]</sup>

In Anlehnung an das zuvor beschriebene **L5-H**-System wurde ein weiteres, strukturell verwandtes Modellsystem für die Tyrosinase-Reaktion auf Basis eines phenolischen, tridentaten Liganden entwickelt. Die Synthese des neuen **L4-H**-Systems wurde bereits von M. Rolff im Rahmen seiner Promotion im Arbeitskreis Tuzcek entwickelt und erste spektroskopische Studien wurden an dem Modellsystem durchgeführt.<sup>[184]</sup>

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die Synthese des **L4-H**-Systems optimiert und die Funktion als Modellsystem für die Aktivität des Typ 3-Kupferenzym Tyrosinase eingehend untersucht und charakterisiert.<sup>[185]</sup> Weiterhin wurde das Catechol-Analogon des **L4-H**-Systems entwickelt und als Vergleichssystem für die erhaltenen Daten herangezogen. Das sogenannte **L4-H<sup>2</sup>**-System trägt bereits eine weitere Hydroxygruppe in 2-Position am Phenolring. Die Ergebnisse der Studien an den Systemen **L4-H** und **L4-H<sup>2</sup>** mittels verschiedener spektroskopischer Methoden wurden 2015 in *Dalton Transactions* publiziert und werden im folgenden Abschnitt vorgestellt.<sup>[185]</sup>

### 3.1.2 Synthesestrategien zur Darstellung des L4-H- und L4-H<sup>2</sup>-Systems

Die Synthesen der neuen tridentaten Liganden *N*-(3-Hydroxyphenyl)methyl-bis-(2-picolyl)amin (**L4-H**) und *N*-(2,3-Dihydroxyphenyl)methyl-bis-(2-picolyl)amin (**L4-H<sup>2</sup>**) erfolgten über einen dreistufigen Syntheseweg. Zur Darstellung der tertiären Amine **L4-H** und **L4-H<sup>2</sup>** wurde zunächst als Grundgerüst das literaturbekannte, sekundäre Amin Bis(2-picolyl)amin über eine Kondensations- gefolgt von einer Reduktionssynthese hergestellt (reduktive Aminierung, Abbildung 3.1.5).<sup>[186]</sup>



**Abbildung 3.1.5.** Synthesestrategie zur Darstellung der Liganden **L4-H** und **L4-H<sup>2</sup>** und der entsprechenden Kupfer(I)-Komplexe.

Das sekundäre Amin wird im nächsten Syntheseschritt mit dem entsprechend substituierten aromatischen Aldehyd in Anwesenheit von Natrium(triacetoxyborhydrid) umgesetzt. Im Verlauf der Reaktion kommt es zu einer *in situ* Iminkondensation des Bis(2-picolyl)amins und 3-Hydroxybenzaldehyd respektive 2,3-Dihydroxybenzaldehyd. Natrium(triacetoxyborhydrid) fungiert als Reduktionsmittel, sodass nach präparativer Aufarbeitung aus dem Imin das entsprechende tertiäre Amin erhalten wird (Abbildung 3.1.5).<sup>[187]</sup> Die finalen Liganden **L4-H** und **L4-H<sup>2</sup>** wurden anschließend unter Schutzgasatmosphäre mit dem Kupfer(I)-Präkursor Tetrakis(acetonitril)kupfer(I)hexafluorophosphat in Acetonitril zu den Modellsystemen Cu<sup>I</sup>**L4-H**

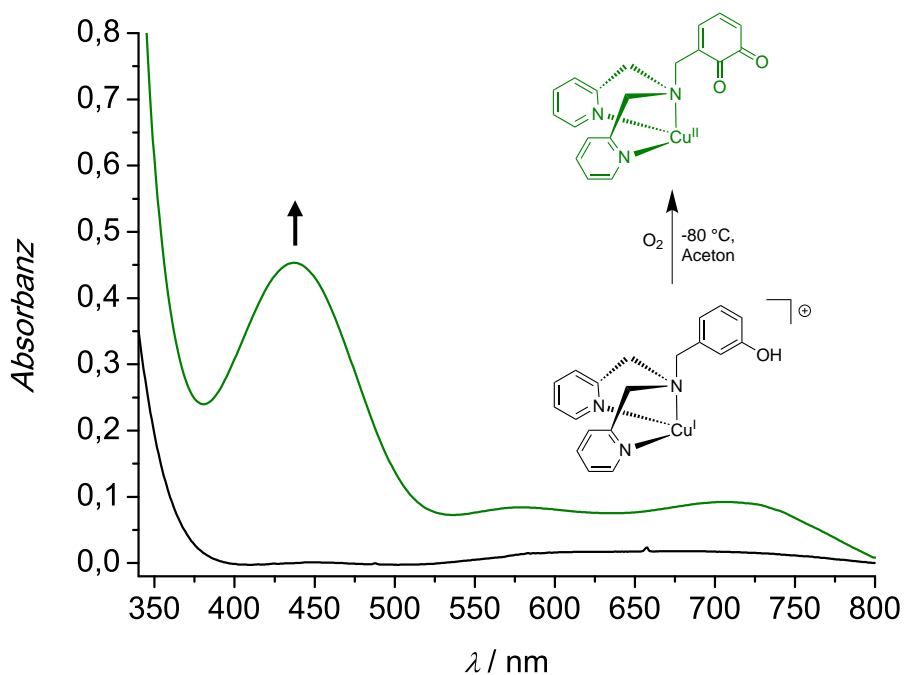
und  $\text{Cu}^{\text{I}}\text{L4-H}^2$  umgesetzt. Die so erhaltenen Kupfer(I)-Komplexe wurden mittels verschiedener spektroskopischer Methoden eingehend charakterisiert. Das Hauptaugenmerk hinsichtlich der Entwicklung der neuen Modellsysteme lag auf der spektroskopischen Untersuchung der Reaktion der Komplexe mit molekularem Sauerstoff.

### 3.1.3 UV/Vis-spektroskopische Studien des L4-H- und L4-H<sup>2</sup>-Systems

#### 3.1.3.1 Oxygenierungsreaktionen des L4-H-Systems

Bei der Entwicklung der beiden Modellsysteme auf Basis phenolischer Liganden galt der Schwerpunkt der Untersuchungen der Umsetzung der Kupfer(I)-Komplexe mit molekularem Sauerstoff. In Hinblick auf die Reaktivität der Tyrosinase sollte mit dem L4-H-System ein Modellsystem entwickelt werden, das in der Lage ist, in Abwesenheit einer Base den Phenolrest im Ligandengerüst in *ortho*-Position zu hydroxylieren und in einer anschließenden Zweielektronenoxidation das entsprechende *ortho*-Chinonderivat darzustellen. Unter diesem Aspekt wurde der synthetisierte Komplex  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L4-H}]\text{PF}_6$  bei  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  mit molekularem Sauerstoff umgesetzt und die Reaktion wurde UV/Vis-spektroskopisch verfolgt. Vorherige Studien am L4-H-System zeigten, dass sich für eine entsprechende Oxygenierungsreaktion Aceton als bestes Lösungsmittel eignet.<sup>[184,188]</sup>

Für die UV/Vis-spektroskopischen Untersuchungen wurde eine 1 mM Lösung des Komplexes  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L4-H}]\text{PF}_6$  unter Schlenkbedingungen präpariert und in die leuchtendgelbe Lösung wurde bei  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  für zwölf Stunden Sauerstoff eingeleitet, wobei sich die Lösung rasch von gelb zu grün verfärbte. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur erfolgte die Messung eines UV/Vis-Spektrums (Abbildung 3.1.6, grünes Spektrum). Das gemessene Spektrum zeigt im Vergleich zu dem Absorptionsspektrum des reinen  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L4-H}]\text{PF}_6$ -Komplexes (Abbildung 3.1.6, schwarzes Spektrum) eine intensive Absorptionsbande mit einem Maximum bei 435 nm. Der charakteristische Wellenlängenbereich für die Absorbanz von *ortho*-Chinonen liegt zwischen 400 nm und 450 nm,<sup>[189]</sup> sodass aufgrund des gemessenen Spektrums davon auszugehen war, dass der Phenolrest des Liganden in *ortho*-Position hydroxyliert wurde und anschließend eine Zweielektronenoxidation zum *ortho*-Chinon erfolgte (Abbildung 3.1.6). Die intensive Absorbanz wird durch einen  $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang der Chinonstruktur hervorgerufen. Zwischen 580 nm und 720 nm bilden sich zwei weitere Absorptionsbanden aus, allerdings mit sehr schwacher Intensität, die dem d-d-Übergang der Kupfer(II)-Ionen zugeordnet werden.

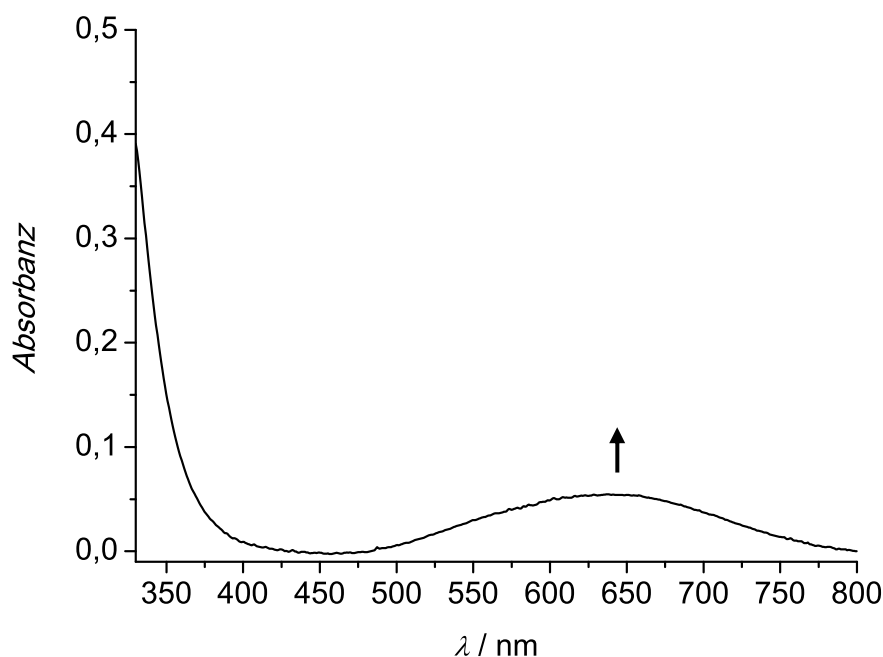


**Abbildung 3.1.6.** UV/Vis-Spektren einer 1 mM Lösung des Komplexes [Cu<sup>I</sup>L4-H]PF<sub>6</sub> in Aceton vor der Reaktion mit O<sub>2</sub> (schwarz) und nach der Reaktion mit O<sub>2</sub> für 12 h bei -80 °C und aufwärmen auf Raumtemperatur (grün); *l* = 1 cm.

Basierend auf den gemessenen UV/Vis-Spektren konnte die Hypothese formuliert werden, dass der Phenolrest des L4-H-Systems analog der Tyrosinase-Reaktion zu dem entsprechenden *ortho*-Chinonderivat CuL4Chinon umgesetzt wurde (Abbildung 3.1.6 Expansion).

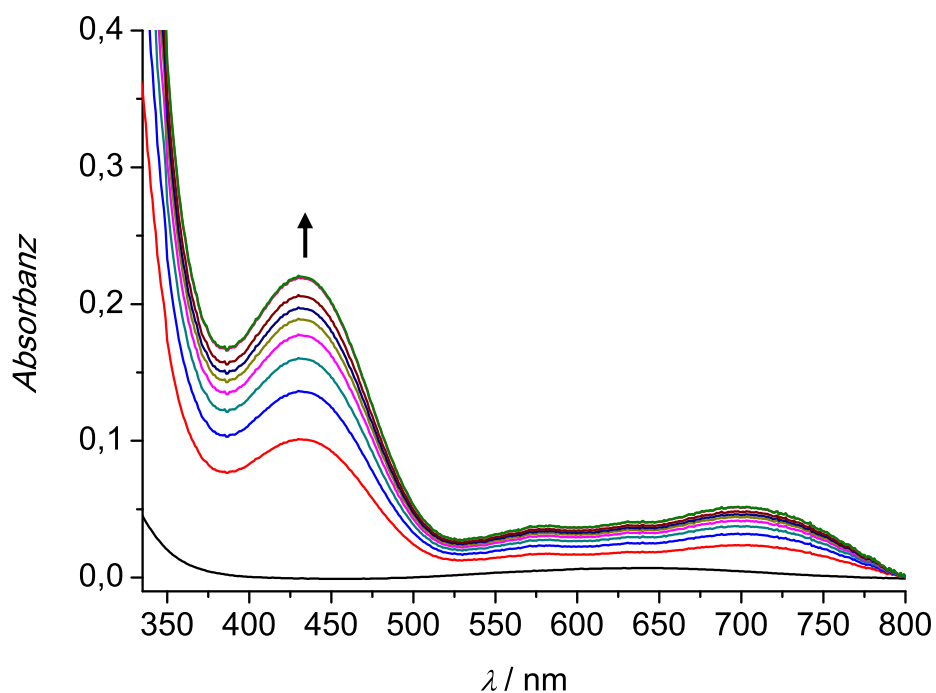
In weiteren UV/Vis-spektroskopischen Studien, wurde der Oxygenierungsschritt des L4-H-Systems bei Raumtemperatur durchgeführt. Hierbei zeigte sich jedoch, dass im Bereich von 420 bis 450 nm keine Absorbance zu beobachten ist, lediglich eine intensive Absorbance bei 650 nm war detektierbar (Abbildung 3.1.7).

Die Lage und Intensität dieser Bande, die einem d-d-Übergang von Kupfer(II)-Ionen zugeordnet werden kann, lässt lediglich auf die Oxidation des Kupfer(I)-Komplexes zu einem Kupfer(II)-Komplex schließen, ohne dass der Hydroxylierungsschritt erfolgte.

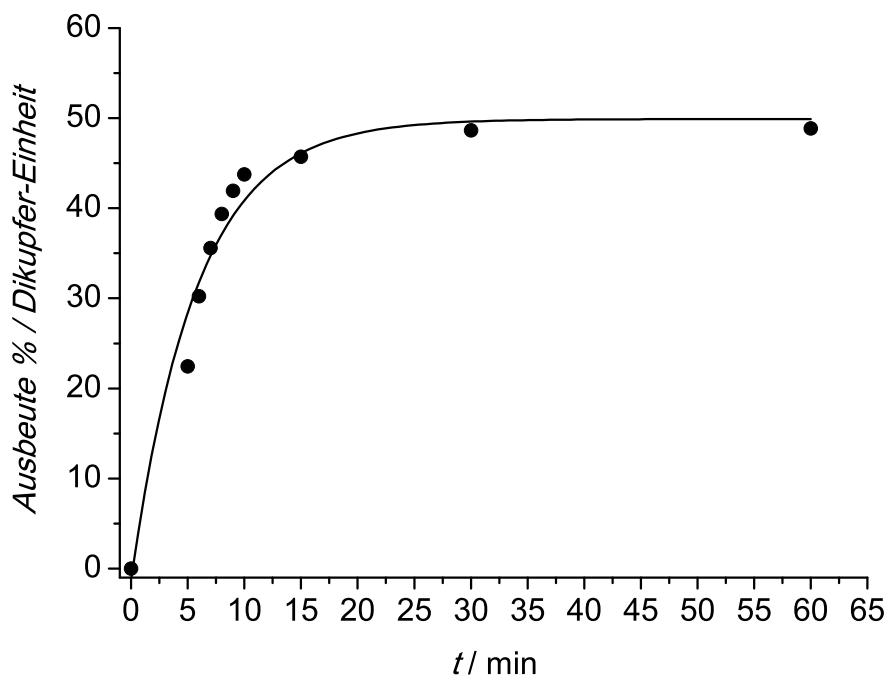


**Abbildung 3.1.7.** UV/Vis-Spektrum einer 1 mM Lösung des Komplexes  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L4-H}]\text{PF}_6$  in Aceton nach der Reaktion mit  $\text{O}_2$  bei Raumtemperatur;  $l = 1$  cm.

Zur Untersuchung der zeitabhängigen Bildung des Oxygenierungsproduktes wurden *in situ* UV/Vis-Messungen mittels einer Quarz-Tauchsonde in regelmäßigen Zeitabständen durchgeführt. Für die Messungen wurden 25 mL einer 1 mM Lösung des  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L4-H}]\text{PF}_6$ -Komplexes in einem Schlenkkolben präpariert, sodass die Messsonde ausreichend in die Komplexlösung eintauchte. Über einen Zeitraum von 60 Minuten erfolgte in zunächst einminütigen Abständen die Detektion des Oxygenierungsproduktes. Die gemessenen UV/Vis-Spektren zeigen innerhalb der ersten zehn Minuten eine sehr schnelle Produktbildung, die nach ungefähr 30 Minuten stagniert. Nach 60 Minuten ist eine Sättigung hinsichtlich der Produktbildung erreicht (Abbildung 3.1.8). Die Berechnung der zeitabhängigen, prozentualen Ausbeute wurde für das untersuchte System ebenfalls durchgeführt. Mittels eines Extinktionskoeffizientens von  $\epsilon = 1800 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  konnte die Ausbeute des *ortho*-Chinons pro Dikupfer-Einheit nach 60 Minuten zu 50 % (25 % je mononuklearer Kupfer(I)-Komplex) berechnet werden (Abbildung 3.1.9).<sup>[189]</sup>



**Abbildung 3.1.8.** Zeitabhängige UV/Vis-Spektren einer 1 mM Lösung des Komplexes  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L4-H}]\text{PF}_6$  in Aceton während der Reaktion mit  $\text{O}_2$  bei  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  über einen Zeitraum von 60 min;  $l = 5\text{ mm}$ .

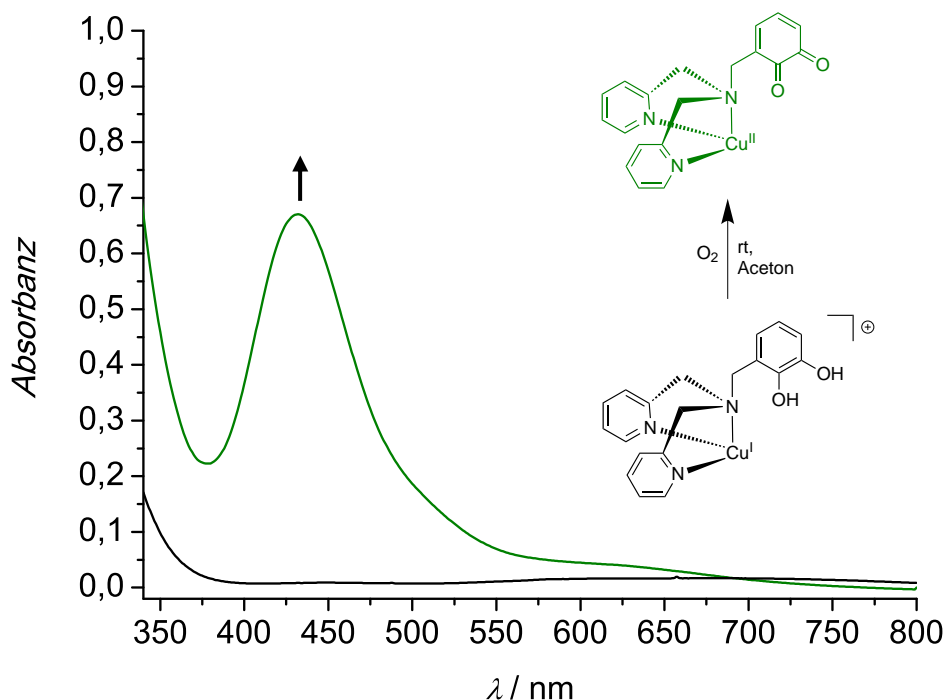


**Abbildung 3.1.9.** Auftragung der zeitabhängigen, prozentualen Ausbeute des Oxygenierungsproduktes pro Dikupfer-Einheit.



### 3.1.3.2 Oxidationsreaktionen des L4-H<sup>2</sup>-Systems

In Analogie zum L4-H-System wurde auch das Verhalten des L4-H<sup>2</sup>-Systems gegenüber Sauerstoff mittels UV/Vis-Spektroskopie untersucht. Dafür wurde eine 1 mM Lösung des Komplexes [Cu<sup>I</sup>L4-H<sup>2</sup>]PF<sub>6</sub> unter Schlenkbedingungen präpariert und in die gelbe Lösung wurde bei Raumtemperatur für zwölf Stunden Sauerstoff eingeleitet. Während der Reaktion mit Sauerstoff färbte sich die anfangs gelbe Lösung tiefgrün. Da das L4-H<sup>2</sup>-System bereits zwei Hydroxygruppen im Ligandenrückgrat trägt und somit keine Oxygenierung, sondern lediglich die Oxidation des Diphenols zum entsprechenden *ortho*-Chinon erfolgen soll, wurde in diesen Experimenten auf eine Tieftemperaturoxygenierung verzichtet. Ein erstes gemessenes UV/Vis-Spektrum infolge der Umsetzung mit molekularem Sauerstoff zeigte eine intensive Absorptionsbande mit einem Maximum bei ~430 nm (Abbildung 3.1.10, grünes Spektrum). Verglichen mit dem Absorptionsspektrum des L4-H-Systems (vgl. Abbildung 3.1.6) zeigt das Spektrum des L4-H<sup>2</sup>-Systems eine sehr gute Übereinstimmung hinsichtlich der Lage und der Form der entstehenden Absorptionsbande.



**Abbildung 3.1.10.** UV/Vis-Spektren einer 1 mM Lösung des Komplexes [Cu<sup>I</sup>L4-H<sup>2</sup>]PF<sub>6</sub> in Aceton vor der Reaktion mit O<sub>2</sub> (schwarz) und nach der Reaktion mit O<sub>2</sub> für 12 h bei Raumtemperatur (grün); *l* = 1 cm.

Basierend auf dem Extinktionskoeffizienten von  $\epsilon = 1800 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  kann die Ausbeute des **L4-H<sup>2</sup>**-Systems zu 78 % pro Dikupfer-Einheit bzw. 39 % pro Monokupfer-Einheit bestimmt werden. Im Hinblick auf die Oxidation der Hydroxygruppen wäre ein nahezu 100 %iger Umsatz zu erwarten gewesen. Offensichtlich kann die Reaktion aufgrund von Nebenreaktionen jedoch nicht vollständig ablaufen. Vergleicht man direkt die beiden UV/Vis-Spektren der untersuchten Systeme so wird deutlich, dass ein vergleichbares Produkt vorliegen muss (Abbildung 3.1.12). In Anbetracht der untersuchten Reaktionen und Reaktivitäten lässt sich darauf schließen, dass es bei beiden Systemen infolge der Umsetzung mit Sauerstoff zur Bildung des gleichen *ortho*-Chinons kommt (Abbildung 3.1.11).

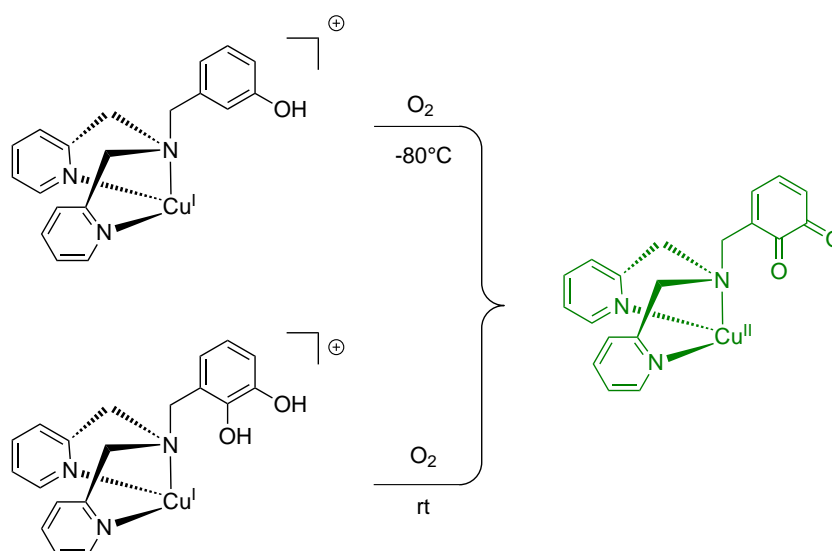
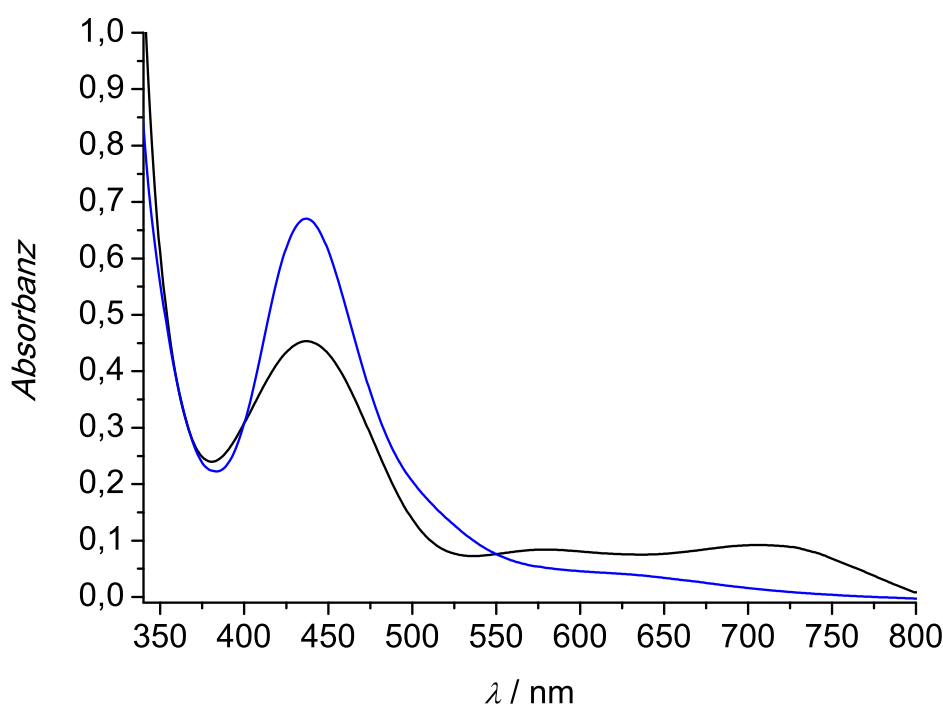


Abbildung 3.1.11. Vergleich der Reaktivitäten des **L4-H**- (oben) und des **L4-H<sup>2</sup>**-Systems (unten).

Auffällig ist lediglich der Unterschied der Spektren im Bereich der d-d-Übergänge (500 - 700 nm). Im Vergleich zum **L4-H<sup>2</sup>**-System kommt es bei der Oxygenierung des **L4-H**-Systems verstärkt zum Auftreten der Kupfer(II)-d-d-Bande bei  $\sim 600 \text{ nm}$ . Da beim **L4-H**-System zwei Reaktionsschritte, die *ortho*-Hydroxylierung und anschließende Zweielektronenoxidation, durchlaufen werden müssen, ist hier die Bildung von Kupfer(II)-Nebenprodukten eher begünstigt, welche möglicherweise ebenfalls die d-d-Bande hervorrufen. Dieser Aspekt geht auch mit der vergleichbar geringen Ausbeute des gebildeten *ortho*-Chinons von 50 % einher.



**Abbildung 3.1.12.** Vergleich der gemessenen UV/Vis-Spektren für die Bildung des *ortho*-Chinons CuL4Chinon; blau: L4-H<sup>2</sup>-System, schwarz: L4-H-System,  $l = 1$  cm.

Zur weiteren Interpretation der erhaltenen UV/Vis-Spektren wurden DFT-Studien an dem L4-H-System durchgeführt. Die mit *Gaussian 09* erhaltenen theoretischen Spektren des gebildeten *ortho*-Chinons CuL4Chinon werden in Abschnitt 3.1.7 vorgestellt.

### 3.1.3.3 Absorptionsspektren synthetischer *ortho*-Chinone und Phenazine

Für Vergleichsstudien hinsichtlich einer Absorption von *ortho*-Chinonen wurde 3,5-Di-*tert*-butyl-*ortho*-chinon (3,5-DTBQ) ausgehend von 3,5-Di-*tert*-butyl-catechol (3,5-DTBC-H<sub>2</sub>) synthetisch hergestellt und ebenfalls UV/Vis-spektroskopisch untersucht. Während das Edukt 3,5-DTBC-H<sub>2</sub> keine Absorbanz im Bereich von 400 nm bis 450 nm aufweist, tritt bei 3,5-DTBQ eine intensive Absorptionsbande mit einem Maximum bei  $\sim 402$  nm auf (Abbildung 3.1.13).

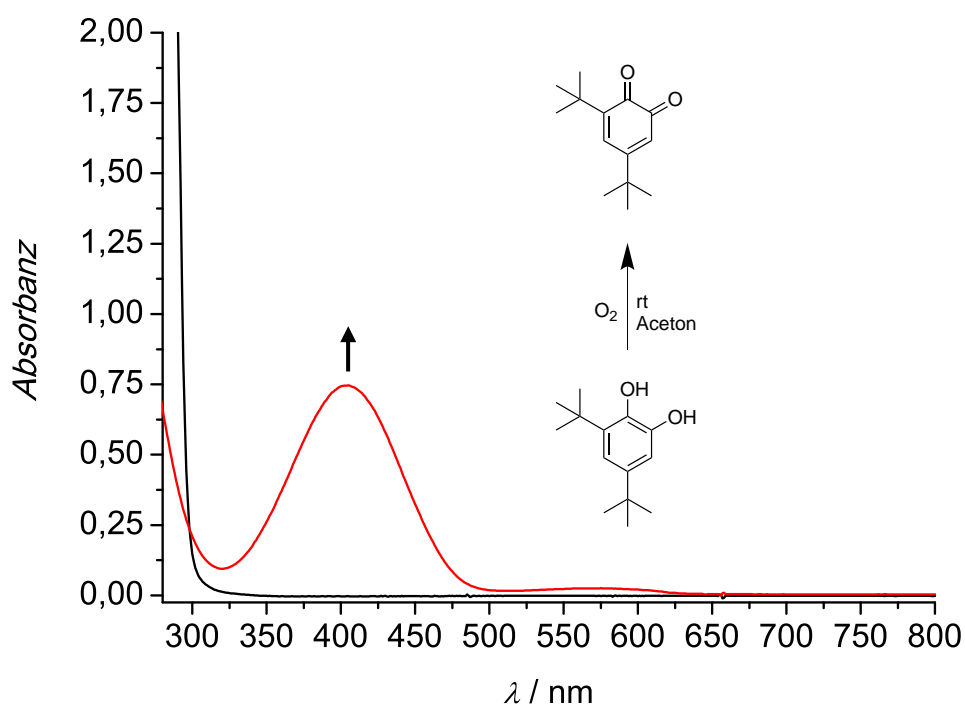


Abbildung 3.1.13. UV/Vis-Spektren des Catechols 3,5-DTBC-H<sub>2</sub> (schwarzes Spektrum) und des daraus synthetisch hergestellten 3,5-DTBQ (rotes Spektrum);  $l = 1$  mm.

In der Literatur ist bekannt, dass *ortho*-Chinone mit dem Diamin *ortho*-Phenylendiamin über eine Kondensationsreaktion zu Phenazinderivaten reagieren (Abbildung 3.1.14).<sup>[190]</sup>

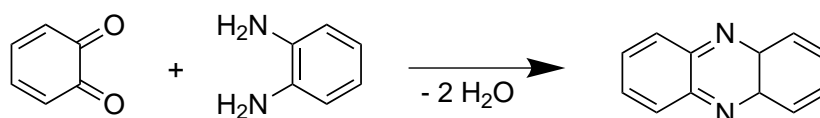
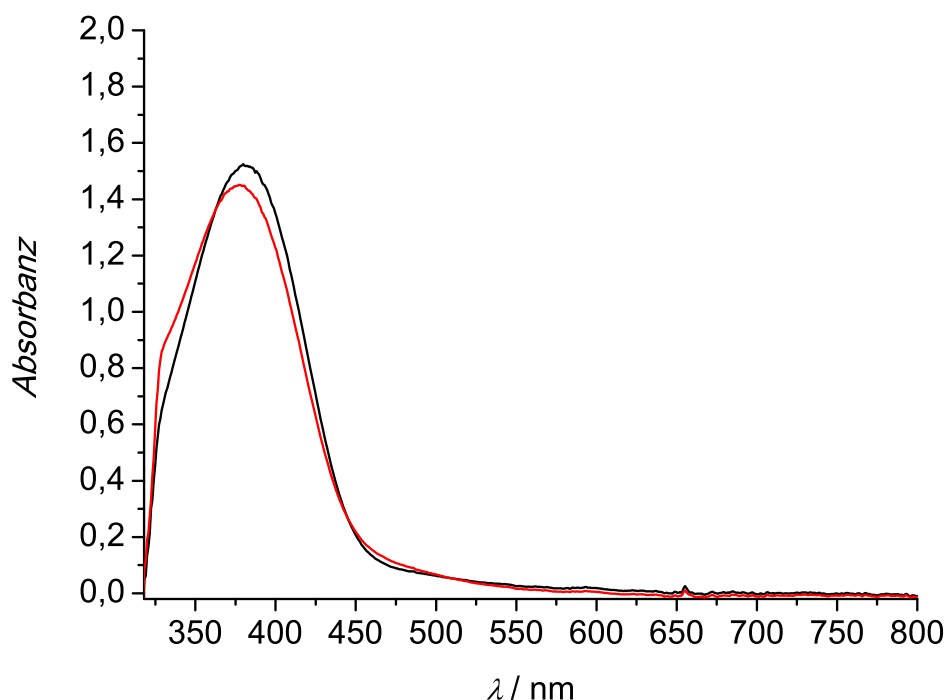


Abbildung 3.1.14. Allgemeines Syntheschema zur Darstellung von Phenazinen nach Zhu *et al.*<sup>[190]</sup>

Phenazinstrukturen weisen aufgrund ihres polycyclischen, aromatischen Charakters intensive Absorptions- und Emissionsspektren auf.<sup>[191,192]</sup> In Anbetracht der gemessenen UV/Vis-Spektren infolge der Reaktion des **L4-H**- und des **L4-H<sup>2</sup>**-Systems mit molekularem Sauerstoff ist davon auszugehen, dass sich ein *ortho*-Chinon gebildet hat. Um diesen Aspekt spektroskopisch zu belegen, wurden weitere UV/Vis-spektroskopische Studien am **L4-H**-System durchgeführt. Das erhaltene Oxygenierungsprodukt des **L4-H**-Systems (Cu**L4**Chinon), ein dunkelgrüner, kristalliner Feststoff, wurde mit *ortho*-Phenylendiamin zu dem entsprechenden Phenazinderivat umgesetzt

und das erhaltene Produkt wurde charakterisiert. Für Vergleichsmessungen wurde ebenfalls das Phenazinderivat des 3,5-DTBQ synthetisiert und untersucht.

Die gemessenen Absorptionsspektren der Phenazinderivate sind in Abbildung 3.1.15 dargestellt.

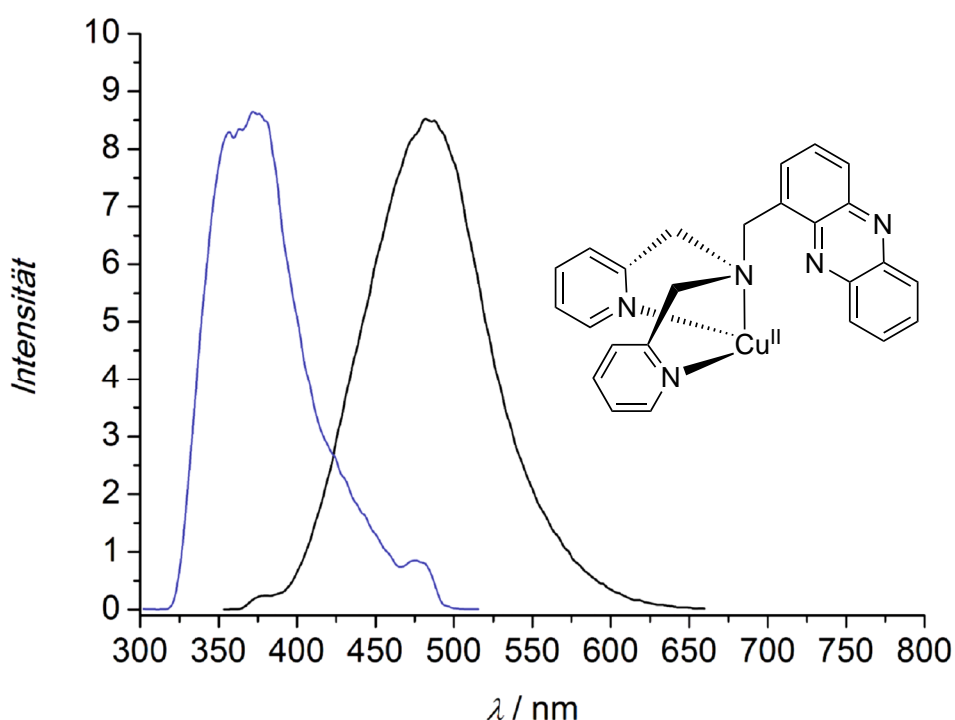


**Abbildung 3.1.15.** UV/Vis-Spektren der Phenazinderivate von CuL4Chinon (schwarzes Spektrum) und von 3,5-DTBQ (rotes Spektrum).

Die gemessenen Absorptionsspektren weisen hinsichtlich der Form und der Lage der Absorbanz eine starke Ähnlichkeit auf. Beide Phenazinderivate zeigen intensive Absorptionsbanden mit Maxima bei  $\sim 380$  nm. Dieser Bereich ist charakteristisch für die Absorption von Phenazinen.<sup>[192]</sup> Entsprechend konnte damit ein weiterer Hinweis auf das Vorliegen eines *ortho*-Chinons als Produkt der Oxygenierung des Komplexes  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L4-H}]\text{PF}_6$  erhalten werden. Das Phenazinderivat des CuL4Chinons sowie das des synthetisierten 3,5-DTBQ wurden weiterhin für fluoreszenzspektroskopische Studien verwendet, die im weiteren Verlauf dieses Kapitels vorgestellt werden.

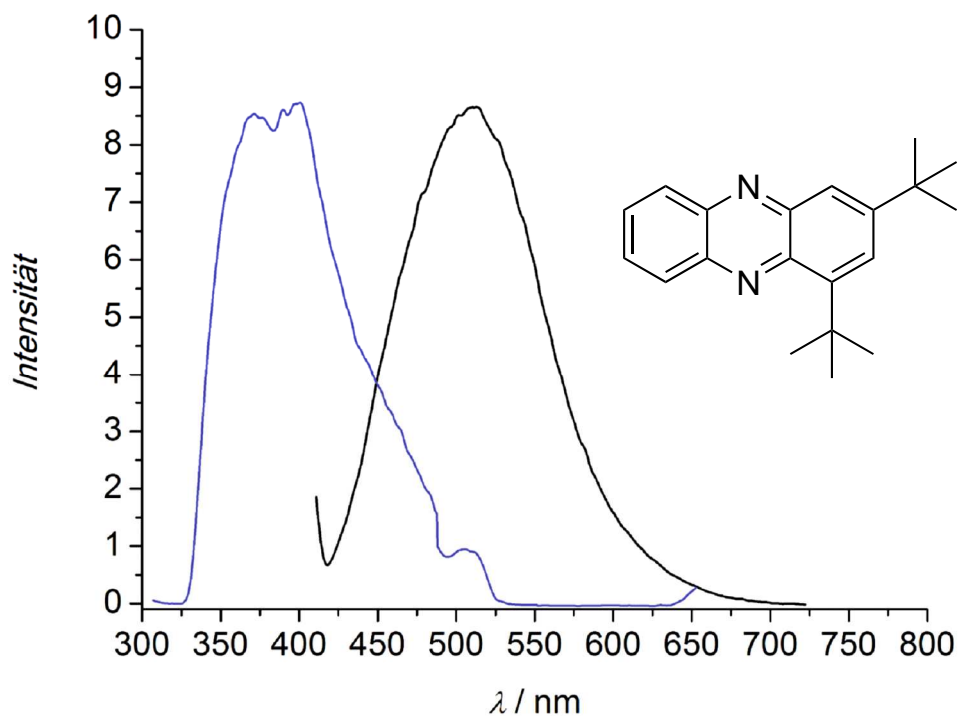
### 3.1.4 Fluoreszenzspektroskopische Studien des L4-H-Systems

Neben intensiven und charakteristischen Absorptionsspektren weisen Phenazinstrukturen als Ausgangsverbindungen zahlreicher Farbstoffe weiterhin auch charakteristische Emissionsspektren auf.<sup>[193-198]</sup> Die synthetisierten Phenazinderivate von CuL4Chinon und 3,5-DTBQ wurden weiterhin auf ihre fluoreszierenden Eigenschaften untersucht. Dafür wurde jeweils eine 25  $\mu\text{M}$  Lösung des entsprechenden Phenazins in Aceton präpariert und mittels Fluoreszenzspektroskopie untersucht. Die detektierten Spektren sind in der Abbildung 3.1.16 und Abbildung 3.1.17 dargestellt.



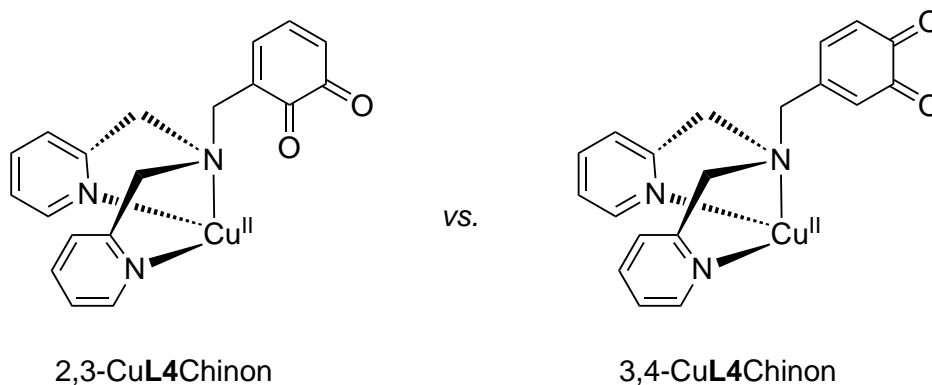
**Abbildung 3.1.16.** Anregungsspektrum (dunkelblau) und Emissionsspektrum (schwarz) des Phenazinderivates von CuL4Chinon;  $l = 1$  cm.

Die gemessenen Fluoreszenzspektren der Phenazinderivate zeigen charakteristische Gemeinsamkeiten. Die Emissionsspektren weisen beide eine intensive Emission auf, die ein Maximum bei einer Wellenlänge von 510 nm respektive 525 nm haben. Verglichen mit literaturbekannten Emissionsspektren von Phenazinstrukturen, stellt dieser Emissionsbereich die charakteristische Bandenlage für Phenazine dar.<sup>[193]</sup> Basierend auf den detektierten Fluoreszenzspektren konnte die Annahme, dass sich in beiden Fällen ein Phenazinderivat ausgehend von einem *ortho*-Chinon gebildet hat, bestätigt werden. Somit konnte ein weiterer Beleg für die Reaktivität des L4-H-Systems erhalten werden.



**Abbildung 3.1.17.** Anregungsspektrum (dunkelblau) und Emissionsspektrum (schwarz) des Phenazinderivates von 3,5-DTBQ;  $l = 1$  cm.

Bezüglich der Bildung eines *ortho*-Chinons bei der Umsetzung des **L4-H**-Systems mit molekularem Sauerstoff, gibt es zwei verschiedene Isomere des *ortho*-Chinons, die jeweils in einem positiven Phenazinnachweis resultieren würden. Neben dem zuvor postulierten *ortho*-Chinon, bei dem die beiden Carbonylgruppen in 2- und 3-Position am Phenolring angeordnet sind, ist die Bildung eines Regioisomers möglich, bei dem der Phenolring in 4-Position anstelle der 2-Position hydroxyliert wurde (Abbildung 3.1.18).



**Abbildung 3.1.18.** Vergleich der beiden möglichen Regioisomere bei der *ortho*-Hydroxylierung und Zweielektronenoxidation des **L4-H**-Systems.

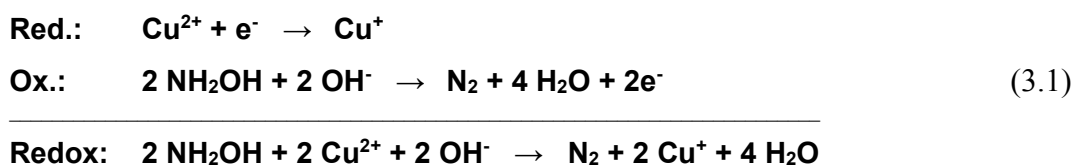
Da es sich bei den beiden möglichen *ortho*-Chinonen um Regioisomere handelt, kann zwischen ihnen nicht mittels optischer Spektroskopie unterschieden werden. Beide Verbindungen würden vergleichbare Absorptions- bzw. Emissionsspektren aufweisen.

Um einen genauen Einblick in die molekulare Struktur des gebildeten *ortho*-Chinons zu erhalten und die elektronische Umgebung der einzelnen Atome in Abhängigkeit ihrer Wechselwirkungen mit den Nachbaratomen zu untersuchen, ist die Verwendung von Kernspinresonanzspektroskopie (NMR-Spektroskopie) notwendig. Die NMR-spektroskopischen Untersuchungen am **L4-H**-System werden im folgenden Abschnitt diskutiert.

### **3.1.5 NMR-spektroskopische Studien des L4-H- und L4-H<sup>2</sup>-Systems**

Zur Unterscheidung der beiden möglichen Regioisomere des CuL4Chinons (vgl. Abbildung 3.1.18) ist die Verwendung von NMR-Spektroskopie unabdingbar. Die unterschiedlichen Positionen der Carbonylgruppen bei dem 2,3-CuL4Chinon und 3,4-CuL4Chinon können mittels NMR-spektroskopischer Untersuchungen eindeutig bestimmt werden. Insbesondere mittels zweidimensionaler Korrelationsspektroskopie kann über die auftretenden Kopplungen der einzelnen Atome miteinander die eindeutige Position der Atome zugeordnet werden.

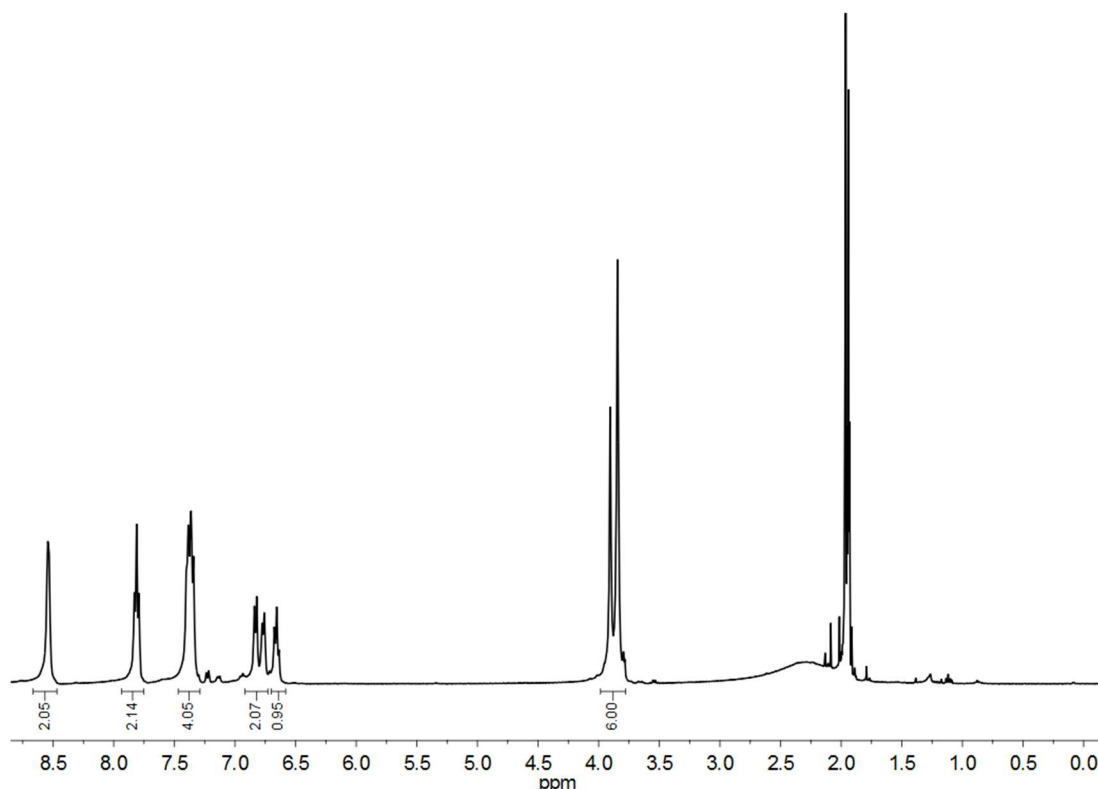
Infolge der Reaktion des Kupfer(I)-Komplexes [Cu<sup>I</sup>L4-H]PF<sub>6</sub> mit molekularem Sauerstoff liegt das erhaltene CuL4Chinon als eine Kupfer(II)-Verbindung vor. Mit einem d<sup>9</sup>-System in der Elektronenkonfiguration ist das Oxygenierungsprodukt aufgrund seines paramagnetischen Charakters somit für NMR-spektroskopische Studien nicht geeignet. Um dieses Problem zu umgehen und die zu untersuchende Verbindung mittels NMR-Spektroskopie zugänglich zu machen, erfolgte eine Reduktion des CuL4Chinons zu einer Kupfer(I)-Verbindung. Ein geeignetes starkes Reduktionsmittel für eine Einelektronenreduktion stellt basisches Hydroxylamin dar.<sup>[199,200]</sup> Hydroxylamin bzw. ein Salz des Hydroxylamins eignet sich besonders gut zur sauberen Reduktion von Kupfer(II)-Verbindungen, wobei das Hydroxylamin lediglich als molekularer Stickstoff entweicht (Gleichung 3.1).





Zur Reduktion des Oxygenierungsproduktes wurde daher eine alkalische Lösung aus Hydroxylamin-Hydrochlorid in Natronlauge präpariert und zu CuL4Chinon, gelöst in Dichlormethan, gegeben.

Interessanterweise kam es relativ zügig zu einer Farbänderung von anfangs dunkelgrün zu gelb. Nach präparativer Aufarbeitung des Ansatzes konnte ein gelber Feststoff isoliert werden, der NMR-spektroskopisch untersucht wurde (Abbildung 3.1.19 und Abbildung 3.1.20)



**Abbildung 3.1.19.** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des reduzierten CuL4Chinons, gemessen in CD<sub>3</sub>CN.

Das gemessene <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zeigte, dass offenbar eine Kupfer(I)-Verbindung vorliegt, der elf aromatische Protonen zugeordnet wurden, was für ein hydroxyliertes Derivat des L4-H-Systems spricht (Abbildung 3.1.19)

Das <sup>13</sup>C-NMR zeigte, dass im Bereich von 165 - 185 ppm keine Signale zu finden sind, die den Carbonylgruppen des *ortho*-Chinons zugeordnet werden können (Abbildung 3.1.20).

Infolge der Reduktion des Kupfer(II)-Zustandes wurde angenommen, dass es vermutlich weiterhin zu einer Reduktion der Chinonstruktur zu dem entsprechenden Catecholderivat kommt. Die weitere Auswertung der gemessenen NMR-Spektren konnte diese Annahme bestätigen.

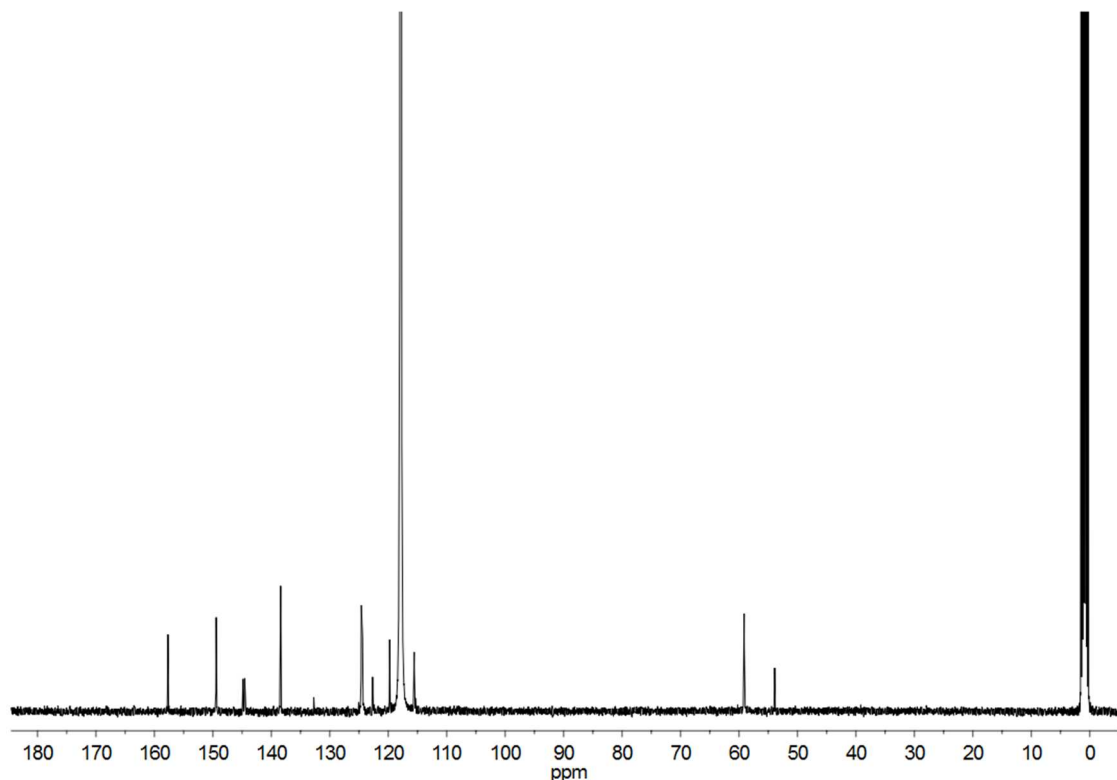
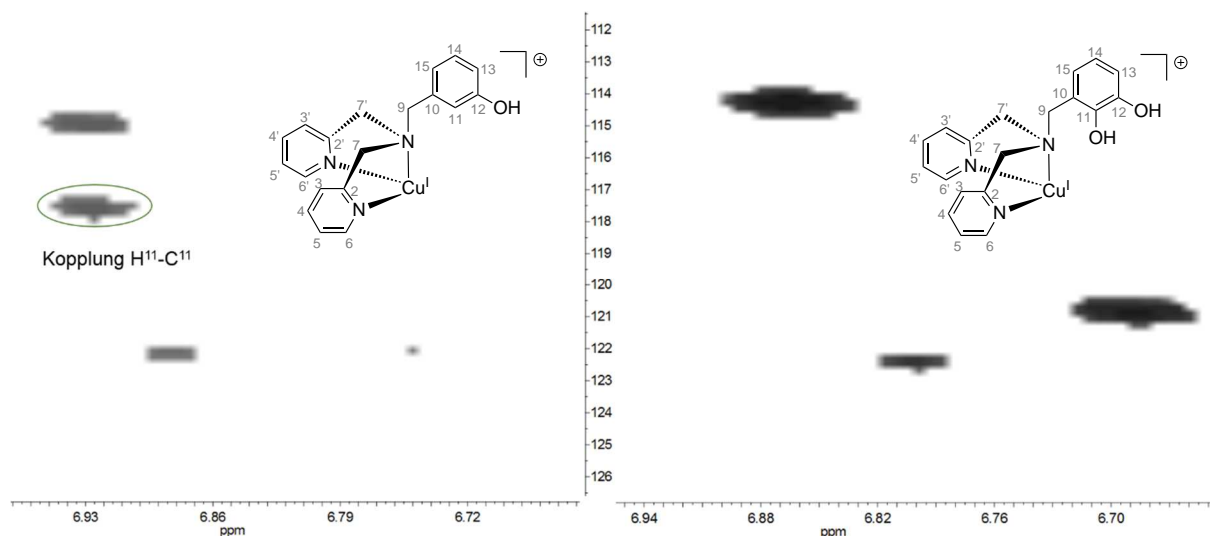


Abbildung 3.1.20.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des reduzierten CuL4Chinons, gemessen in  $\text{CD}_3\text{CN}$ .

Die detaillierte Auswertung der erhaltenen NMR-Spektren ergab, dass eine Catecholstruktur des **L4-H**-Systems vorliegt, bei der die zweite Hydroxygruppe offensichtlich in der 2-Position am Phenolring angeordnet ist. Diese These konnte zum einen durch das Fehlen des Signals des Protons  $\text{H}^{11}$  im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum gestützt werden und zum anderen durch den Vergleich der NMR-Spektren mit denen des **L4-H**- und **L4-H<sup>2</sup>**-Systems. Während bei dem **L4-H**-System im HSQC-COSY eine Kopplung des Protons in 2-Position mit dem entsprechenden Kohlenstoffatom  $\text{C}^{11}$  im Phenolring auftritt (Abbildung 3.1.21, links), ist diese bei dem reduzierten CuL4Chinon nicht mehr vorhanden (Abbildung 3.1.21, rechts). Im interessanten Bereich bei  $\sim 6.9 / 115$  ppm tritt bei dem reduzierten CuL4Chinon keine Kopplung mehr zwischen den Atomen  $\text{H}^{11}$  und  $\text{C}^{11}$  auf.

Aufgrund der Verringerung der Elektronendichte, infolge der Hydroxylierung am Ring, wird das äußere Magnetfeld besser abgeschirmt, sodass die chemische Verschiebung verstärkt wird. Dieser Aspekt zeigt sich mit einer starken Tieffeldverschiebung des  $\text{C}^{11}$ -Kohlenstoffatoms von 116.0 ppm zu 145.2 ppm, hervorgerufen durch die zusätzliche Hydroxygruppe.

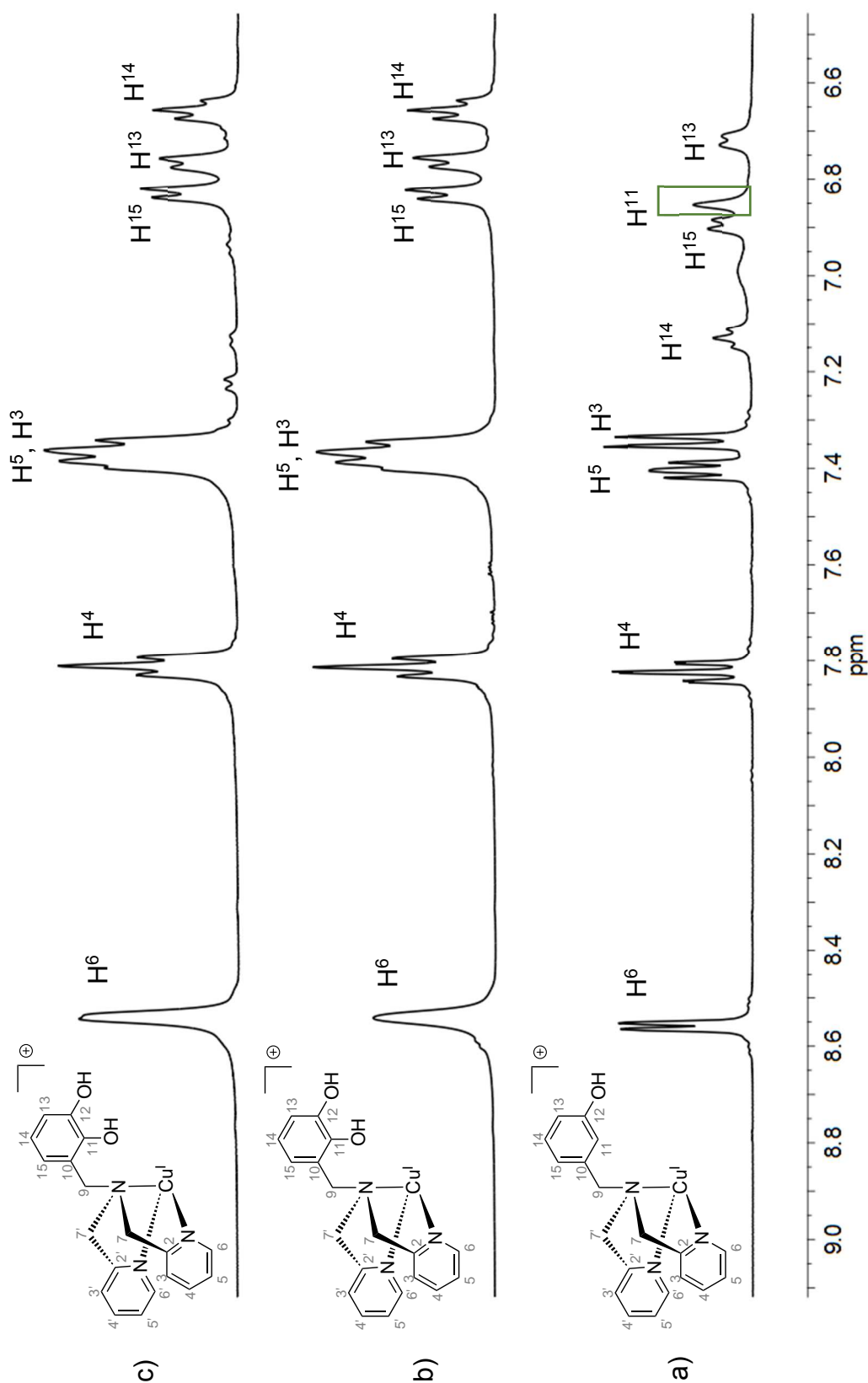


**Abbildung 3.1.21.** Vergleich der 2D-Korrelationsspektren (HSQC-COSY) des **L4-H**-Systems (links) und des reduzierten **CuL4Chinon** (rechts). Im interessanten Bereich bei  $\sim 6.9/115$  ppm tritt keine Kopplung mehr zwischen  $H^{11}/C^{11}$  auf.

Eine Zusammenstellung der Spektren der drei untersuchten Verbindungen ( $[Cu^I\mathbf{L4-H}]PF_6$ ,  $[Cu^I\mathbf{L4-H}^2]PF_6$  und reduziertes **CuL4Chinon**) ist in der folgenden Abbildung 3.1.22 und Abbildung 3.1.23 dargestellt.

Die Abbildung 3.1.22 zeigt eine vergrößerte Ansicht des interessanten aromatischen Bereichs der drei Verbindungen. Betrachtet man im Spektrum a) das Signal des Protons  $H^{11}$  (grüne Markierung) fällt auf, dass dieses Signal im Spektrum c) nicht mehr zu finden ist. Weiterhin hat sich das Aufspaltungsmuster des reduzierten **CuL4Chinons** deutlich verändert. Ein direkter Vergleich des  $^1H$ -Spektrums des reduzierten **CuL4Chinons** mit dem des **L4-H<sup>2</sup>**-Systems lieferte einen weiteren deutlichen Beweis dafür, dass die Hydroxylierung in 2-Position erfolgt ist. Insbesondere beim Vergleich des aromatischen Bereichs zeigte sich, dass sowohl die Signallage als auch das Aufspaltungsmuster nahezu vollständig übereinstimmen.

Ein direkter Vergleich der gemessenen  $^{13}C$ -NMR-Spektren bestätigt ebenfalls, dass die Anzahl und die Lage der Signale für das reduzierte **CuL4Chinon** und das **L4-H<sup>2</sup>**-System sehr gut übereinstimmen (Abbildung 3.1.23).



**Abbildung 3.1.22.** Vergleich der gemessenen <sup>1</sup>H-NMR-Spektren, vergrößerte Ansicht des aromatischen Bereichs; a) [Cu<sup>I</sup>L4-H]PF<sub>6</sub>, b) [Cu<sup>I</sup>L4-H<sup>2</sup>]PF<sub>6</sub>, c) reduziertem CuL4Chinon; gemessen in CD<sub>3</sub>CN. Grüner Kasten: Markierung des Signals des Protons H<sup>11</sup>.

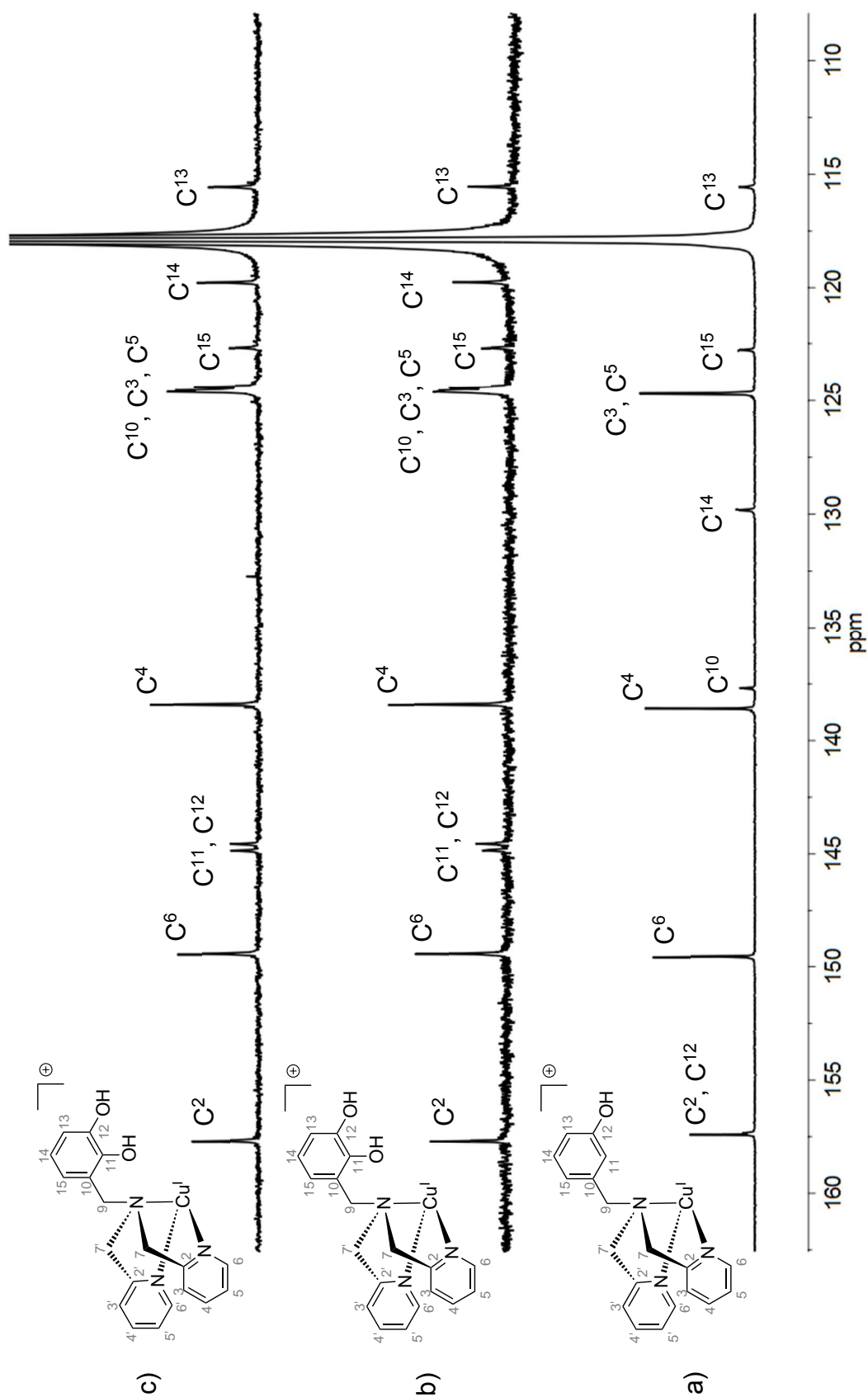


Abbildung 3.1.23. Vergleich der gemessenen  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren, vergrößerte Ansicht des aromatischen Bereichs; a)  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L4-H}]\text{PF}_6$ , b)  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L4-H}^2]\text{PF}_6$ , c) reduziertes  $\text{CuL4Chinon}$ ; gemessen in  $\text{CD}_3\text{CN}$ .

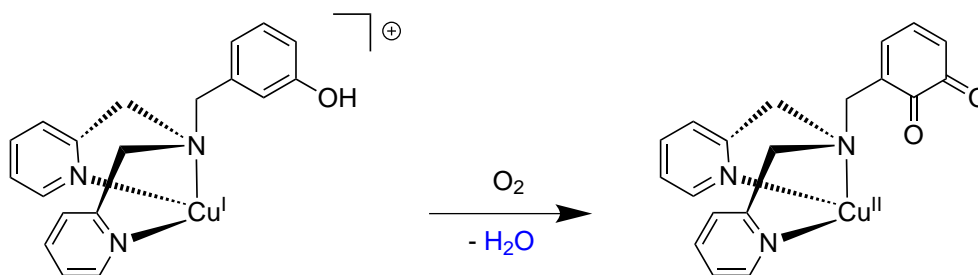
Basierend auf den dargestellten NMR-spektroskopischen Ergebnissen am Oxygenierungsprodukt des **L4-H**-Systems und den Modellsystemen der Liganden **L4-H** und **L4-H<sup>2</sup>** konnte ein deutlicher Beweis für die vorgeschlagene Reaktivität erhalten werden. Die Reduktion des Oxygenierungsproduktes Cu**L4**Chinon zu einer Kupfer(I)-Verbindung und die anschließende NMR-spektroskopische Untersuchung zeigte deutlich, dass (i) das **L4-H**-System während der Reaktion mit molekularem Sauerstoff in *ortho*-Position hydroxyliert wird und (ii) es zur Bildung des postulierten 2,3-Cu**L4**Chinons kommt.

Zur vollständigen spektroskopischen Charakterisierung des **L4-H**-Modellsystems wurden weiterhin schwingungsspektroskopische Studien durchgeführt. Die Ergebnisse der IR-spektroskopischen Untersuchungen werden im Folgenden erläutert.

#### 3.1.6 IR-spektroskopische Studien des **L4-H**-Systems

Die zuvor präsentierten Ergebnisse verschiedener spektroskopischer Studien belegen, dass das untersuchte Modellsystem Cu<sup>I</sup>**L4-H** offensichtlich in der Lage ist, den phenolischen Rest in *ortho*-Position zu hydroxylieren, sodass infolge einer Zweielektronenoxidation ein *ortho*-Chinon gebildet wird. Diese Reaktivität steht in Analogie zur Aktivität des natürlichen Systems der Tyrosinase. Besonders interessant ist in diesem Zusammenhang, dass die Präsenz einer Base für den Hydroxylierungsschritt nicht erforderlich ist.

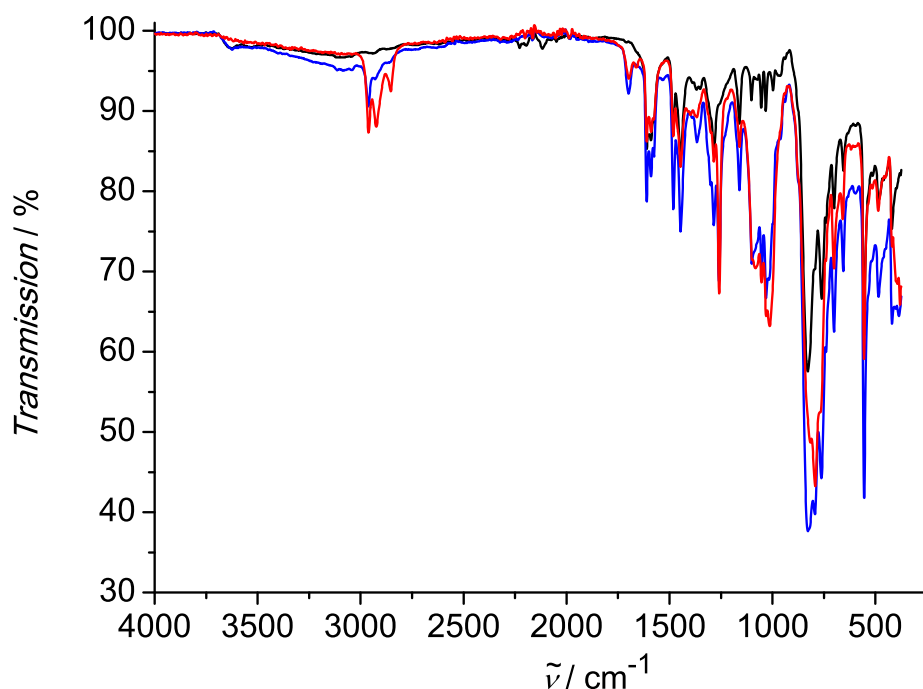
Als Quelle des inkorporierten Sauerstoffatoms wird bislang der extern zugesetzte molekulare Sauerstoff diskutiert. Im Hinblick auf die Reaktionsgleichung der Oxygenierung, darf das freiwerdende Wasser infolge der Oxygenierungsreaktion jedoch nicht außer Acht gelassen werden (Abbildung 3.1.24), da das Wasser ebenfalls als Sauerstoffatom-Donor fungieren könnte.



**Abbildung 3.1.24.** Reaktivität des Modellsystems Cu<sup>I</sup>**L4-H**, infolge der Oxygenierungsreaktion des phenolischen Restes wird ein Wassermolekül frei.

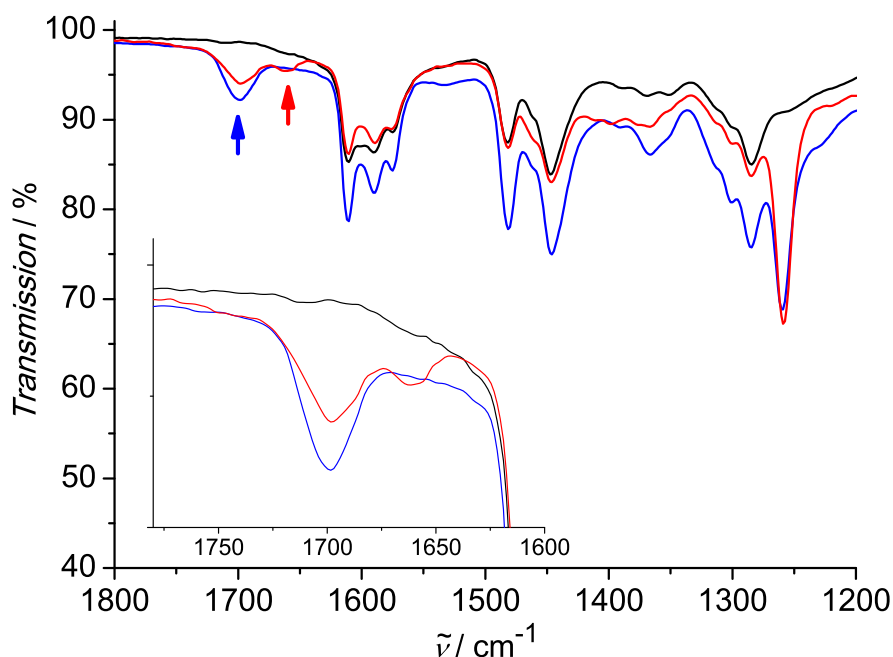
In diesem Zusammenhang wurden zur Identifizierung des Sauerstoffatoms und der Chinon-Struktur IR-spektroskopische Studien durchgeführt. In weiteren Experimenten wurde darüber hinaus  $^{18}\text{O}_2$  als Sauerstoffquelle in den Oxygenierungsreaktionen eingesetzt. Der isotopengelabelte Sauerstoff sollte dabei zur eindeutigen Markierung des eingebauten Sauerstoffatoms verwendet werden.

Die gemessenen IR-Spektren des Komplexes  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L4-H}]\text{PF}_6$ , des Oxygenierungsproduktes  $\text{CuL4Chinon}$  sowie des  $^{18}\text{O}$ -markierten  $\text{CuL4Chinon}$  sind in der Abbildung 3.1.25 dargestellt.



**Abbildung 3.1.25.** Übersicht der drei gemessenen IR-Spektren; schwarz:  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L4-H}]\text{PF}_6$ , blau: Oxygenierungsprodukt  $^{16}\text{O}_2$ , rot: Oxygenierungsprodukt  $^{18}\text{O}_2$ .

Ein erster Blick auf die Zusammenstellung der IR-Spektren zeigt keine deutlichen Unterschiede. Betrachtet man jedoch den interessanten Wellenzahlenbereich zwischen  $1750\text{ cm}^{-1}$  und  $1600\text{ cm}^{-1}$ , so wird der Unterschied der Spektren deutlich. Das Spektrum des reinen unoxxygenierten Komplexes  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L4-H}]\text{PF}_6$  (schwarz) zeigt in diesem Wellenzahlenbereich keine charakteristischen Schwingungen. Das Schwingungsspektrum des Oxygenierungsproduktes  $\text{CuL4Chinon}$  (blau) zeigt in diesem Bereich hingegen eine deutliche Bande bei  $\sim 1700\text{ cm}^{-1}$ . Die vergrößerte Ansicht des betrachteten Wellenzahlenbereichs in der Abbildung 3.1.26 zeigt eindeutig, dass diese Schwingungsbande infolge der Reaktion des Komplexes  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L4-H}]\text{PF}_6$  mit molekularem Sauerstoff auftritt.



**Abbildung 3.1.26.** In dem interessanten Bereich ist das Auftreten der CO-Schwingungen zu beobachten; schwarz:  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L4-H}]\text{PF}_6$ , blau: Oxygenierungsprodukt  $^{16}\text{O}_2$ , rot: Oxygenierungsprodukt  $^{18}\text{O}_2$ .

Diese IR-Bande kann aufgrund ihrer Lage den antisymmetrischen CO-Streckschwingungen des entstehenden *ortho*-Chinons zugeordnet werden. Das IR-Spektrum des Oxygenierungsproduktes, bei dem  $^{18}\text{O}_2$  als Sauerstoffquelle verwendet wurde, zeigte im Gegensatz zum normalen CuL4Chinon einen sehr auffälligen Unterschied (rotes Spektrum). In dem betrachteten Bereich der CO-Streckschwingungen weist dieses Spektrum neben der zuvor beobachteten Bande eine weitere Schwingungsbande bei etwas niedrigeren Wellenzahlen auf. Im Vergleich zum blauen Spektrum hat sich die Bande von zuvor  $1699\text{ cm}^{-1}$  zu einer geringeren Wellenzahl ( $1697\text{ cm}^{-1}$ ) verschoben und hat eine geringere Intensität. Die zweite Bande liegt bei  $1663\text{ cm}^{-1}$ . Das Auftreten dieser zweiten Bande ist auf das Vorliegen eines *ortho*-Chinons zurückzuführen, bei dem sich die Sauerstoffatome der Carbonylgruppen offenbar unterscheiden. Basierend auf der Tatsache, dass hier für die Oxygenierung  $^{18}\text{O}$ -markierter Sauerstoff verwendet wurde, ist der Unterschied der Carbonylgruppen mit den unterschiedlichen Massen der Sauerstoffatome zu begründen. Aufgrund der unterschiedlichen reduzierten Massen des  $^{16}\text{O}$ - $^{16}\text{O}$ -CuL4Chinons und des  $^{18}\text{O}$ - $^{16}\text{O}$ -CuL4Chinons zeigen beide Verbindungen unterschiedliche IR-Spektren.

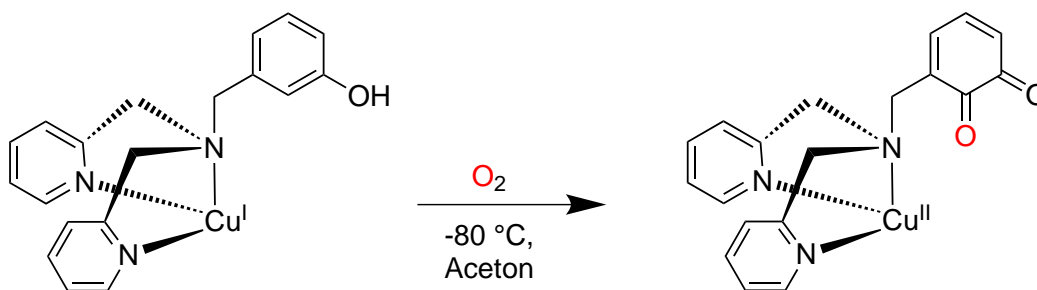
Unter Berücksichtigung des harmonischen Oszillators werden zur Berechnung der Schwingungsfrequenzen von Molekülen die Kraftkonstante und die reduzierten Massen betrachtet (Gleichung 3.2).



$$v = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}} \quad \text{mit } \mu = \frac{m_1 \times m_2}{m_1 + m_2} \quad (3.2)$$

Die Kraftkonstante  $k$  beschreibt in der obigen Gleichung 3.2 die Stärke einer chemischen Bindung. Generell ist die Lage der Schwingungsbanden abhängig von den Bindungsverhältnissen in Molekülen. Weiterhin spielen Masseneffekte eine wesentliche Rolle hinsichtlich der Lage von Schwingungsbanden. Unter Berücksichtigung der Gleichung 3.2 zur Berechnung von Schwingungsfrequenzen folgt somit, dass eine Erhöhung der Masse in einer Verschiebung der Schwingungsbanden zu kleineren Wellenzahlen resultiert.

Bezogen auf die Oxygenierung des **L4-H**-Systems resultiert somit, dass das  $^{18}\text{O}$ - $^{16}\text{O}$ -gemischte *ortho*-CuL4Chinon sowohl eine zweite zusätzliche Schwingungsfrequenz aufweisen muss und beide zu niedrigeren Wellenzahlen verschoben sind, als die des  $^{16}\text{O}$ - $^{16}\text{O}$ -*ortho*-Chinons. Mittels der durchgeführten IR-spektroskopischen Studien und der Verwendung von isotonenmarkiertem Sauerstoff konnte somit bestätigt werden, dass der extern zugesetzte molekulare Sauerstoff die Quelle des inkorporierten Sauerstoffatoms ist (Abbildung 3.1.27).



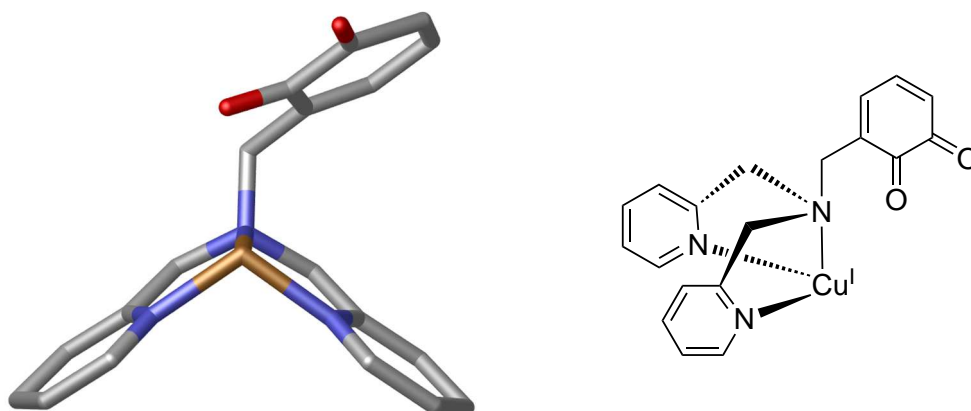
**Abbildung 3.1.27.** Mittels IR-Spektroskopie und  $^{18}\text{O}_2$ -Experimenten konnte der molekulare Sauerstoff als Quelle des inkorporierten Sauerstoffatoms bestätigt werden.

Um einen quantenchemischen Einblick in die experimentellen IR-Spektren zu erhalten und somit weiterhin das Auftreten der zweiten Schwingungsbande infolge der Verwendung des  $^{18}\text{O}$ -gelabeltem Sauerstoffs zu erklären, wurden dichtefunktionaltheoretische (DFT) Berechnungen am **L4-H**-System durchgeführt und die IR-Spektren zum Vergleich berechnet. Die Ergebnisse der DFT-Studien werden im folgenden Abschnitt 3.1.7 vorgestellt.

### 3.1.7 DFT-Studien des L4-H-Systems

Mittels DFT-Rechnungen an den Strukturen und Intermediaten des **L4-H**-Systems sollten weitere Einblicke in die Reaktivität und mechanistische Details des untersuchten Modellsystems für die Tyrosinase-Reaktion erhalten werden. Die quantenchemischen Rechnungen wurden mit *Gaussian 09* durchgeführt.<sup>[201]</sup> Der Fokus der DFT-Studien lag dabei auf der Berechnung der optimierten Struktur des gebildeten Chinons Cu**L4**Chinon sowie dessen theoretischem UV/Vis-Spektrum. Insbesondere der Vergleich des experimentellem UV/Vis-Spektrums mit dem theoretischen Spektrum war interessant. Weiterhin wurde das Absorptionsspektrum des Phenazinderivates von Cu**L4**Chinon berechnet und die optimierte Struktur des Phenazins betrachtet. Eine weitere wesentliche Rolle spielten die DFT-Rechnungen bei den IR-spektroskopischen Studien. Der Unterschied der IR-Spektren zwischen dem <sup>16</sup>O-<sup>16</sup>O-Cu**L4**Chinon und dem <sup>18</sup>O-<sup>16</sup>O-Oxygenierungsprodukt sollte mittels theoretischer Spektren bestätigt werden. Für die Reaktivität des **L4-H**-Systems sollte abschließend ein Mechanismus bezüglich der *ortho*-Hydroxylierung und Zweielektronenoxidation postuliert werden. Vor diesem Hintergrund wurden die möglichen reaktiven Kupfer-Sauerstoff-Intermediate des **L4-H**-Systems genauer betrachtet.

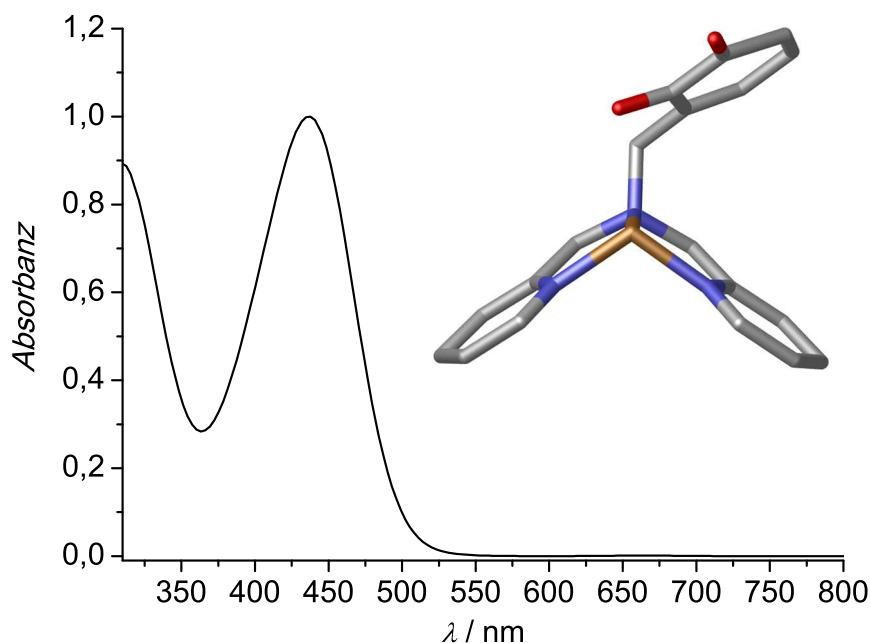
Für die Strukturoptimierung des Produktes Cu**L4**Chinon wurde das Funktional B3LYP und der Basissatz LanL2DZ verwendet.<sup>[202]</sup> Die optimierte Struktur des Cu**L4**Chinons ist in der Abbildung 3.1.28 gezeigt. Die optimierte Struktur des Oxygenierungsproduktes zeigt, dass der Chinonrest in einem Winkel von 111° über dem Kupfer(II)-Zentrum positioniert ist und die Carbonylgruppe in 2-Position in einem günstigen Abstand über dem Kupfer(II)-Zentrum angeordnet ist, jedoch nicht koordiniert vorliegt.



**Abbildung 3.1.28.** DFT-optimierte Struktur (links) des Oxygenierungsproduktes Cu**L4**Chinon (rechts); O = rot, C = silber, N = blau, Cu = messingfarben. Die Protonen wurden der Übersicht halber ausgeblendet.

Die beiden Pyridineinheiten des Liganden bilden in einem Winkel von  $109^\circ$  (Cu-N-Bindungslänge =  $1.88 \text{ \AA}$ ) eine dachartige Struktur aus. Weiterhin wird deutlich, dass die einzelnen Winkel und Bindungslängen des Moleküls in optimalen Größenordnungen vorliegen und keine gestauchte oder verzerrte Struktur vorliegt.

Ausgehend von dieser optimierten Struktur des CuL4Chinons, wurde das theoretische UV/Vis-Spektrum der Struktur berechnet. Dieses ist in der Abbildung 3.1.29 gezeigt.

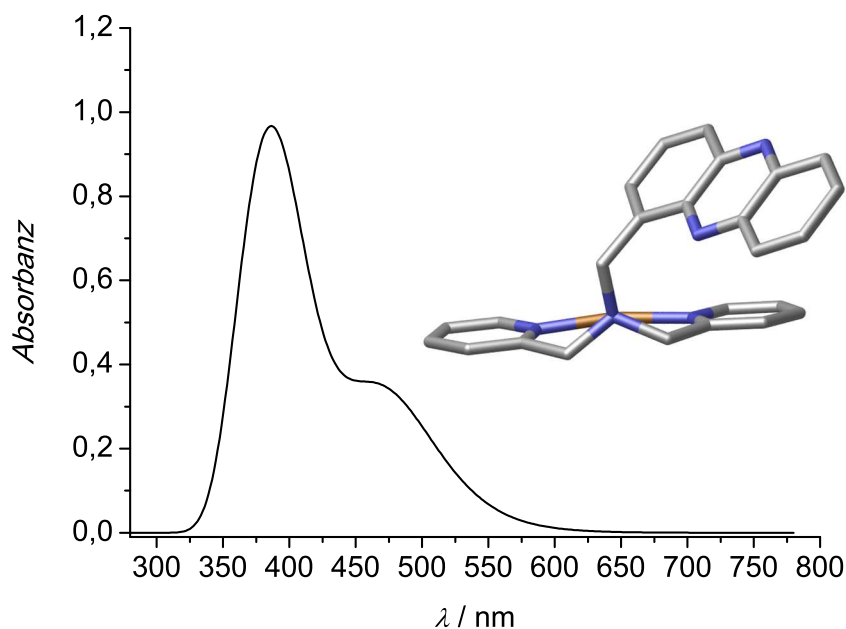


**Abbildung 3.1.29.** Berechnetes UV/Vis-Spektrum des strukturoptimierten CuL4Chinons.

Wie aus dem berechneten UV/Vis-Spektrum des CuL4Chinons deutlich wird, stimmt es sehr gut mit dem experimentellen Spektrum des CuL4Chinons (vgl. in Abbildung 3.1.6) überein. Verglichen mit dem experimentellen Spektrum, zeigt das theoretische UV/Vis-Spektrum ebenfalls eine intensive Bande im charakteristischen Absorptionsbereich von *ortho*-Chinonen. Weiterhin wurde das  $p_x$ -,  $p_y$ - und  $p_z$ -Orbital des Moleküls betrachtet. Die intensive Absorptionsbande bei  $\sim 435 \text{ nm}$  kann, aufgrund der Wechselwirkungen der  $n(p)$ -Orbitale der beiden Sauerstoffatome, einem  $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang zugeordnet werden.

Neben der Berechnung des theoretischen UV/Vis-Spektrums des Oxygenierungsproduktes CuL4Chinon, wurde weiterhin das Absorptionsspektrum des Phenazinderivates berechnet. Die zunächst optimierte Struktur des Phenazins zeigte, dass die beiden Pyridineinheiten des Moleküls nahezu planar vorliegen (Cu-N-Bindungslänge =  $1.96 \text{ \AA}$ ) und die Phenazineinheit in einem Winkel

von  $114^\circ$  über den Pyridineinheiten lokalisiert ist (Struktur in Abbildung 3.1.30). Das berechnete UV/Vis-Spektrum der Struktur zeigt, wie auch experimentell beobachtet (Abbildung 3.1.15), eine intensive Absorptionsbande mit einem Maximum bei 385 nm (Abbildung 3.1.30).



**Abbildung 3.1.30.** Berechnetes UV/Vis-Spektrum des strukturoptimierten Phenazinderivates von CuL4Chinon.

Die berechneten theoretischen Absorptionsspektren, sowohl für das Oxygenierungsprodukt CuL4Chinon als auch für das entsprechende Phenazinderivat, bestätigten sehr gut die experimentell erhaltenen UV/Vis-Spektren der untersuchten Verbindungen. Darüber hinaus lassen die optimierten Strukturen einen Einblick in die räumliche Gestalt der Moleküle zu. Insbesondere die Struktur des CuL4Chinon zeigte eine sehr gute Anordnung des *ortho*-Chinongerüsts über dem Kupferzentrum.

Ein besonderer Fokus hinsichtlich der DFT-Studien wurde auf die Bestätigung der experimentellen IR-Spektren der  $^{18}\text{O}_2$ -Experimente gelegt (vgl. Abbildung 3.1.25). Die detektierte Doppelbandenstruktur sollte mittels DFT-Rechnungen untersucht bzw. belegt werden.

In diesem Zusammenhang wurden die theoretischen IR-Spektren des  $^{16}\text{O}$ - $^{16}\text{O}$ -L4Chinons und des  $^{18}\text{O}$ - $^{16}\text{O}$ -L4Chinons mit *Gaussian 09* berechnet und verglichen. Zur Vereinfachung der Rechnungen wurde das Kupferzentrum nicht berücksichtigt. Ein direkter Vergleich der so erhaltenen theoretischen Schwingungsspektren weist auf den ersten Blick keinen deutlichen Unterschied auf (Abbildung 3.1.31). Beide Spektren zeigen in der Übersicht überwiegend die gleichen Schwingungsbanden. Lediglich im Bereich zwischen  $1700$  und  $1500\text{ cm}^{-1}$  scheinen sich

die beiden Spektren zu unterscheiden. Eine vergrößerte Ansicht des interessanten Bereichs ist in der unteren Abbildung 3.1.32 dargestellt.

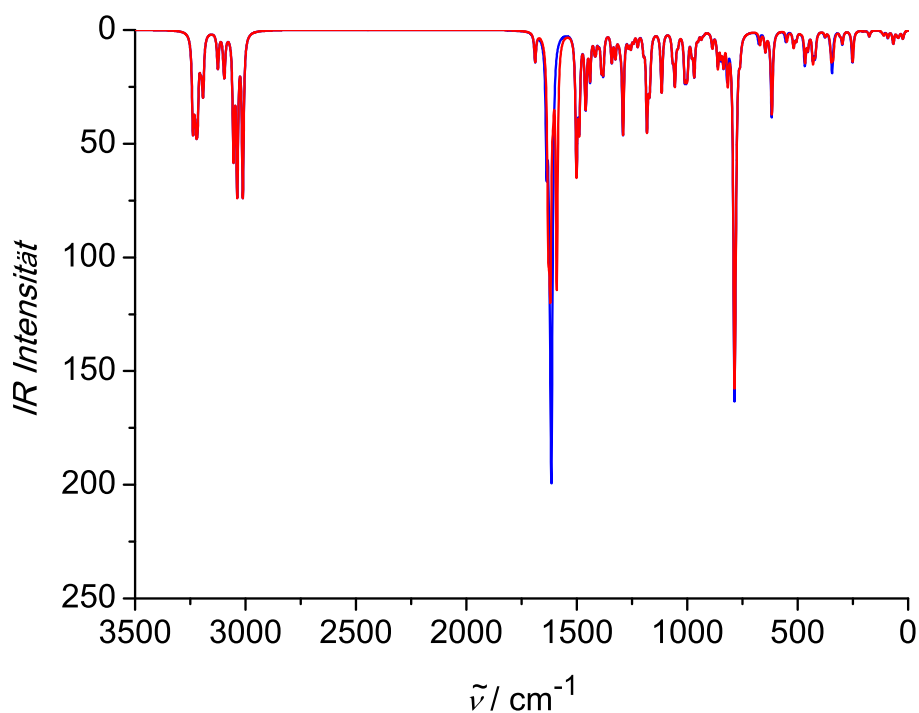


Abbildung 3.1.31. Vergleich der berechneten IR-Spektren für das  $^{16}\text{O}$ - $^{16}\text{O}$ -L4Chinon (blau) und das gemischte  $^{18}\text{O}$ - $^{16}\text{O}$ -L4Chinon (rot).

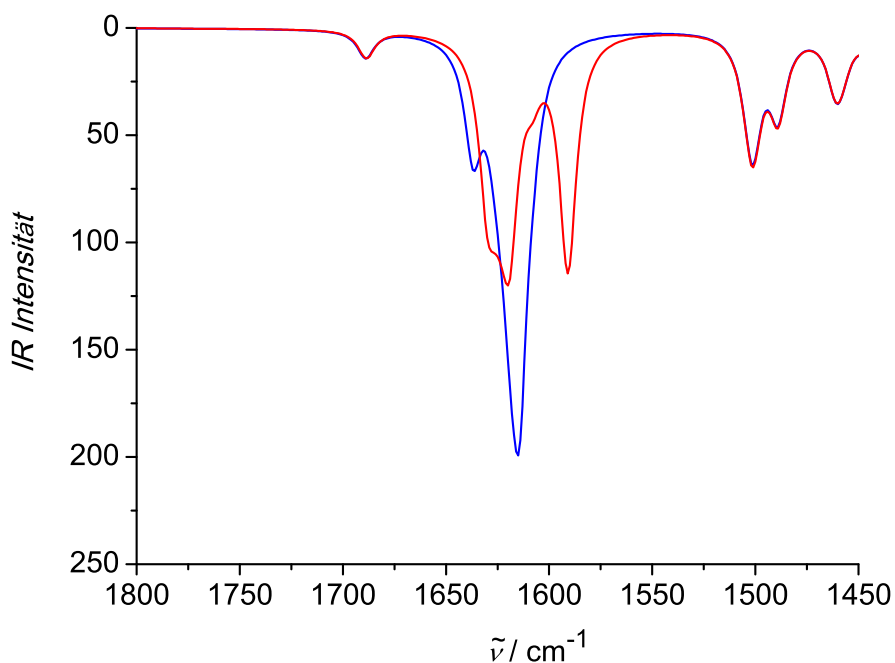
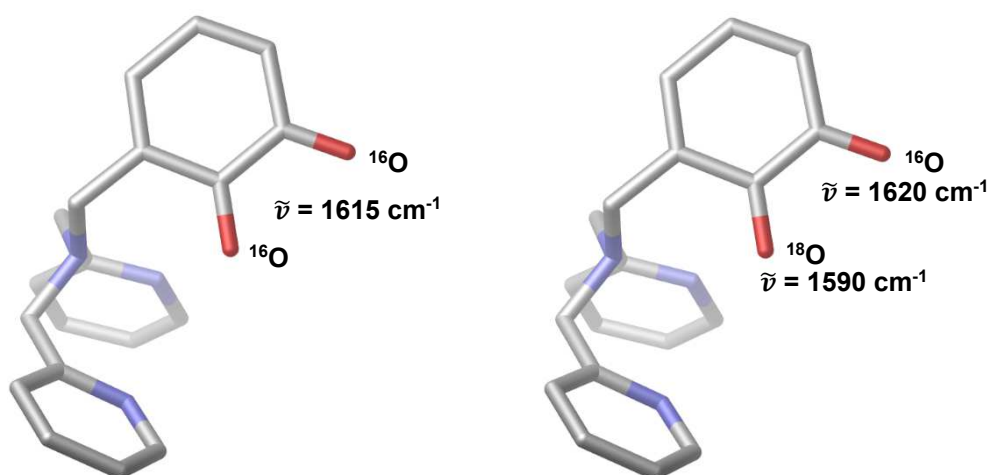


Abbildung 3.1.32. Interessanter Bereich der gerechneten Schwingungsspektren, in dem ein signifikanter Unterschied zu erkennen ist. Blaues Spektrum:  $^{16}\text{O}$ - $^{16}\text{O}$ -L4Chinon, rot:  $^{18}\text{O}$ - $^{16}\text{O}$ -L4Chinon.

Die DFT-Rechnungen bestätigten, dass die berechneten Schwingungen bei  $1615\text{ cm}^{-1}$  im blauen Spektrum der antisymmetrischen Streckschwingung der Carbonylgruppen des  $^{16}\text{O}$ - $^{16}\text{O}$ -L4Chinons zuzuordnen ist. Beim Vergleich mit den Schwingungen des  $^{18}\text{O}$ - $^{16}\text{O}$ -L4Chinons zeigte sich, dass diese Verbindung aufgrund der unterschiedlichen Sauerstoffatome zwei Schwingungsbanden im IR-Spektrum hervorruft (Abbildung 3.1.33). Dieser Aspekt war bereits zuvor im experimentellen Spektrum beobachtet worden. Bei der Verwendung von  $^{18}\text{O}_2$  während der Oxygenierung zeigte das IR-Spektrum des Oxygenierungsproduktes zwei Carbonyl-Schwingungen (vgl. Abbildung 3.1.26). Anhand der durchgeführten Berechnungen der IR-Spektren konnte eindeutig belegt werden, dass bei der Verwendung von  $^{18}\text{O}_2$  während der Oxygenierung eine Doppelbandenstruktur in den Schwingungsspektren auftritt. Somit kann der extern zugesetzte molekulare Sauerstoff definitiv als Sauerstoffquelle des inkorporierten Sauerstoffatoms bewiesen werden.

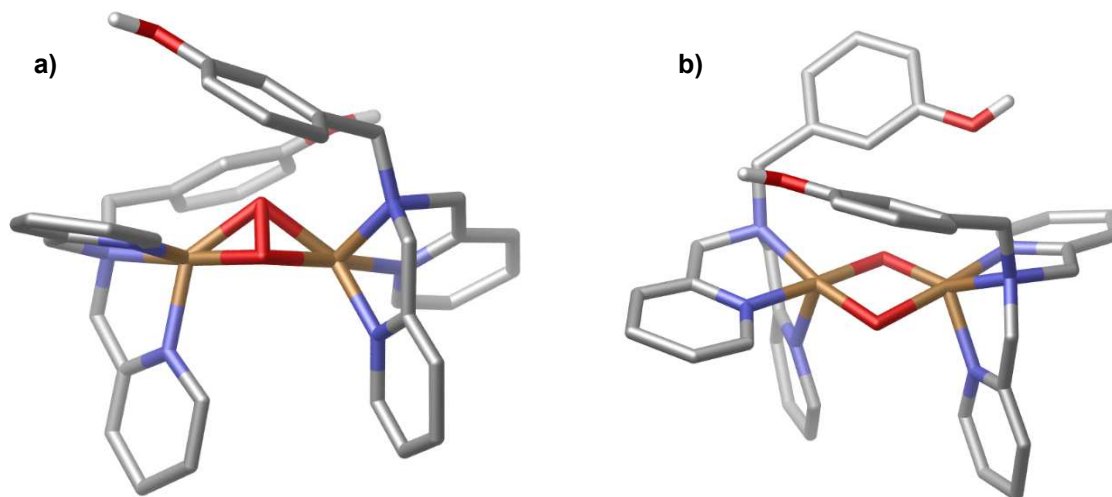


**Abbildung 3.1.33.** Vergleich der berechneten Schwingungsfrequenzen für die entsprechend markierten Sauerstoffatome.

Auf Grundlage der durchgeführten experimentellen und theoretischen Untersuchungen sollte abschließend ein Mechanismus für die Reaktivität des L4-H-Systems postuliert werden. In diesem Zusammenhang wurden zunächst DFT-Studien der möglichen reaktiven Kupfer-Sauerstoff-Intermediate durchgeführt. Als mögliche  $\text{Cu}_2\text{O}_2$ -Intermediate wurden dabei das  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -verbrückte Peroxointermediat sowie das *bis*( $\mu\text{-oxo}$ )-Intermediat betrachtet. Die optimierten Strukturen der beiden Intermediate sind in der folgenden Abbildung 3.1.34 dargestellt.

Ein Vergleich der beiden berechneten Strukturen zeigt, dass das Peroxointermediat (Abbildung 3.1.34 a)) eine durchgebogene, *butterflyartige* Struktur des Kupfer-Sauerstoff-Motivs aufweist, wodurch sich der Kupfer-Kupfer-Abstand zu  $2.99\text{ \AA}$  und der Kupfer-Sauerstoff-Abstand zu  $1.90\text{ \AA}$  verkürzt. Häufig weisen Peroxointermediate eine stark planare Geometrie auf, in der der Kupfer-

Kupfer-Abstand  $\sim 3.68 \text{ \AA}$  und der Kupfer-Sauerstoff-Abstand  $\sim 1.98 \text{ \AA}$  beträgt.<sup>[13]</sup> Weiterhin sind die phenolischen Reste des Modellsystems in die Ebene verdreht und befinden sich nicht in näherer Umgebung zum Peroxointermediat. Für einen elektrophilen Angriff der Sauerstoffbrücke an der *ortho*-Position des Phenolrestes stellt diese Struktur keine günstige Geometrie dar.



**Abbildung 3.1.34.** Vergleich der optimierten Strukturen des möglichen a) side-on verbrückenden Peroxointermediates und des b) *bis*( $\mu$ -oxo)-Intermediates; O = rot, C = silber, N = blau, Cu = messingfarben. Die Protonen wurden der Übersicht halber ausgeblendet.

Im Vergleich dazu weist das strukturoptimierte *bis*( $\mu$ -oxo)-Intermediat eine sehr gute Geometrie auf. Der Kupfer-Kupfer-Abstand beträgt  $2.88 \text{ \AA}$  und der Kupfer-Sauerstoff-Abstand  $1.94 \text{ \AA}$ . Darüber hinaus weist die Struktur einen größeren Sauerstoff-Sauerstoff-Abstand mit  $2.49 \text{ \AA}$  auf. Diese Größenordnungen der Bindungslängen und Abständen entsprechen optimal denen eines *bis*( $\mu$ -oxo)-Intermediates.<sup>[13]</sup> Eine vergrößerte Ansicht des *bis*( $\mu$ -oxo)-Intermediates ist in der Abbildung 3.1.35 dargestellt.

Die optimierte Struktur des *bis*( $\mu$ -oxo)-Intermediates zeigt schwache Wechselwirkungen zwischen den Hydroxygruppen und den Kupfer(II)-Zentren, wodurch die Phenolreste in einer sehr günstigen Geometrie über dem  $\text{Cu}_2\text{O}_2$ -Motiv für einen elektrophilen Angriff am Aromaten vororientiert sind.

Basierend auf den vorliegenden DFT-Studien bezüglich der möglichen Kupfer-Sauerstoff-Intermediate weist das *bis*( $\mu$ -oxo)-Intermediat gegenüber dem  $\mu$ - $\eta^2$ : $\eta^2$ -Peroxointermediat eine günstigere Geometrie und optimalere Anordnung des Ligandengerüsts auf. Aus diesem Grund wird hinsichtlich der Reaktivität des untersuchten **L4-H**-Systems ein *bis*( $\mu$ -oxo)-Kern als reaktives Intermediat postuliert.

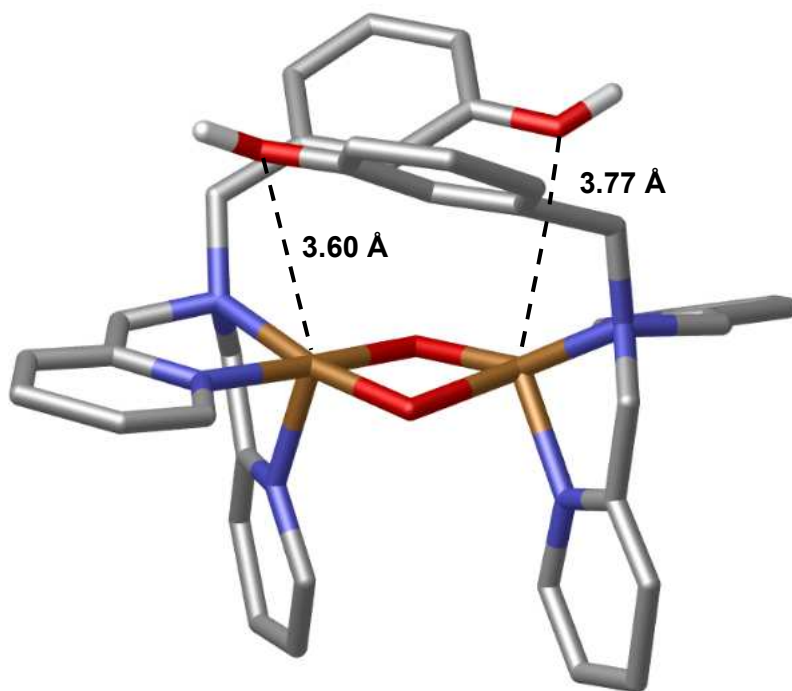


Abbildung 3.1.35. Vergrößerte Ansicht des strukturoptimierten *bis*( $\mu$ -oxo)-Intermediates; O = rot, C = silber, N = blau, Cu = messingfarben. Die Protonen wurden der Übersicht halber ausgeblendet.

### 3.1.8 Mechanistische Studien des L<sup>H</sup>-Systems

Um einen genaueren Einblick in die Reaktivität des neuen L<sup>H</sup>-Systems zu erhalten, wurde in weiteren Studien das literaturbekannte System  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}^{\text{H}}(\text{NCCH}_3)]\text{PF}_6$  untersucht. Das L<sup>H</sup>-System trägt anstelle des phenolischen Restes einen benzylicischen Rest im Ligandengerüst und die Synthese des Liganden L<sup>H</sup> wurde bereits 2008 von Itoh *et al.* etabliert.<sup>[203]</sup> Ein Jahr später wurde der Kupfer(I)-Komplex des Liganden L<sup>H</sup> von Karlin *et al.* hinsichtlich der Struktur der reaktiven Cu<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Spezies eingehend untersucht und als reaktives Intermediat wurde ein *bis*( $\mu$ -oxo)-Komplex postuliert (Abbildung 3.1.36).<sup>[204,205]</sup>

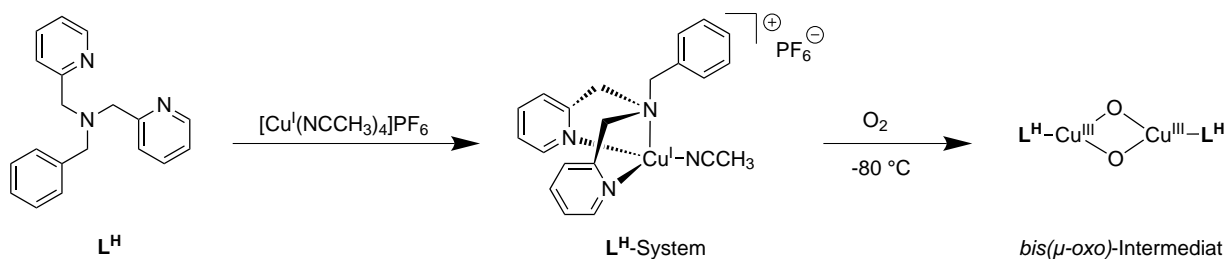
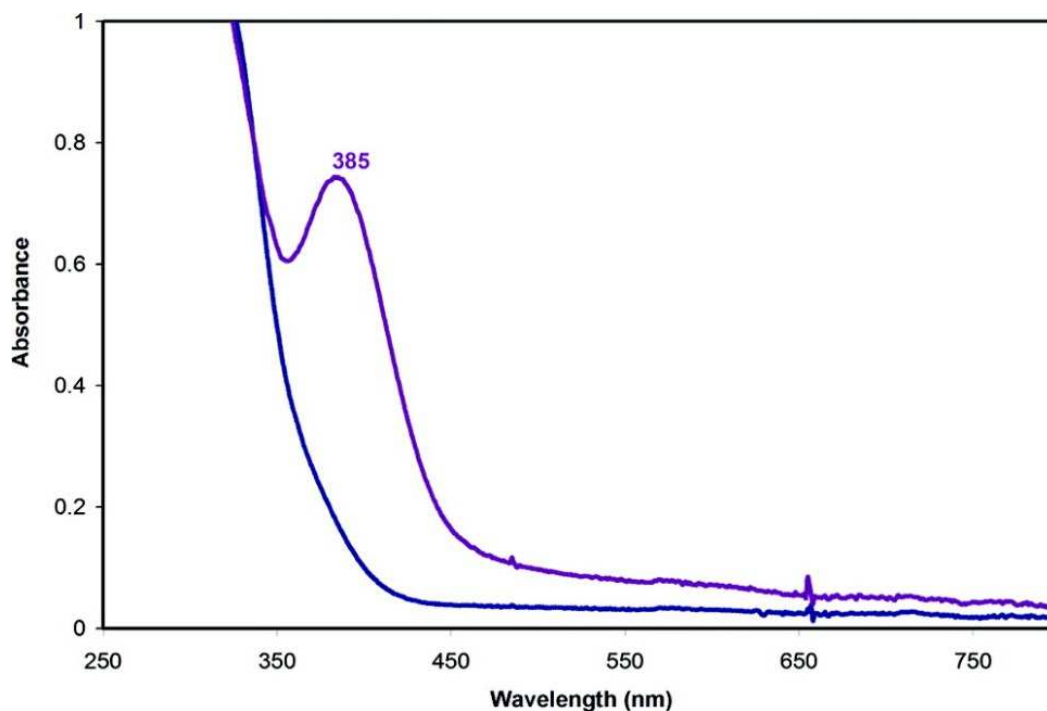


Abbildung 3.1.36. Reaktivität des L<sup>H</sup>-Systems nach Karlin *et al.*<sup>[204]</sup>



Zur Untersuchung der Reaktivität des  $L^H$ -Systems wurde dieses analog dem  $L4-H$ -System bei Raumtemperatur und bei  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  mit molekularem Sauerstoff umgesetzt. Die Tieftemperatur-oxygenierung einer 1 mM Lösung des  $[\text{Cu}^I L^H(\text{NCCH}_3)]\text{PF}_6$ -Komplexes brachte eine leuchtend grüne Lösung hervor. Diese Färbung ist literaturbekannt und geht mit der Bildung eines *bis*( $\mu$ -*oxo*)-Komplexes einher.<sup>[204]</sup> Das literaturbekannte Absorptionsspektrum der  $\text{Cu}_2\text{O}_2$ -Spezies ist in der Abbildung 3.1.37 gezeigt.

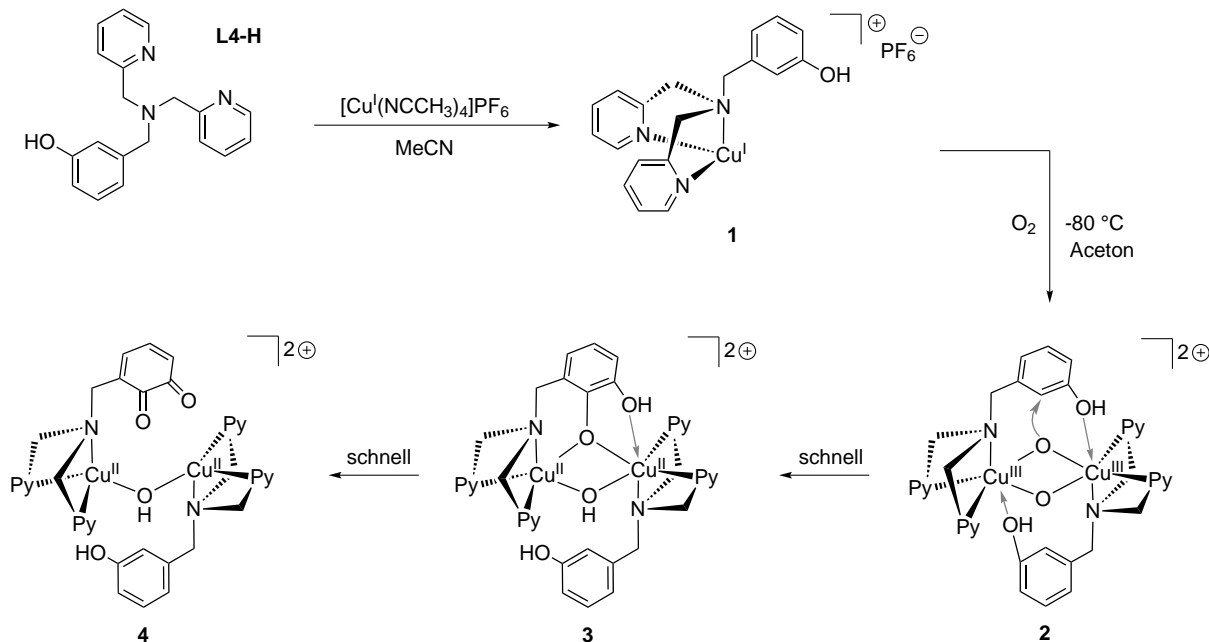


**Abbildung 3.1.37.** Literaturbekanntes UV/Vis-Spektrum der *bis*( $\mu$ -*oxo*)-Spezies des  $[\text{Cu}^I L^H(\text{NCCH}_3)]\text{PF}_6$ -Komplexes gemessen in Toluol von Karlin *et al.*<sup>[204]</sup>

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten UV/Vis-spektroskopischen Untersuchungen der Lösung zeigten jedoch weder eine Absorbanz für eine entstehende *bis*( $\mu$ -*oxo*)-Spezies noch die Absorbanz eines entstehenden *ortho*-Chinons. Die Oxygenierung bei Raumtemperatur hingegen resultierte lediglich in einer tiefgrünen Färbung der Komplexlösung. Ein gemessenes UV/Vis-Spektrum zeigte lediglich eine intensive Absorbanz im Bereich von 550 bis 600 nm, die auf den  $d-d$ -Übergang einer entstehenden Kupfer(II)-Spezies zurückzuführen ist. Folglich ist für die Bildung eines *ortho*-Chinons über eine aromatische Ligandhydroxylierung die Anwesenheit einer vororientierten Hydroxygruppe wie im  $L4-H$ -System notwendig. Da das  $L^H$ -System ein vergleichbares Ligandendesign wie das untersuchte  $L4-H$ -System aufweist wurde angenommen, dass die aromatische Hydroxylierung des Liganden ebenfalls über ein *bis*( $\mu$ -*oxo*)-Intermediat erfolgt. Die zuvor durchgeführten DFT-Studien bestätigten weiterhin, dass der *bis*( $\mu$ -*oxo*)-Kern

gegenüber dem  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -verbrückten Peroxintermediat bevorzugt ist. Für das neue **L4-H**-System konnte jedoch ein *bis*( $\mu\text{-oxo}$ )-Intermediat trotz intensiver spektroskopischer Studien mittels Variation der Temperatur und des Lösungsmittels im Rahmen dieser Arbeit nicht detektiert werden. Dieser Aspekt kann mit der Instabilität des Disauerstoff-Addukts begründet werden. Während der Oxygenierung des **L4-H**-Systems ist lediglich bei tiefen Temperaturen die Bildung des Cu**L4**Chinons beobachtbar, wohingegen bei Raumtemperatur nur eine Kupfer(II)-Verbindung entsteht. Die Bildung des reaktiven Kupfer-Sauerstoff-Intermediates erfolgt offenbar bei  $-80\text{ }^\circ\text{C}$ , zersetzt sich aber durch entstehendes Wasser sehr schnell und ist daher spektroskopisch nicht detektierbar. Ein weiterer Beleg für eine mögliche Instabilität des *bis*( $\mu\text{-oxo}$ )-Intermediates geht mit der geringen Ausbeute des gebildeten Cu**L4**Chinons von nur 50 % einher. Das reaktive Intermediat wird nicht zu 100 % gebildet und wird vermutlich weiterhin durch die Hydroxygruppen des Liganden destabilisiert. Folglich kann die Hydroxylierungsreaktion am phenolischen Rest nicht quantitativ erfolgen.

Unter Berücksichtigung der zuvor diskutierten Ergebnisse der spektroskopischen und dichtefunktionaltheoretischen Studien ist es abschließend möglich, einen Mechanismus für die Reaktivität des **L4-H**-Systems über ein *bis*( $\mu\text{-oxo}$ )-Intermediat zu formulieren (Abbildung 3.1.38).



**Abbildung 3.1.38.** Postulierter Mechanismus für die Reaktion des Komplexes  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L4-H}]\text{PF}_6$  mit molekularem Sauerstoff bei  $-80\text{ }^\circ\text{C}$ .

Der tridentate Ligand **L4-H** wird mit dem Kupfer(I)-Präkursor Tetrakis(acetonitril)kupfer(I)hexafluorophosphat zu dem Modellsystem  $\text{Cu}^{\text{I}}\text{L4-H}$  **1** umgesetzt. Der so erhaltene Kupfer(I)-Komplex **1** reagiert bei  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit molekularem Sauerstoff zu dem Disauerstoff-Addukt **2**. Im nächsten Schritt, der offenbar schnell durchlaufen wird, erfolgt der elektrophile Angriff der Disauerstoff-Einheit zur *ortho*-Hydroxylierung des phenolischen Restes in 2-Position. Das so gebildete  $\mu$ -Phenoxo- $\mu$ -hydroxo Intermediat **3** reagiert in einer anschließenden Zweielektronenoxidation zu dem entsprechenden *ortho*-Chinon **4**, welches eindeutig mittels verschiedener spektroskopischer Methoden detektiert und charakterisiert werden konnte.

Aufgrund der eingehenden Untersuchungen und Charakterisierungen des neuen **L4-H**-Systems konnte somit gezeigt werden, dass der tridentate Ligand des Modellsystems infolge der Reaktion mit molekularem Sauerstoff bei tiefen Temperaturen analog der Tyrosinase-Aktivität in *ortho*-Position hydroxyliert wird und als Resultat der anschließenden Zweielektronenoxidation das Produkt  $\text{CuL4Chinon}$  gebildet wird. Interessanterweise zeigte sich dabei, dass das reaktive Intermediat dabei offenbar ein *bis*( $\mu$ -oxo)-Kern ist, der ebenso wie das  $\mu$ - $\eta^2$ : $\eta^2$ - Peroxointermediat in der Lage ist, einen Aromaten in *ortho*-Position zu hydroxylieren.<sup>[12,206]</sup>

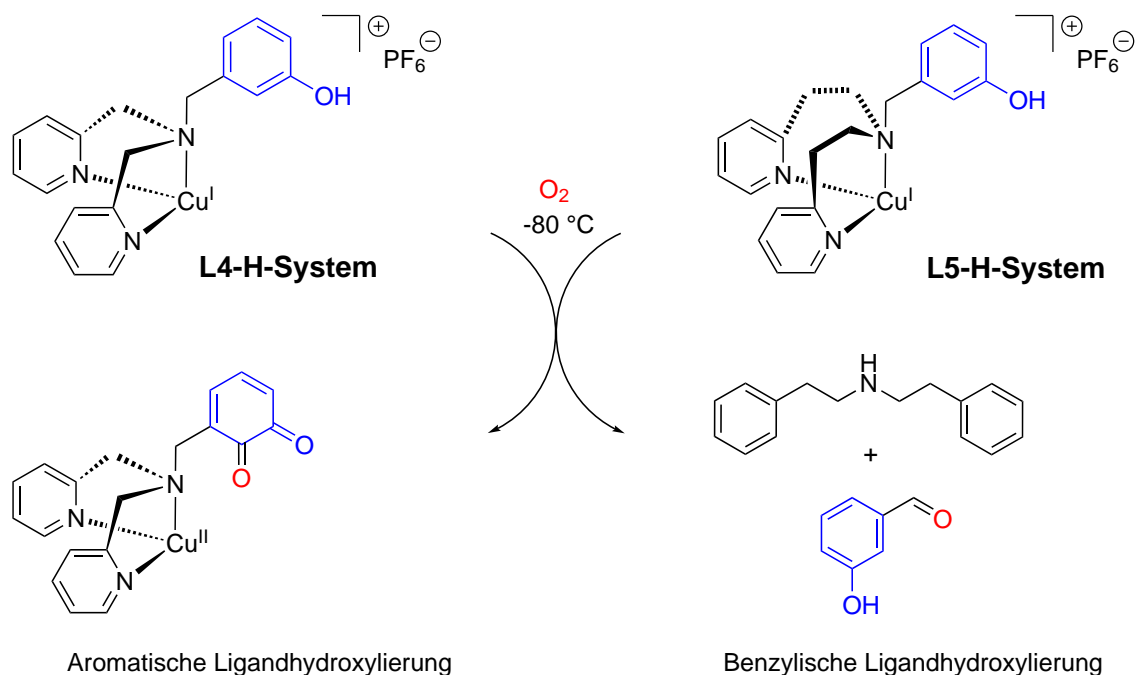
### 3.2 Fazit

Die mehrstufige Synthese des Liganden **L4-H** konnte optimiert werden und der entsprechende Kupfer(I)-Komplex wurde als Modellsystem einer Tyrosinase-vergleichbaren aromatischen Ligandhydroxylierungsreaktion etabliert. Infolge der Reaktion mit Sauerstoff bildet sich über eine aromatische Ligandhydroxylierung und eine anschließende Zweielektronenoxidation das *ortho*-Chinon  $\text{CuL4Chinon}$ . Die durchgeführten Oxygenierungsreaktionen bei verschiedenen Temperaturen ließen Rückschluss darauf, dass die Reaktion des Systems sehr schnell erfolgt und nur bei tiefen Temperaturen beobachtbar ist. Ein besonderes Merkmal dieses neuen Modellsystems ist, dass keine externe Base für den Hydroxylierungsschritt notwendig ist. In den zuvor publizierten Modellsystemen der Tyrosinase-Aktivität war stets die Zugabe einer Base für die Deprotonierung der Phenole erforderlich. Die Reaktivität des **L4-H**-Systems steht daher in gutem Einklang mit dem natürlichen enzymatischen System.

Zur weiteren Charakterisierung des **L4-H**-Systems wurden weiterhin das literaturbekannte  $\text{L}^{\text{H}}$ -System und das neue synthetisierte **L4-H<sup>2</sup>**-System untersucht. Das neue **L4-H<sup>2</sup>**-System stellt dabei

das Catechol-Analogon des **L4-H-Systems** dar, da es bereits zwei Hydroxygruppen im Ligandengerüst trägt. Die Reaktion dieses Systems mit Sauerstoff lieferte ein dem Cu**L4**Chinon vergleichbares Produkt. Mittels umfangreicher spektroskopischer Studien konnte das Oxygenierungsprodukt Cu**L4**Chinon untersucht und eindeutig charakterisiert werden. Das **L4-H-System** stellt damit das erste Tyrosinase-Modellsystem dar, das den angehängten Phenolrest (i) in Abwesenheit eine Base *ortho*-hydroxyliert und (ii) den zweiten Schritt der Tyrosinase-Aktivität, die Oxidation des entstehenden Catechols zum *ortho*-Chinon, vollführt. Die durchgeführten DFT-Studien zeigten, dass für eine entsprechende Reaktivität die günstige Vororientierung der Hydroxygruppen über der Kupfer-Sauerstoff-Einheit notwendig ist (vgl. Abbildung 3.1.35).

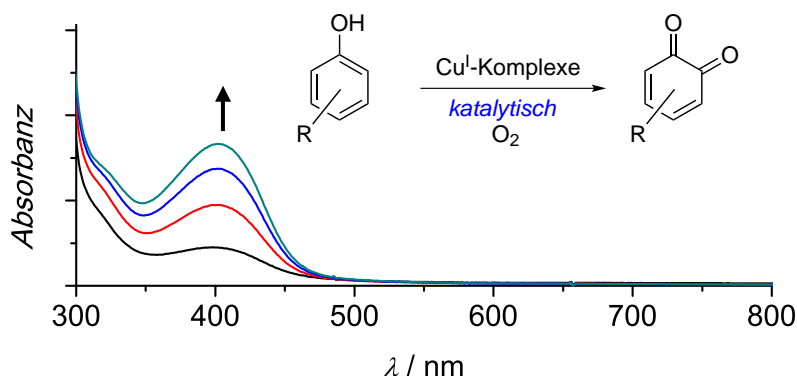
Ein direkter Vergleich des neuen **L4-H-Systems** mit dem anfangs vorgestellten strukturell verwandten **L5-H-System** zeigt deutlich, dass lediglich die Verkürzung bzw. Verlängerung der verbrückenden Alkyleinheiten im sekundären Amin um eine CH<sub>2</sub>-Gruppe einen drastischen Einfluss auf die Reaktivität der entsprechenden Kupfer(I)-Komplexe während der Reaktion mit Sauerstoff hat.<sup>[164,185]</sup> Eine Bis(2-pyridylethyl)-amin-Einheit im **L5-H-System** führt zu einer über einen *rebound*-Mechanismus ablaufenden *N*-Dealkylierungsreaktion des Liganden, einhergehend mit der Bildung von *meta*-Hydroxybenzaldehyd, während eine Bis(2-pyridylmethyl)-amin-Einheit im **L4-H-System** in einer aromatischen Ligandhydroxylierungsreaktion resultiert. Ein Vergleich der Reaktivitäten der Systeme **L4-H** und **L5-H** ist in der folgenden Abbildung 3.2.1 dargestellt.



**Abbildung 3.2.1.** Vergleich der Reaktivitäten des neuen **L4-H-Systems** (links) und des zuvor untersuchten strukturell verwandten **L5-H-Systems** (rechts) von Tuczec *et al.*<sup>[164,185]</sup>

## 4 Modellsysteme der Tyrosinase II

### 4.1 Die Reaktivität von Kupfer(I)-Komplexen gegenüber externen Substraten



#### 4.1.1 Einleitung

Wie in dem Kapitel 3 bereits vorgestellt wurden in den letzten Jahren viele Modellsysteme zur Modellierung der Tyrosinase-Reaktion etabliert. Neben der Reaktivität der Ligandhydroxylierung wurden zahlreiche Kupfer-Komplexe entwickelt, die die *ortho*-Hydroxylierung von externen Substraten (Monophenolen) zu den korrespondierenden *ortho*-Chinonen katalysieren. Diese Modellsysteme können weiterhin in stöchiometrische und katalytische Systeme klassifiziert werden.<sup>[12,158]</sup> Die Umwandlung externer Substrate, katalysiert durch niedermolekulare Modellkomplexe, liefert einen erheblichen Einblick in die Reaktivität des enzymatischen Systems der Tyrosinase. Erste Ansätze hinsichtlich der Entwicklung katalytischer Modellsysteme für eine Monophenolase-Aktivität wurden 1985 von Bulkowski in einem Patent publiziert.<sup>[166]</sup> Das Grundgerüst der Modellsysteme stellen alkylverbrückte Liganden mit sekundären Aminen als funktionelle Gruppen dar. Zwei der synthetisierten Liganden, 1,4,7,13,16,19-Hexaazacyclotetracosan und 1,4,7,11,14,17-Hexaazaicosan, konnten mit einem Kupfer(I)-Präkursor zu einem dinuklearen, makrocyclischen Gerüst, das aus zwei Kupfer(I)-Zentren aufgebaut ist, umgesetzt werden. Die Kupfer(I)-Zentren sind dabei jeweils von den Stickstoffdonoratomen des Liganden sowie von einem zusätzlichen Carbonylliganden koordiniert (Abbildung 4.1.1).

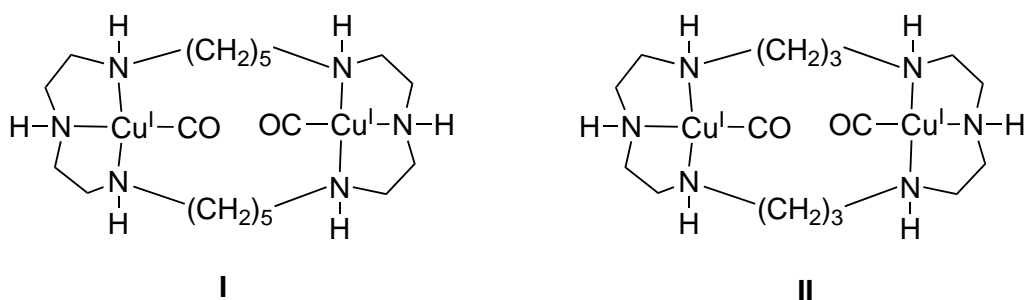


Abbildung 4.1.1. Makrocyclische Modellsysteme nach Bulkowski.<sup>[166]</sup>

In Gegenwart von molekularem Sauerstoff wurde die Umsetzung dieser zweikernigen Modellsysteme **I** und **II** mit dem externen Substrat Phenol und der Base Triethylamin (definiertes Verhältnis von 100 Äquivalenten zu 200 Äquivalenten) untersucht. Die Base ist notwendig, um das monophenolische Substrat zu deprotonieren, sodass das Phenolat an die Kupfer(I)-Zentren koordinieren kann. Die untersuchten Kupfer(I)-Komplexe zeigten eine katalytische Aktivität hinsichtlich der Umwandlung des Phenols zum *ortho*-Benzochinon, dessen Bildung mittels UV/Vis- und NMR-Spektroskopie untersucht wurde. Dabei zeigte sich, dass das *ortho*-Chinon mit Ausbeuten von 20 - 30 % erhalten werden konnte. Weiterhin wurde deutlich, dass auch das entsprechende Catechol zu 20 - 30 % als Produkt erhalten wurde und ebenso Edukt im Reaktionsgemisch vorlag. Daraus folgte, dass die *ortho*-Hydroxylierung und anschließende Zweielektronenoxidation offenbar nicht quantitativ abläuft (Abbildung 4.1.2).<sup>[166]</sup>

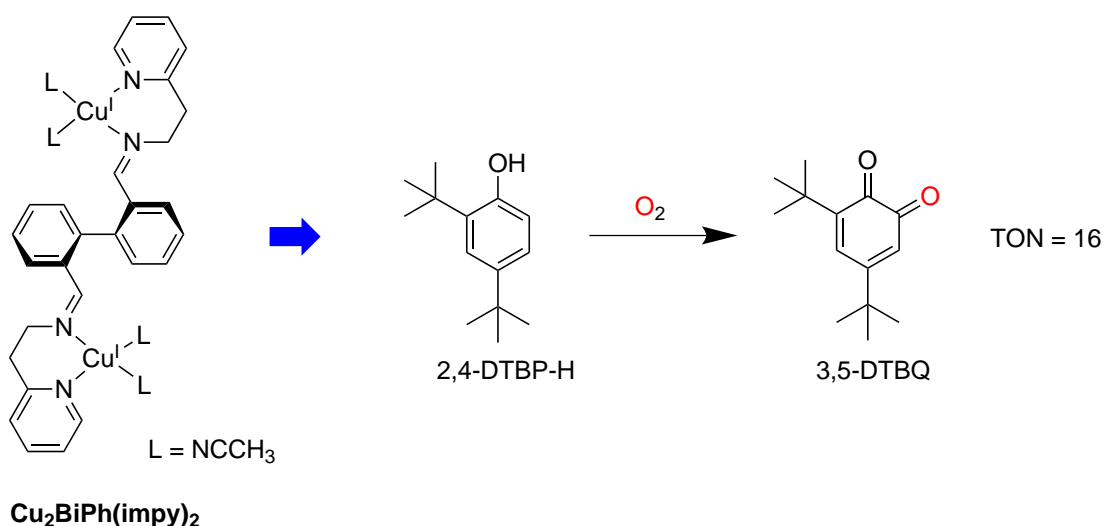


Katalysator	Phenol	Catechol	<i>ortho</i> -Benzochinon	unbekanntes Produkt
<b>I</b>	40 %	20 %	20 %	20 %
<b>II</b>	20 %	30 %	30 %	20 %

Abbildung 4.1.2. Übersicht der prozentualen Ausbeuten des erhaltenen *ortho*-Chinons sowie entsprechender Nebenprodukte.<sup>[166]</sup>

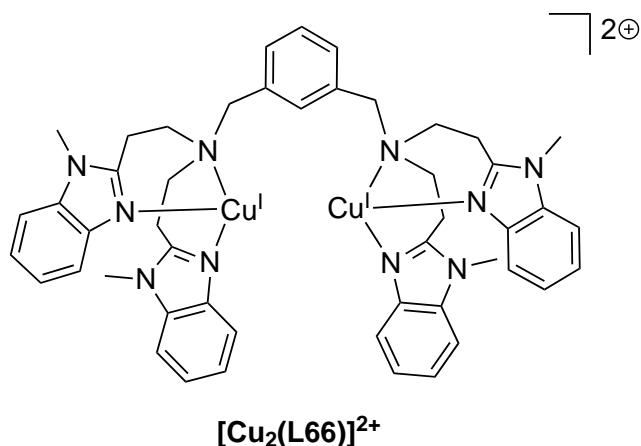
Im Jahre 1990 wurde von der Arbeitsgruppe um Réglier ebenfalls ein katalytisches Modellsystem publiziert, das entsprechend der Tyrosinase eine Monophenolase-Aktivität aufweist.<sup>[167]</sup> Der

dinukleare Komplex  $\text{Cu}_2\text{BiPh}(\text{impy})_2$  basiert auf dem vierzähligen Liganden  $\text{BiPh}(\text{impy})_2$ , der aus zwei Pyridin-Imineinheiten aufgebaut ist, die über einen Biphenylspacer verbrückt sind. Das  $\text{BiPh}(\text{impy})_2$ -System wurde hinsichtlich der Umwandlung des externen Substrats 2,4-Di-*tert*-butylphenol (2,4-DTBP-H) zu dem korrespondierenden *ortho*-Chinon 3,5-Di-*tert*-butyl-*ortho*-chinon (3,5-DTBQ) untersucht (Abbildung 4.1.3). Dazu wurde der Katalysatorkomplex mit einem Überschuss einer 1:2-Mischung aus 2,4-DTBP-H und Triethylamin (100 eq. Substrat und 200 eq. Base) versetzt, durch Einleiten von Sauerstoff oxygeniert und die Reaktion wurde UV/Vis-spektroskopisch verfolgt.<sup>[167]</sup> Es zeigte sich nach einer Stunde Oxygenierungszeit, dass das untersuchte System die Bildung des 3,5-DTBQ mit einer *turnover number* (TON) von 16 katalysiert. Damit weist das Modellsystem  $\text{Cu}_2\text{BiPh}(\text{impy})_2$  einerseits eine hohe Reaktionsgeschwindigkeit auf, andererseits wird es damit auch sehr schnell inaktiv. Dieser Aspekt wurde von den Autoren mit der Oxidation des Katalysatorkomplexes und der Bildung einer inaktiven *mono*( $\mu$ -oxo)-Spezies des Komplexes begründet.



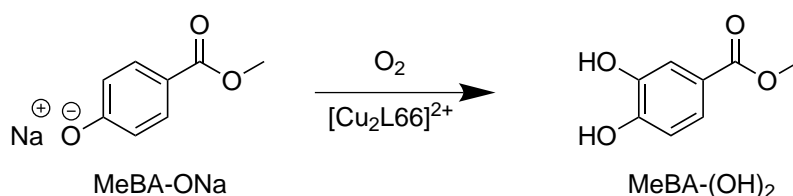
**Abbildung 4.1.3.** Das Modellsystem  $\text{Cu}_2\text{BiPh}(\text{impy})_2$  von Réglier *et al.* katalysiert die Bildung des 3,5-DTBQ innerhalb 1 h mit einer TON von 16.<sup>[167]</sup>

Die Arbeitsgruppe um Casella beschäftigte sich Anfang der neunziger Jahre ebenfalls mit der Entwicklung katalytischer Tyrosinase-Modellsysteme auf Basis niedermolekularer Kupfer(I)-Komplexe.<sup>[168]</sup> Ihr dinukleares L66-System basiert auf einem multidentaten Liganden, der aus vier Benzimidazoleinheiten aufgebaut ist, die über zwei tertiäre Amine und eine Xyloleinheit miteinander verbrückt sind (Abbildung 4.1.4).



**Abbildung 4.1.4.** Von Casella und Mitarbeitern entwickeltes dinukleares Modellsystem auf Basis des multidentaten Liganden L66.<sup>[168]</sup>

Die Struktur des synthetisierten dinuklearen Komplexes zeigt, dass die Kupfer(I)-Ionen von den *N*-Donoren des Ligandengerüsts jeweils dreifach koordiniert sind. Die Reaktion des Kupfer(I)-Katalysators mit dem Natriumsalz des Monophenols 2,4-DTBP-H in Gegenwart von molekularem Sauerstoff zeigte, dass mit einer TON von  $> 1$  eine Oxygenierung im katalytischen Modus erfolgte. In weiteren Oxygenierungsstudien wurde das L66-System mit dem Substrat 4-Hydroxybenzoesäuremethylester (MeBA-OH) umgesetzt. Der Fokus dieser Untersuchungen lag auf der Isolierung und Charakterisierung der Catecholstufe. Aufgrund der elektronenziehenden Eigenschaften der Methylester-Gruppe sollte die Oxidation des gebildeten Catecholderivates zum entsprechenden *ortho*-Chinon unterdrückt werden.<sup>[207,208]</sup> Das Catechol 3,4-Dihydroxybenzoesäuremethylester (MeBA-(OH)<sub>2</sub>) konnte ausgehend vom Natriumsalz des Substrats 4-Hydroxybenzoesäuremethylester infolge einer *ortho*-Hydroxylierungsreaktion, katalysiert durch das L66-System, mit 37 % Ausbeute erhalten werden (Abbildung 4.1.5).



**Abbildung 4.1.5.** Das Salz des Substrats MeBA-OH wird in das entsprechende Catechol überführt, katalysiert durch das L66-System.<sup>[168]</sup>

Während die zuvor beschriebenen Modellsysteme von Bulkowski, Réglier *et al.* sowie Casella und Mitarbeitern stets eine verbrückte, dinukleare Struktur der Katalysatorkomplexe aufweisen, ist die



Verwendung von mononuklearen Kupfer(I)-Komplexen ebenfalls von großem Interesse. Von Stack *et al.* wurde diesbezüglich erstmals 2002 das DBED-System publiziert und in weiteren Studien eingehend spektroskopisch charakterisiert.<sup>[165,209]</sup> Das DBED-System ist aus dem bidentaten, sekundären Aminliganden *N,N'*-Di-*tert*-butyl-ethylendiamin aufgebaut und wurde mit diversen Tetrakis(acetonitril)-Kupfer(I)-Präkursoren zu mononuklearen Kupfer(I)-Modellkomplexen umgesetzt.<sup>[209]</sup> Ein besonders interessanter Aspekt des mononuklearen DBED-Systems stellte die untersuchte Reaktivität des detektierten  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-}$ Peroxointermediates gegenüber dem zugegeben Phenolat dar. Bei  $-120\text{ }^\circ\text{C}$  konnte ausgehend von dem ternären Intermediat, generiert aus dem Peroxointermediat und dem externen Phenolat, die Bildung eines Intermediates in Form eines  $\text{Cu(III)}_2\text{-bis}(\mu\text{-oxo})\text{-Phenolato}$ -Komplexes detektiert werden. Bezüglich der Tyrosinase-Aktivität zeigte sich, dass einkernige Kupfer(I)-Komplexe diese Aktivität ebenfalls aufweisen können, nachdem sie in ein peroxoverbrücktes Dimer überführt wurden. Die Studien am DBED-System zeigten, dass das mononukleare System in der Lage ist, bei tiefen Temperaturen ein dimeres Peroxointermediat auszubilden, welches anschließend das Substrat Natrium-2,4-di-*tert*-butylphenolat nach O-O-Bindungsspaltung des verbrückenden Sauerstoffs in das entsprechende Catechol und das korrespondierende *ortho*-Chinon im Verhältnis 1:1 überführt (Abbildung 4.1.6).<sup>[165,209]</sup>

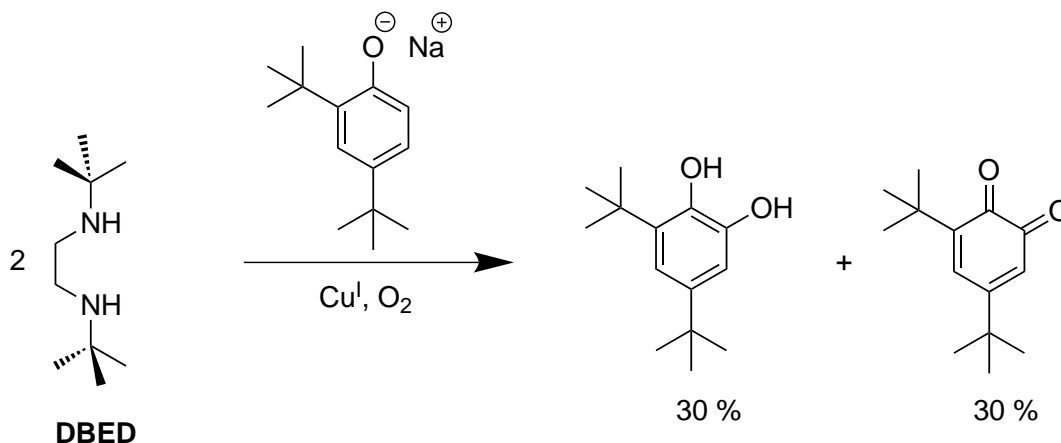


Abbildung 4.1.6. Die Reaktivität des mononuklearen DBED-Modellsystem von Stack/Solomon *et al.*<sup>[165,209]</sup>

Mit dem DBED-System konnte somit gezeigt werden, dass für die *ortho*-Hydroxylierung des externen Substrats zunächst eine O-O-Bindungsspaltung des Peroxointermediates zur *bis*( $\mu\text{-oxo}$ )-Spezies erfolgt, welches anschließend die Oxygenierung des Monophenols vermitteln kann. Folglich ist sowohl ein  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-}$ Peroxointermediat als auch ein *bis*( $\mu\text{-oxo}$ )-Kern in der Lage, die *ortho*-Hydroxylierung des Substrats zu induzieren.

Im Jahre 2010 wurde von der Arbeitsgruppe Tucek mit dem **L<sub>py</sub>1**-System das erste katalytische Modellsystem auf der Basis eines mononuklearen Kupfer(I)-Komplexes entwickelt.<sup>[169,210]</sup> Das **L<sub>py</sub>1**-System ist aus einer 2-(2-Pyridyl)ethylamineinheit mit einer *tert*-butyl-terminierten Iminfunktion aufgebaut und stellt damit eine strukturell verwandte mononukleare Einheit des Réglier-Liganden BiPh(imp)<sub>2</sub> dar (vgl. Abbildung 4.1.3). Hinsichtlich der katalytischen Aktivität ist das **L<sub>py</sub>1**-System in der Lage, das Substrat 2,4-DTBP-H in Anwesenheit von molekularem Sauerstoff und Triethylamin in das entsprechende 3,5-DTBQ zu überführen. Die katalytische Umsatzzahl konnte dabei zu 22 nach 8 h Oxygenierungszeit bestimmt werden. Das gebildete Chinon konnte sowohl UV/Vis- als auch NMR-spektroskopisch eindeutig nachgewiesen und charakterisiert werden.<sup>[169]</sup> Die NMR-spektroskopischen Studien zeigten dabei, dass es neben dem *ortho*-Chinon weiterhin zur Bildung des C-C-Kupplungsproduktes 3,3',5,5'-Tetra-*tert*-butyl-biphenyl-2,2'-diol (Abbildung 4.1.7) kommt.

Für die Bildung des Oxygenierungsproduktes 3,5-DTBQ, katalysiert durch das **L<sub>py</sub>1**-System, konnte ein Mechanismus über ein  $\mu$ - $\eta^2$ : $\eta^2$ -Peroxointermediat als reaktive Kupfer-Sauerstoff-Spezies sowie ein asymmetrisch koordiniertes Catecholato-Kupfer(II)-Intermediat postuliert werden. Die Bildung des Catecholato-Intermediates wurde mit hochauflösenden Massenspektren charakterisiert und begründet.<sup>[169]</sup> Auf den Mechanismus des **L<sub>py</sub>1**-Systems wird in späteren Abschnitten dieser Arbeit detaillierter eingegangen.

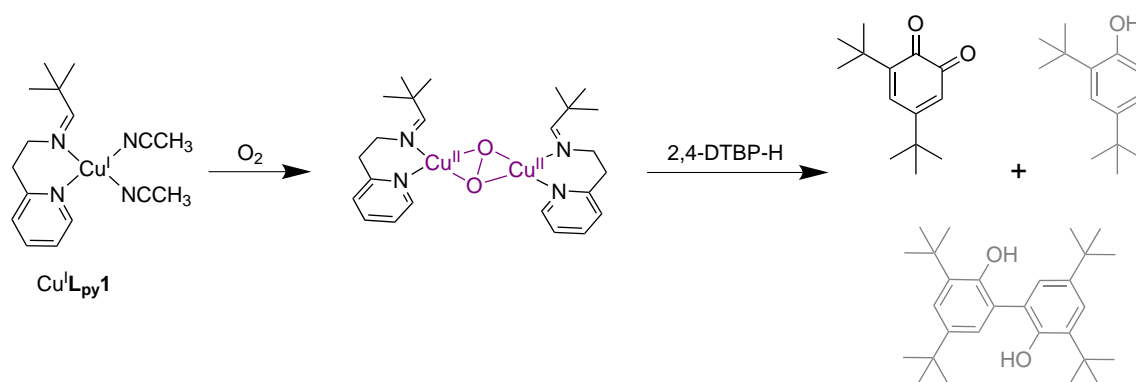


Abbildung 4.1.7. Durch das **L<sub>py</sub>1**-System katalysierte Bildung des 3,5-DTBQ über ein  $\mu$ - $\eta^2$ : $\eta^2$ -Peroxointermediat.<sup>[169]</sup>

In späteren Studien an dem **L<sub>py</sub>1**-System konnte im Rahmen dieser Arbeit die Bildung des  $\mu$ - $\eta^2$ : $\eta^2$ -Peroxointermediates eindeutig UV/Vis-spektroskopisch nachgewiesen werden.<sup>[172]</sup>

Der Fokus der bisher entwickelten katalytischen Modellsysteme für die Tyrosinase-Aktivität umfasst stets die Untersuchung der *ortho*-Hydroxylierung externer Substrate über reaktive Kupfer-Sauerstoff-Intermediate. In diesem Zusammenhang gelang es Herres-Pawlis *et al.* das erste

raumtemperaturstabile  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxo-Intermediat eines mononuklearen Kupfer(I)-Komplexes zu generieren, welches weiterhin als aktive Spezies hinsichtlich der Oxygenierung externer Substrate fungiert.<sup>[170]</sup> Dem von Herres-Pawlis und Mitarbeitern etablierten System liegt der tridentate Ligand HC(3-*t*BuPz)<sub>2</sub>(Py) zugrunde, der aus einer Bis(pyrazolyl)methaneinheit aufgebaut ist, die an der CH<sub>2</sub>-Gruppe durch eine Pyridineinheit zu einem tridentaten Liganden funktionalisiert wurde (Abbildung 4.1.8).<sup>[170]</sup>

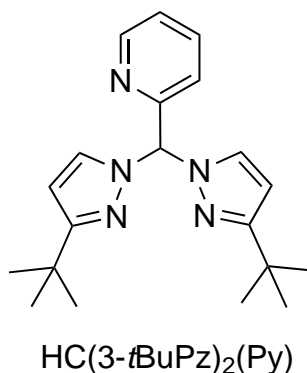


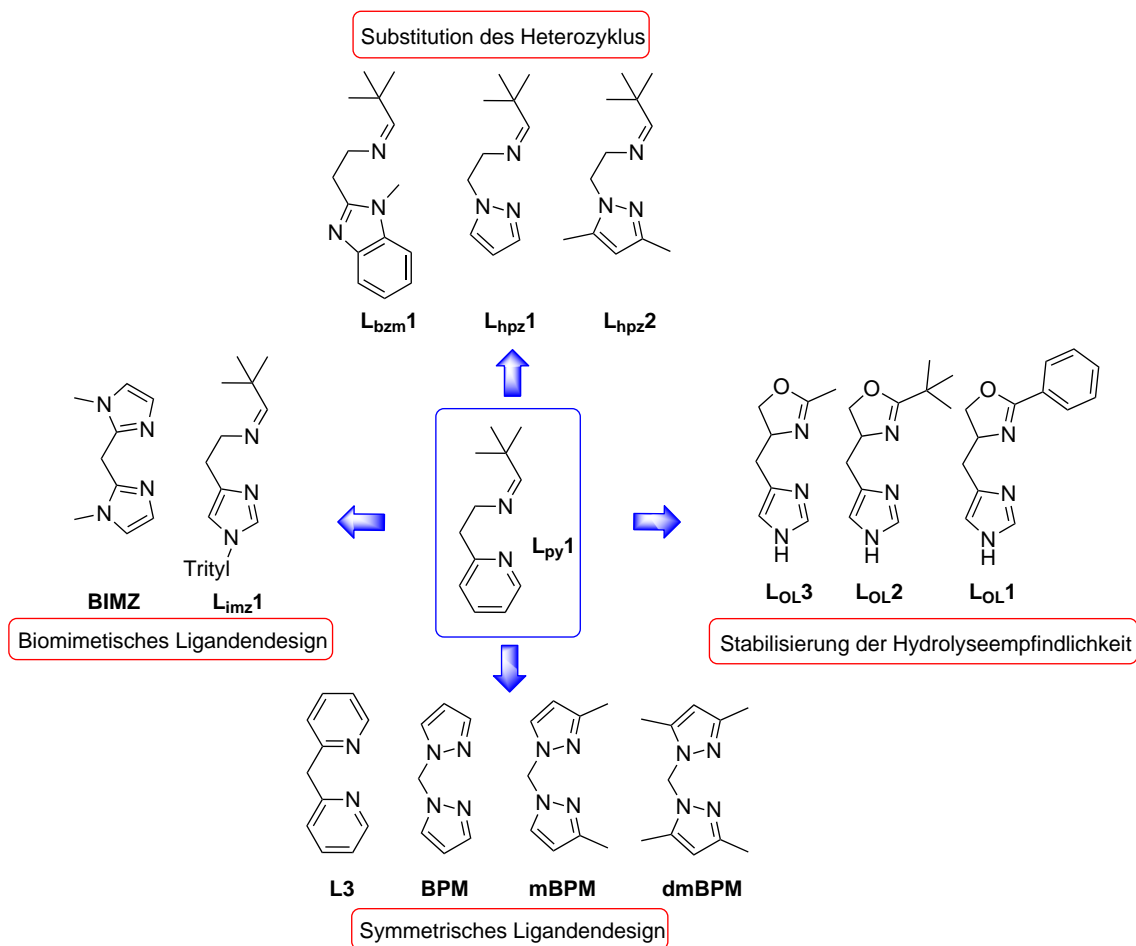
Abbildung 4.1.8. Der tridentate Ligand HC(3-*t*BuPz)<sub>2</sub>(Py) von Herres-Pawlis *et al.*<sup>[170]</sup>

Der korrespondierende Kupfer(I)-Komplex des Liganden HC(3-*t*BuPz)<sub>2</sub>(Py) ist in der Lage, die Hydroxylierung einer Reihe verschieden substituierter Phenolate in die entsprechenden Catecholate zu katalysieren. Dabei wurde insbesondere der Einfluss der sowohl elektronenarmen als auch elektronenreichen Substituenten am Phenolat auf die Hydroxylierungsreaktion untersucht. Dabei zeigte sich beispielsweise, dass das elektronenreiche *para*-Methoxyphenol sehr schnell reagiert, während die Verwendung von *para*-Cyanophenol zu einer langsamen Reaktionsgeschwindigkeit führt.<sup>[170]</sup>

Weiterhin wurde mit dem HC(3-*t*BuPz)<sub>2</sub>(Py)-System in Anlehnung an die Tyrosinase-Reaktivität die *ortho*-Hydroxylierung und anschließende Zweielektronenoxidation mehrerer Phenolate untersucht. Im Vordergrund stand dabei neben *para*-Methoxyphenol das biomimetische Tyrosinderivat *N*-Acetyl-L-tyrosinethylester sowie Estron und 8-Hydroxychinolin. Für die untersuchten Substrate konnte die Bildung der entsprechenden *ortho*-Chinone nachgewiesen werden. Für das Substrat *N*-Acetyl-L-tyrosinethylester konnte nach 16 h Oxygenierungszeit eine TON von 15 bestimmt werden. Hinsichtlich der katalytischen Aktivität wies das Bis(pyrazolyl)methan-basierte System gute Eigenschaften als Modellsystem auf und zeigte insbesondere eine hohe Flexibilität gegenüber den verschiedenen Substraten.<sup>[170]</sup> In nachfolgenden

Studien der Arbeitsgruppe Herres-Pawlis wurden weitere Bis(pyrazolyl)methan-basierte Liganden für funktionelle Tyrosinase-Modellsysteme etabliert.<sup>[211,212]</sup>

In Anlehnung an das zuvor diskutierte **L<sub>py1</sub>**-System, wurden in der Arbeitsgruppe Tuczek in den letzten Jahren eine Reihe weiterer katalytischer, mononuklearer Kupfer(I)-Komplexe zur Modellierung der Tyrosinase-Reaktion synthetisiert und charakterisiert (Abbildung 4.1.9).<sup>[158]</sup>



**Abbildung 4.1.9.** Übersicht der in der Arbeitsgruppe Tuczek synthetisierten bidentaten Liganden, deren mononukleare Kupfer(I)-Komplexe als mögliche Modellsysteme der Tyrosinase-Aktivität untersucht wurden.<sup>[158]</sup>

Abgeleitet von dem **L<sub>py1</sub>**-Stammsystem wurde zunächst der Einfluss der Variation des Heterozyklus auf die katalytische Aktivität untersucht.

Zur Modifikation des **L<sub>py1</sub>**-Systems wurde der Pyridinring gegen eine Benzimidazol-, Pyrazol- sowie Imidazoleinheit ausgetauscht (Abbildung 4.1.9).<sup>[171,172,213]</sup> Letzteres sollte zusätzlich die Biomimetik des Modellsystems erhöhen.<sup>[213]</sup> Die Synthese und Charakterisierung der Modellsysteme auf Basis der Liganden **L<sub>hpz1</sub>** und **L<sub>hpz2</sub>** stellt einen Schwerpunkt dieser Arbeit

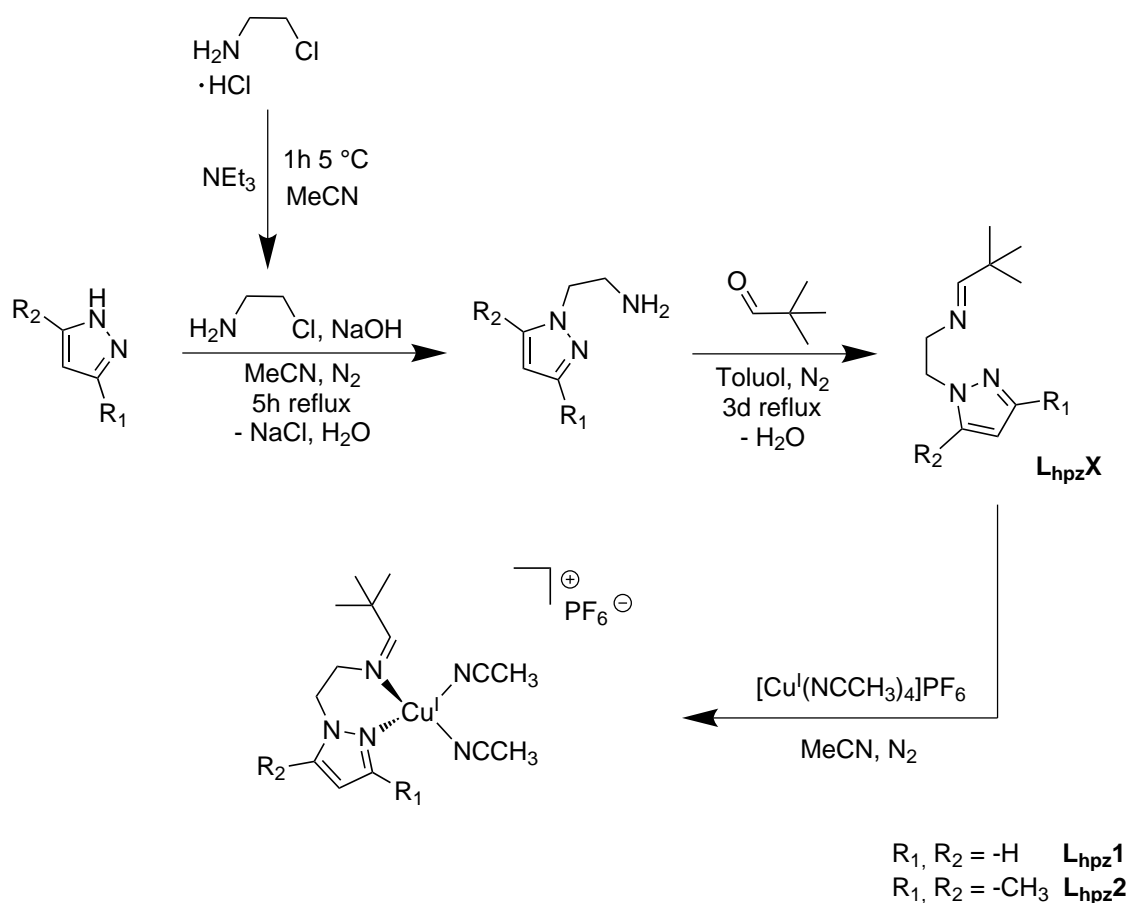
dar. Die Ergebnisse der Studien an den  $L_{\text{hpzX}}$ -Systemen wurden 2014 in dem Journal *Chemical Communications* publiziert und werden im weiteren Verlauf dieses Kapitels vorgestellt.<sup>[172]</sup>

In weiteren Studien unserer Arbeitsgruppe wurde die zuvor verwendete hydrolyselabile Iminfunktion zum einen gegen eine Oxazolineinheit<sup>[213]</sup> und zum anderen gegen einen zweiten Heterozyklus ausgetauscht.<sup>[175,213]</sup> Während der Einbau einer Oxazolineinheit in einer fehlenden Tyrosinase-Aktivität resultierte, konnte mit den Bis(pyrazolyl)methan-basierten Systemen eine gute katalytische Aktivität erzielt werden.<sup>[175]</sup> Die symmetrischen Systeme auf Basis der literaturbekannten Liganden **BPM**, **mBPM** und **dmBPM** wurden im Rahmen der vorliegenden Dissertation entwickelt, untersucht und die erhaltenen Ergebnisse werden im weiteren Verlauf des Kapitels 4 diskutiert.

## 4.2 Die Ergebnisse der $L_{\text{hpzX}}$ -Modellsysteme

### 4.2.1 Synthesestrategien zur Darstellung der $L_{\text{hpzX}}$ -Systeme

Die Synthesen der neuen bidentaten Liganden 2-[(*tert*-Butyl)iminoethylen]pyrazol (**L<sub>hpz1</sub>**) und 2-[(*tert*-Butyl)iminoethylen]-3,5-dimethylpyrazol (**L<sub>hpz2</sub>**) erfolgten über einen dreistufigen Syntheseweg. Als Edukte fungierten dabei die jeweiligen 1*H*-Pyrazolbausteine, Trimethylacetaldehyd sowie 2-Chlorethylamin-Hydrochlorid (Abbildung 4.2.1). Letzteres musste im ersten Syntheseschritt nach einem Patent von Kenji durch Zugabe von Triethylamin in das freie Amin überführt werden.<sup>[214]</sup> Der jeweilige 1*H*-Pyrazolbaustein wurde im stark basischen Milieu durch Natriumhydroxid am Stickstoffatom des Rings deprotoniert. Das entstandene Anion wurde in einer nukleophilen Substitutionsreaktion mit dem freien 2-Chlorethylamin umgesetzt.<sup>[214]</sup> In einer anschließenden Iminkondensation reagierte das primäre Amin mit Trimethylacetaldehyd unter Freisetzung von Wasser zu einer Schiff'schen Base (Abbildung 4.2.1). Die erhaltenen, bidentaten Liganden **L<sub>hpz1</sub>** und **L<sub>hpz2</sub>** wurden anschließend unter Schutzgasatmosphäre mit dem Kupfer(I)-Präkursor Tetrakis(acetonitril)kupfer(I)hexafluorophosphat in Acetonitril zu den Modellsystemen  $\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz1}}$  und  $\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz2}}$  umgesetzt (Abbildung 4.2.1). Sowohl die Liganden als auch die Kupfer(I)-Komplexe konnten in sehr guten Ausbeuten und guter Reinheit erhalten werden. Die Kupfer(I)-Komplexe wurden als kristalline, blassgelbe Feststoffe isoliert. Die Synthesevorschriften werden in Kapitel 8.3 vorgestellt.



**Abbildung 4.2.1.** Synthesestrategie zur Darstellung der Liganden  $\text{L}_{\text{hpz1}}$  und  $\text{L}_{\text{hpz2}}$  und der entsprechenden mononuklearen Kupfer(I)-Komplexe  $\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz1}}$  und  $\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz2}}$ .

Die so erhaltenen Kupfer(I)-Komplexe wurden mittels verschiedener spektroskopischer Methoden untersucht und charakterisiert. Der Fokus hinsichtlich der Untersuchung der potentiellen Modellsysteme beruhte dabei auf der UV/Vis-spektroskopischen Untersuchung der Reaktion der Komplexe mit molekularem Sauerstoff in Gegenwart externer Substrate und Triethylamin (sog. Bulkowski/Réglier-Bedingungen).<sup>[166,167]</sup> Weiterhin lag ein Hauptaugenmerk der Untersuchungen auf der Überprüfung des Einflusses der verschieden substituierten 1H-Pyrazoleinheiten (H vs. CH<sub>3</sub>) auf die katalytische Aktivität. Darüber hinaus stand der Nachweis der reaktiven Kupfer-Sauerstoff-Spezies sowie eines Catecholatintermediates im Vordergrund der Untersuchungen.

## 4.2.2 UV/Vis-spektroskopische Studien der $L_{hpz}X$ -Systeme

### 4.2.2.1 Katalytische Oxygenierung von 2,4-Di-*tert*-butylphenol

Zur Untersuchung der katalytischen Aktivität von mononuklearen Kupfer(I)-Komplexen hinsichtlich der *ortho*-Hydroxylierung von Monophenolen wurde von unserer Arbeitsgruppe ein entsprechendes Protokoll etabliert.<sup>[169,171]</sup> Dabei wird der jeweilige Katalysatorkomplex in Gegenwart eines externen Substrats und Triethylamin mit molekularem Sauerstoff umgesetzt und die ablaufende Reaktion wird mittels UV/Vis-Spektroskopie über einen bestimmten Zeitraum verfolgt. Im Fokus der durchgeführten Studien stand die Verwendung des Substrats 2,4-Di-*tert*-butylphenol (2,4-DTBP-H), welches mittels der Oxygenierungsreaktion in das korrespondierende 3,5-DTBQ umgewandelt werden soll.

Für die Untersuchung der katalytischen Aktivität wurde jeweils eine 500  $\mu\text{M}$  Lösung des entsprechenden Kupfer(I)-Komplexes unter Schlenkbedingungen in Dichlormethan präpariert. Die Lösung wurde anschließend mit 50 eq. des Substrats sowie 100 eq. Triethylamin versetzt. Mit Beginn des Einleitens des molekularen Sauerstoffs erfolgte die Zeitmessung. In regelmäßigen Zeitabständen wurde ein UV/Vis-Spektrum der oxygenierten Reaktionslösung detektiert. Der interessante Absorptionsbereich liegt dabei zwischen 400 nm und 450 nm, da das 3,5-Di-*tert*-butyl-*ortho*-chinon ein intensives Absorptionsmaximum bei  $\sim 407$  nm ( $\epsilon = 1830 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) aufweist.<sup>[189]</sup> In Abhängigkeit der entsprechenden Absorbanzen ist es möglich mittels des Lambert-Beer'schen Gesetzes die *turnover number* (TON) und damit die katalytische Umsatzzahl zu bestimmen. Bei der Verwendung sind Kenntnisse über die Größen der Absorbanz ( $A$ ), des Extinktionskoeffizienten ( $\epsilon$ ), der Konzentration der Katalysatorlösung ( $c_{Kat}$ ) sowie der Schichtdicke bzw. -länge der Küvette ( $d$ ) notwendig.

#### Lambert-Beer'sches Gesetz:

$$A = \epsilon \cdot c \cdot d \quad (4.1)$$

Durch Umstellen der Gleichung 4.1 nach der Konzentration  $c$  wird die Konzentration des entstandenen Chinons  $c_{Chinon}$  erhalten:

$$c_{Chinon} = \frac{A}{\epsilon \cdot d} \quad (4.2)$$

Der Quotient aus der Chinonkonzentration  $c_{Chinon}$  und der Katalysatorkonzentration  $c_{Kat}$  ergibt schließlich die entsprechende einheitslose TON:

$$TON = \frac{c_{Chinon}}{c_{Kat}} \quad (4.3)$$

Die Reaktionsgeschwindigkeit (*turnover frequency*, TOF) ergibt sich aus dem Quotienten der TON pro Zeit:

$$TOF = \frac{TON}{t} \quad (4.4)$$

Die TON und TOF stellen wichtige Kennzahlen dar, um die katalytische Effizienz eines Modellsystems bestimmen und somit mit anderen Modellsystemen vergleichen zu können.

Für die Messung der katalytischen Aktivität wurde unter Bulkowski/Réglier-Bedingungen eine entsprechende Reaktionslösung präpariert. Die Einwaagen sind in der nachfolgenden Tabelle 4.2.1 zusammengestellt.

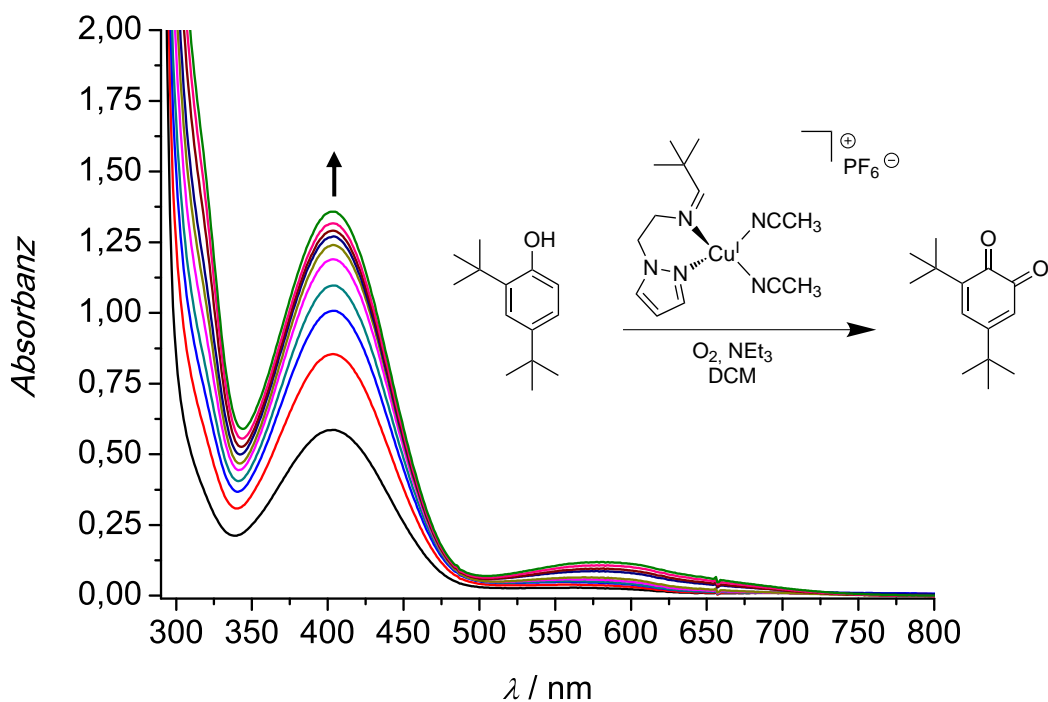
**Tabelle 4.2.1.** Einwaagen für die Oxygenierungsreaktionen des **L<sub>hpz1</sub>**- und **L<sub>hpz2</sub>**-Systems mit 2,4-DTBP-H.

500 $\mu$ M / 25 mL DCM	[Cu <sup>I</sup> L <sub>hpz1</sub> (NCCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub>	[Cu <sup>I</sup> L <sub>hpz2</sub> (NCCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub>
<b>Katalysator</b>	5.87 mg (12.5 $\mu$ mol)	6.22 mg (12.5 $\mu$ mol)
<b>NEt<sub>3</sub></b>	100 eq. 173 $\mu$ L (1.25 mmol)	173 $\mu$ L (1.25 mmol)
<b>2,4-DTBP-H</b>	50 eq. 129 mg (625 $\mu$ mol)	129 mg (625 $\mu$ mol)

Die folgende Abbildung 4.2.2 zeigt die gemessenen UV/Vis-Spektren während der katalytischen Oxygenierung des **L<sub>hpz1</sub>**-Systems für sechs Stunden in Gegenwart des Substrats (Schema in Abbildung 4.2.2). Während der ersten Stunde wurde jeweils in Abständen von 15 min ein UV/Vis-Spektrum gemessen. Während der nächsten 60 Minuten erfolgte die Messung halbstündlich und nach zwei Stunden Messzeit erfolgte ein stündlicher Messmodus. Über den Verlauf der Oxygenierung färbte sich die anfangs goldgelbe Lösung dunkelgrün.

Die intensiven Absorptionsbanden mit Maxima bei  $\sim 407$  nm weisen deutlich auf die zunehmende Bildung des 3,5-Di-*tert*-butyl-*ortho*-chinons, katalysiert durch den mononuklearen Kupfer(I)-Komplex des Liganden **L<sub>hpz1</sub>**, hin (Schema in Abbildung 4.2.2).

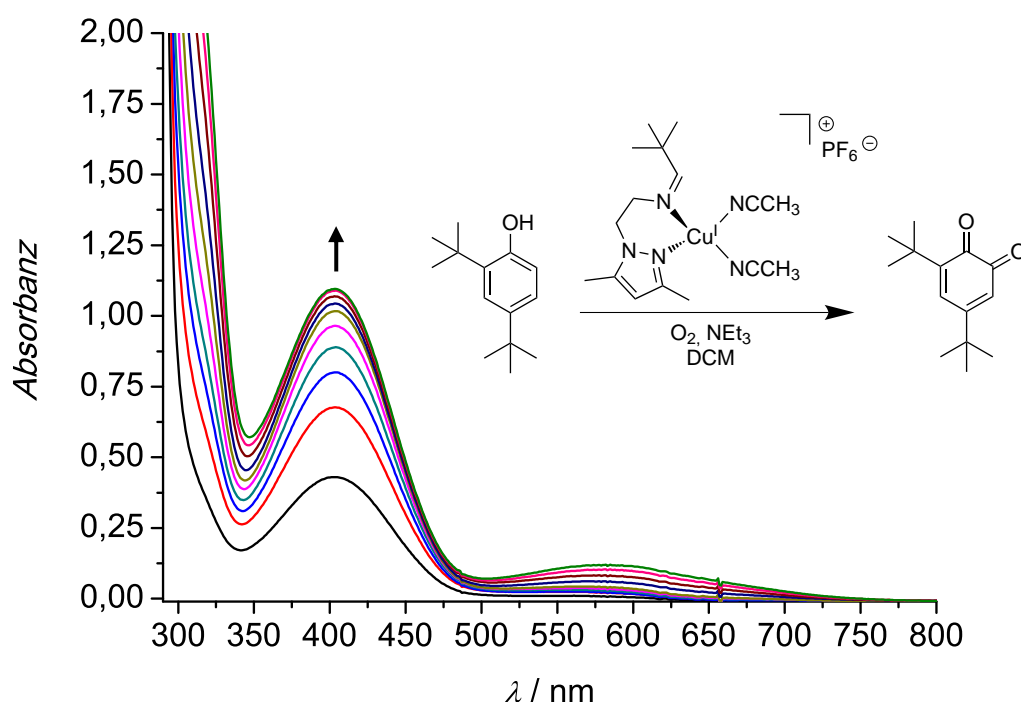




**Abbildung 4.2.2.** UV/Vis-Spektren der Oxygenierung einer 500  $\mu\text{M}$  Lösung des Katalysator-Komplexes  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz1}}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  in Gegenwart von 2,4-DTBP-H und  $\text{NEt}_3$  für 6 h;  $l = 1$  mm.

Die detektierten UV/Vis-Spektren (Abbildung 4.2.2) zeigen, dass es während der ersten 100 Minuten zu einer schnellen Bildung des 3,5-DTBQ kommt (schwarzes bis pinkfarbenedes Spektrum in Abbildung 4.2.2). In der folgenden Zeit wird weiteres *ortho*-Chinon gebildet, jedoch erfolgt dieses deutlich langsamer im Vergleich zu den anfänglichen 60 Minuten. Die finale TON hinsichtlich der katalytischen Bildung des *ortho*-Chinons konnte für das  $\text{L}_{\text{hpz1}}$ -System nach sechs Stunden zu 29 pro Dikupfer-Einheit bestimmt werden.<sup>[172]</sup>

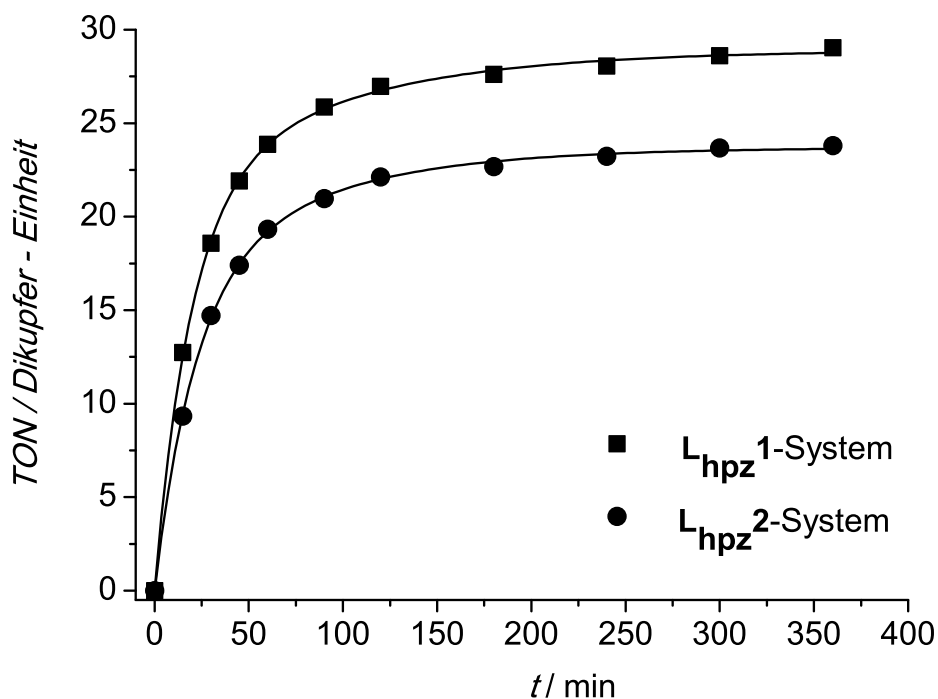
In analoger Durchführung wurde in weiteren Studien die katalytische Aktivität des strukturell verwandten  $\text{L}_{\text{hpz2}}$ -Systems untersucht. Das  $\text{L}_{\text{hpz2}}$ -System ist am Pyrazolkern in den Positionen 3 und 5 durch zwei Methylgruppen substituiert. In diesem Zusammenhang stand die Frage im Vordergrund, ob die Substituenten die Katalyse beeinflussen und wenn ja, ob der Effekt positiv oder negativ ist. Der Aspekt des Substituenteneinflusses wurde im Hinblick auf elektronische und sterische Eigenschaften betrachtet. Die folgende Abbildung 4.2.3 zeigt die gemessenen UV/Vis-Spektren während der katalytischen Oxygenierung des  $\text{L}_{\text{hpz2}}$ -Systems für sechs Stunden in Gegenwart des Monophenols 2,4-DTBP-H. Die Messungen der Absorptionsspektren erfolgten in den gleichen Zeitabständen wie die des  $\text{L}_{\text{hpz1}}$ -Systems (15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360 Minuten).



**Abbildung 4.2.3.** UV/Vis-Spektren der Oxygenierung einer 500  $\mu\text{M}$  Lösung des Katalysatorkomplexes  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz}2}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  in Gegenwart von 2,4-DTBP-H und  $\text{NEt}_3$  für 6 h;  $l = 1$  mm.

Auch die gemessenen UV/Vis-Spektren des **L<sub>hpz2</sub>**-Systems weisen intensive Absorptionsbanden im Bereich um  $\sim 407$  nm auf, was auf die ansteigende Bildung des 3,5-Di-*tert*-butyl-*ortho*-chinons zurückzuführen ist (Abbildung 4.2.3). Analog zu den Messungen des **L<sub>hpz1</sub>**-Systems (vgl. Abbildung 4.2.2) ist zu erkennen, dass die Bildung des Oxygenierungsproduktes ebenfalls während der ersten zwei Stunden schnell erfolgt. In der weiteren Oxygenierungszeit wird weiteres 3,5-DTBP-Q gebildet, allerdings mit einer langsameren Reaktionsgeschwindigkeit.<sup>[172]</sup>

Nach einer Oxygenierungszeit von sechs Stunden, in der sich die Reaktionslösung ebenfalls von goldgelb zu dunkelgrün verfärbte, konnte die finale *turnover number* zu 23 pro dinuklearer Kupfereinheit berechnet werden.<sup>[172]</sup> Ein Vergleich der berechneten TON am jeweiligen Zeitpunkt für die beiden Systeme ist der folgenden Abbildung 4.2.4 dargestellt. Die Auftragung der einzelnen TONs der untersuchten Systeme in Abbildung 4.2.4 zeigt deutlich, dass beide Katalysatorkomplexe während der ersten 120 Minuten sehr schnell reagieren (TON = 26 bzw. 22), was aus dem schnellen Anstieg der exponentiellen Kurve abzuleiten ist. Anschließend gehen beide Systeme langsam in die Sättigungskurve über und die katalytische Aktivität stagniert nach sechs Stunden Reaktionszeit.<sup>[172]</sup>



**Abbildung 4.2.4.** Auftragung der berechneten TONs gegen die Zeit für das untersuchte  $L_{hpz1}$ - (Quadrate) und  $L_{hpz2}$ -System (Kreise).

Weiterhin wird aus der Auftragung sehr deutlich, dass beide Systeme hinsichtlich des Verlaufs der Katalyse ein identisches Verhalten zeigen, das  $L_{hpz1}$ -System jedoch bezüglich der katalytischen Aktivität eine größere Effizienz aufweist.

Zur weiteren Charakterisierung der vorgestellten Katalysatorkomplexe auf Basis der Liganden  $L_{hpz1}$  und  $L_{hpz2}$  wurde die Reaktionsgeschwindigkeit (*turnover frequency*, TOF) der Modellsysteme hinsichtlich der Oxygenierung des Substrats betrachtet. Diesbezüglich wurde der Quotient der entsprechenden TON pro Zeit berechnet. Für beide pyrazolbasierten Systeme wurden die einzelnen Reaktionsgeschwindigkeiten entsprechend der obigen Gleichung 6 berechnet und gegen die Zeit aufgetragen. Die Auftragungen der beiden Modellsysteme sind in der nachfolgenden Abbildung 4.2.5 veranschaulicht. Die Reaktionsgeschwindigkeit am Zeitpunkt 15 Minuten beträgt für das  $L_{hpz1}$ -System  $0.85 \text{ min}^{-1}$ , für das  $L_{hpz2}$ -System an diesem Zeitpunkt  $0.62 \text{ min}^{-1}$ .<sup>[172]</sup> Entsprechend der höheren TON des  $L_{hpz1}$ -Systems nach 15 Minuten Messzeit (TON = 13) im Vergleich zum  $L_{hpz2}$ -System (TON = 9) resultiert folglich eine höhere Reaktionsrate. Bei beiden Systemen sinkt die Reaktionsgeschwindigkeit bis zum Zeitpunkt 120 Minuten sehr schnell und nähert sich in einem exponentiell abnehmenden Verlauf bis zum Ende der Katalyse nahezu dem Wert null.

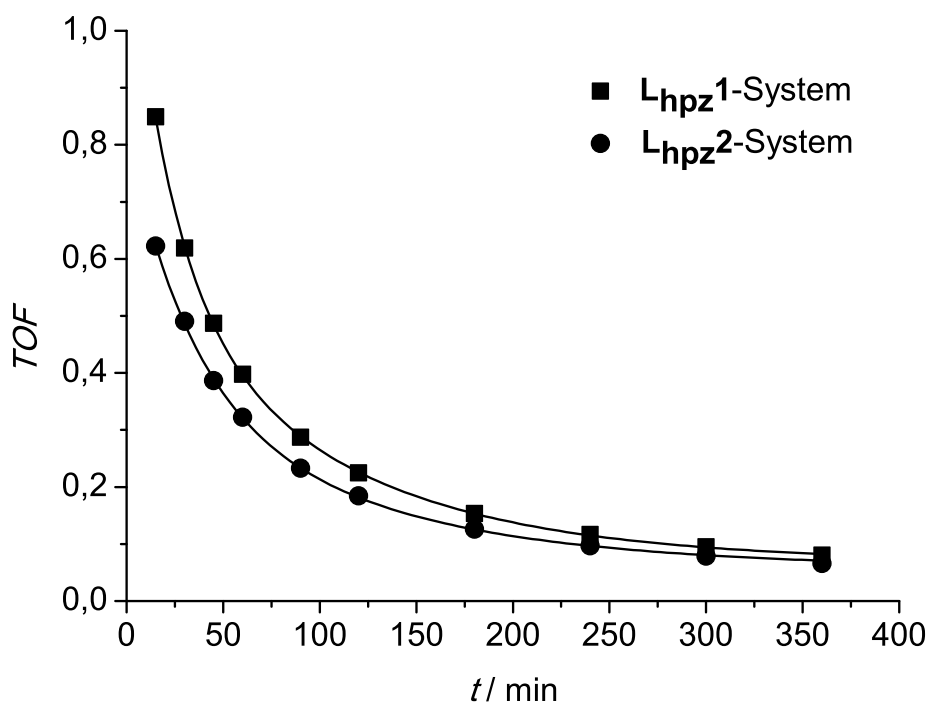


Abbildung 4.2.5. Auftragung der berechneten TOF gegen Zeit für die beiden untersuchten Systeme **L<sub>hpz1</sub>** (Quadrate) und **L<sub>hpz2</sub>** (Kreise).

Ein Vergleich der TON und TOF für das **L<sub>hpz1</sub>**- und **L<sub>hpz2</sub>**-System ist in der folgenden Tabelle 4.2.2 zusammengefasst.

Tabelle 4.2.2. Vergleich der berechneten TON und TOF für die untersuchten **L<sub>hpzX</sub>**-Systeme.

Substrat: 2,4-DTBP-H	TON (6 h)	TOF@15 min s <sup>-1</sup>
<b>L<sub>hpz1</sub></b> -System	29	0.82
<b>L<sub>hpz2</sub></b> -System	23	0.62

Ein direkter Vergleich der erhaltenen Ergebnisse zeigt, dass die beiden untersuchten Systeme sich in der TON und TOF deutlich unterscheiden. Das unsubstituierte **L<sub>hpz1</sub>**-System stellt den reaktiveren Katalysatorkomplex dar. Beide Systeme zeigen anfangs eine sehr hohe Reaktionsgeschwindigkeit, die über den weiteren Verlauf der Katalyse deutlich abnimmt bis schließlich die Sättigung erreicht ist. Ein Vergleich der erhaltenen Ergebnisse mit vergleichbar aufgebauten mononuklearen Modellsystemen unserer Arbeitsgruppe wird im Abschnitt 4.3 dieses Kapitels vorgestellt.

#### 4.2.2.2 Stöchiometrische Oxygenierung von 2,4-Na-di-*tert*-butylphenolat

Für das  $L_{py}1$ -System wurde mittels einer stöchiometrischen Oxygenierungsreaktion des Natriumsalzes von 2,4-DTBP-H (Na-2,4-DTBP) der Ablauf der Katalyse über verschiedene reaktive Intermediate überprüft.<sup>[169]</sup> Dabei wird das Ausbilden des Catecholato-Addukts (im Folgenden als Intermediat  $4^{hpz}$  bezeichnet) UV/Vis-spektroskopisch detektiert. Um zu überprüfen, ob die pyrazolbasierten  $L_{hpz}X$ -Systeme ebenfalls dem Mechanismus des  $L_{py}1$ -Systems folgen, wurden für die Systeme  $L_{hpz}1$  und  $L_{hpz}2$  stöchiometrische Oxygenierungsreaktionen durchgeführt.

In diesem Zusammenhang wurde der entsprechende Katalysatorkomplex mit einer stöchiometrischen Menge des Substrats und einer stöchiometrischen Menge Triethylamin in Gegenwart von molekularem Sauerstoff umgesetzt. Das detaillierte Protokoll der stöchiometrischen Oxygenierung ist nachfolgend (Tabelle 4.2.3) aufgeführt.

**Tabelle 4.2.3.** Übersicht des Protokolls für die Durchführung einer stöchiometrischen Oxygenierung.

Stöchiometrische Oxygenierung	Cu <sup>I</sup> -Komplex 12.5 $\mu$ mol	Na-2,4-DTBP 12.5 $\mu$ mol	NEt <sub>3</sub> 12.5 $\mu$ mol	DCM 25 mL
<b>Schritt 1</b>	<i>in situ</i> Synthese des Intermediats <b>2</b> ; Messung eines UV/Vis-Spektrums der sauerstofffreien Lösung			
<b>Schritt 2</b>	Einleiten von O <sub>2</sub> für 30 min; Messung eines UV/Vis-Spektrums			
<b>Schritt 3</b>	Spülen mit N <sub>2</sub> für 60 min			
<b>Schritt 4</b>	Zugabe von 100 eq. 2,4-DTBP-H und 200 eq. NEt <sub>3</sub> , Einleiten von O <sub>2</sub> für 5 min; Messung eines UV/Vis-Spektrums			
<b>Schritt 5</b>	Einleiten von O <sub>2</sub> für weitere 45 min; Messung von UV/Vis-Spektren			

Gemäß des in Tabelle 4.2.3 aufgeführten Protokolls wurden für das  $L_{hpz}1$ - und  $L_{hpz}2$ -System stöchiometrische Oxygenierungsreaktionen durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studien werden im Folgenden detailliert beschrieben.

Für die stöchiometrische Oxygenierung des  $L_{hpz}1$ -System wurde durch Zugabe stöchiometrischer Mengen an Phenolat und Triethylamin zum Komplex  $[Cu^I L_{hpz}1(NCCH_3)_2]PF_6$  in Dichlormethan im ersten Schritt das Intermediat  $2^{hpz}$  hergestellt. Das Intermediat  $2^{hpz}$  stellt einen ternären Phenolato-Triethylamin-Komplex dar, in dem an dem Präkursorkomplex  $[Cu^I L_{hpz}1(NCCH_3)_2]PF_6$  die Acetonitrilliganden durch das Phenolat und Triethylamin ausgetauscht wurden (Abbildung 4.2.6 links). Infolge des Einleitens von molekularem Sauerstoff kommt es anschließend zur Bildung des Intermediates  $4^{hpz}$ , das als zweikerniger Kupfer(II)-Komplex vorliegt, der über eine

*bis*( $\mu$ -hydroxo)-Einheit verbrückt ist. Das Substrat ist asymmetrisch an die Kupfer-Sauerstoff-Brücke koordiniert, sodass sich das Catecholato-Addukt ausbildet (Abbildung 4.2.6 rechts).

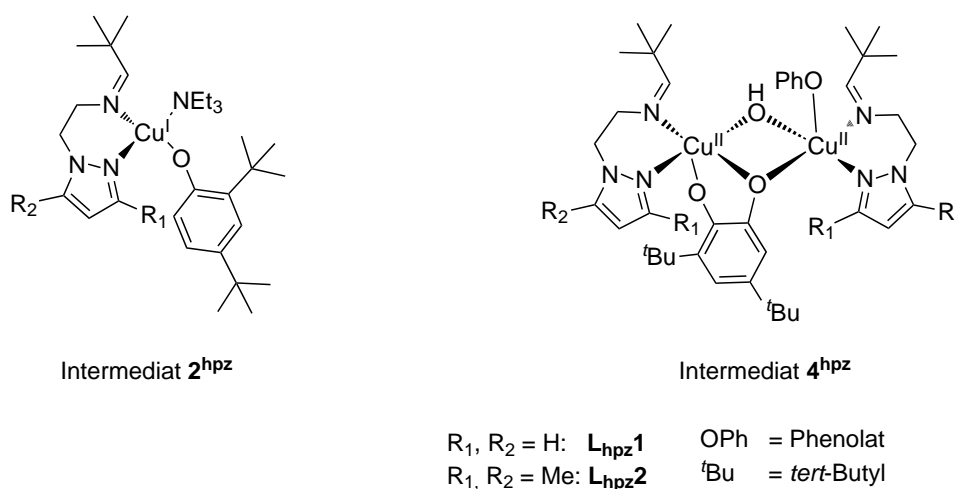
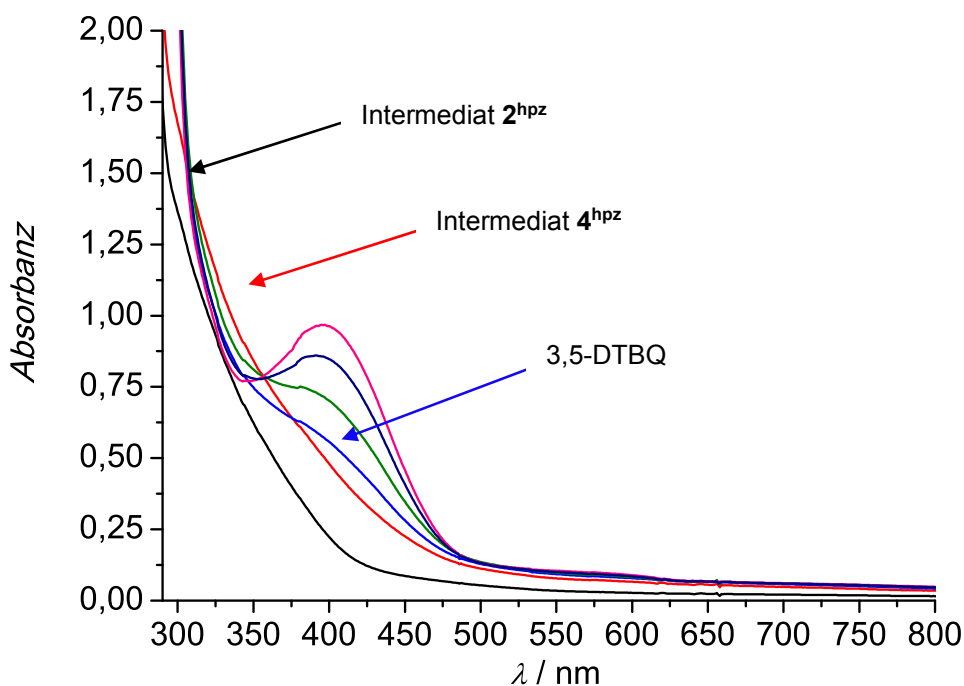


Abbildung 4.2.6. Strukturen der *in situ* generierten Intermediate  $2^{hpz}$  und  $4^{hpz}$ .

Die erhaltene gelbe Lösung des Phenolato-Triethylamin-Komplexes  $2^{hpz}$  wurde UV/Vis-spektroskopisch untersucht. Das gemessene Absorptionsspektrum zeigt in dem betrachteten Bereich von 300 nm bis 800 nm keine intensiven Absorptionsbanden. Der Bereich zwischen 300 nm und 400 nm deutet eine schwache Schulter an, die der Absorbanz des Intermediates  $2^{hpz}$  (Phenolato  $\rightarrow$  Kupfer Charge-Transfer-Übergang) zuzuordnen ist (Abbildung 4.2.7, schwarze Kurve).

Die gelbe Lösung des Intermediates  $2^{hpz}$  wurde im nächsten Schritt für 30 Minuten mit molekularem Sauerstoff versetzt, wobei sie sich grün färbte. Das anschließend gemessene Absorptionsspektrum wird in Abbildung 4.2.7 durch die rote Kurve dargestellt. In dem Bereich von 350 nm bis 450 nm verändert sich das Spektrum im Vergleich zur schwarzen Kurve deutlich. Das Spektrum verschiebt sich in diesem Bereich und die Absorbanz der zuvor erkennbaren Schulter wird deutlicher. Die Struktur dieses UV/Vis-Spektrums ist charakteristisch für den asymmetrisch verbrückten  $\mu$ -Catecholato- $\mu$ -hydroxo-Komplex (Intermediat  $4^{hpz}$ ).<sup>[169,171,208]</sup> Zum Verdrängen des Sauerstoffs wurde die grüne Lösung im Folgenden für eine Stunde mit Stickstoff gespült und verfärbte sich dabei wieder zu gelb. Nach Zugabe von 100 eq. 2,4-DTBP-H und 200 eq. Base zu dem dinuklearen Komplex wurde für fünf Minuten oxygeniert. Die anschließende Messung eines UV/Vis-Spektrums zeigte bereits die schwache Bildung von 3,5-DTBQ (Abbildung 4.2.7, blaue Kurve). Während der Oxygenierung der Lösung für 45 Minuten wurden in Abständen von 15 Minuten weitere Spektren detektiert, die charakteristisch die zunehmende

Bildung des Oxygenierungsproduktes 3,5-DTBQ zeigen (Abbildung 4.2.7, grüne bis pinkfarbene Kurve).



**Abbildung 4.2.7.** UV/Vis-Spektren der stöchiometrischen Oxygenierung von  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz}}\mathbf{1}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  in Gegenwart von 2,4-DTBP-H in Dichlormethan;  $l = 1 \text{ cm}$ .

Für das langsamere  $\text{L}_{\text{hpz}}\mathbf{2}$ -System wurde die stöchiometrische Oxygenierung ebenfalls entsprechend des obigen Protokolls (Tabelle 4.2.3) durchgeführt. Die detektierten Absorptionsspektren sind in der nachfolgenden Abbildung 4.2.8 dargestellt. Für das  $\text{L}_{\text{hpz}}\mathbf{2}$ -System wurden analoge Ergebnisse hinsichtlich der Bildung des Phenolato-Triethylamin-Kupfer(I)-Komplexes  $\mathbf{2}^{\text{hpz}}$  sowie der des  $\mu$ -Catecholato- $\mu$ -hydroxo-Komplexes  $\mathbf{4}^{\text{hpz}}$  erhalten. Da das System eine geringere katalytische Aktivität als das strukturell verwandte  $\text{L}_{\text{hpz}}\mathbf{1}$ -System aufweist, wurde hier auf eine weitere Oxygenierungszeit von 45 Minuten verzichtet.

Die erhaltenen Ergebnisse der stöchiometrischen Oxygenierungen der  $\text{L}_{\text{hpz}}\mathbf{X}$ -Systeme sind vergleichbar mit denen des  $\text{L}_{\text{py}}\mathbf{1}$ -Systems, sodass für die pyrazolbasierten System ein gleicher mechanistischer Ablauf postuliert wird.<sup>[169,171]</sup> Auf die mechanistischen Details der Systeme wird im weiteren Verlauf dieses Kapitels eingegangen. Beide Pyrazolsysteme zeigen im Vergleich keine deutlichen Unterschiede hinsichtlich der stöchiometrischen Oxygenierung. Ein Einfluss der Methylsubstituenten des  $\text{L}_{\text{hpz}}\mathbf{2}$ -Systems ist in diesem Zusammenhang nicht erkennbar.

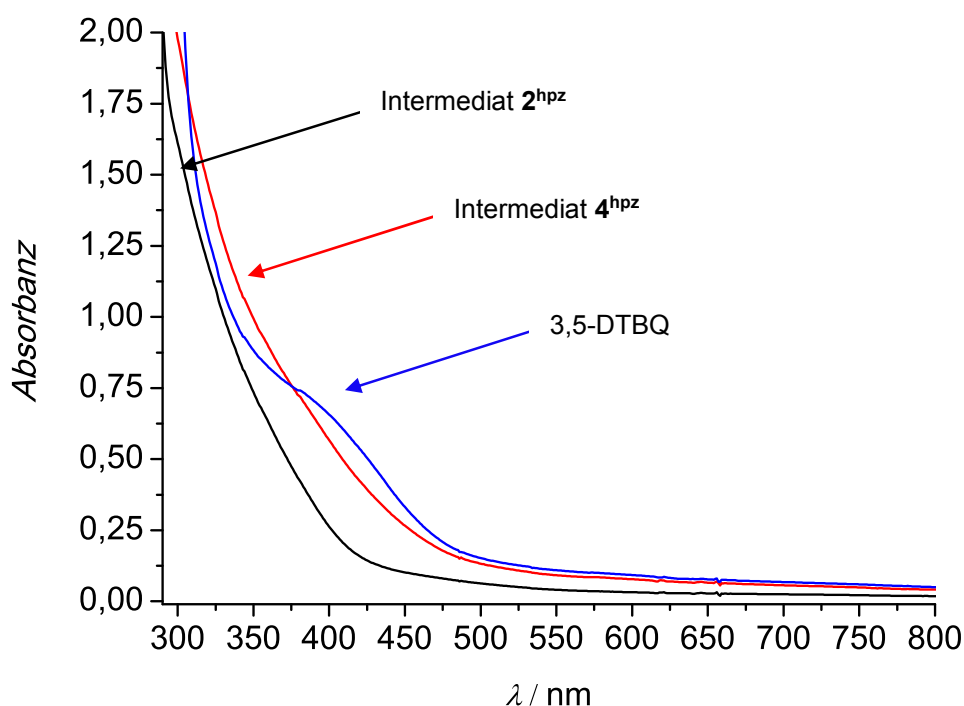


Abbildung 4.2.8. UV/Vis-Spektren der stöchiometrischen Oxygenierung von  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz}}2(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  in Gegenwart von 2,4-DTBP-H in Dichlormethan;  $l = 1 \text{ cm}$ .

#### 4.2.2.3 Katalytische Oxygenierung von 3-*tert*-Butylphenol

Die Verwendung von 2,4-Di-*tert*-butylphenol in katalytischen Oxygenierungsreaktionen ist bei vielen Modellsystemen der Tyrosinase-Aktivität üblich.<sup>[167-169,173]</sup> Dem Substrat kommt aufgrund der Stabilität des korrespondierenden *ortho*-Chinons eine enorme Bedeutung zu. Unsubstituierte *ortho*-Chinone stellen reaktive Produkte dar, die zu spontanen Polymerisationsreaktionen neigen können (Vergleich DOPACHINON polymerisiert spontan zu Melaninen). Die Polymerisation des 2,4-DTBP-H wird durch die sterisch anspruchsvollen *tert*-Butylgruppen verhindert. Unter diesem Aspekt sollte mit Verwendung des 3-*tert*-Butylphenols (3-TBP-H) der Einfluss dieses Substrats auf die katalytische Aktivität des reaktiveren  $\text{L}_{\text{hpz}}1$ -Systems untersucht werden. Weiterhin ist die *tert*-Butylgruppe in *meta*-Position zur Hydroxygruppe angeordnet. Die Eignung dieses Monophenols als Substrat in katalytischen Oxygenierungsreaktionen sollte mittels UV/Vis-spektroskopischer Studien untersucht werden.

Gemäß der Durchführung in Abschnitt 4.2.2.1 wurde eine 500  $\mu\text{M}$  Oxygenierungslösung für die UV/Vis-spektroskopische Untersuchung präpariert. Die Einwaagen sind in der nachstehenden Tabelle 4.2.4 aufgeführt.



Tabelle 4.2.4. Einwaagen für die Oxygenierungsreaktion des  $L_{hpz1}$ -Systems mit 3-TBP-H.

	500 $\mu\text{M}$ / 25 mL DCM	$[\text{Cu}^I L_{hpz1}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$
<b>Katalysator</b>		5.87 mg (12.5 $\mu\text{mol}$ )
<b>NEt<sub>3</sub></b>	100 eq.	173 $\mu\text{L}$ (1.25 mmol)
<b>3-TBP-H</b>	50 eq.	93.9 mg (625 $\mu\text{mol}$ )

Die Oxygenierungsreaktion des 3-*tert*-Butylphenols wurde über einen Zeitraum von vier Stunden UV/Vis-spektroskopisch verfolgt. In dieser Zeit verfärbte sich die anfangs goldbraune Lösung dunkelbraun. In regelmäßigen Abständen (anfangs alle 15 Minuten, nach einer Stunde alle 30 Minuten, ab zwei Stunden alle 60 Minuten) wurden die Absorptionsspektren detektiert. Die gemessenen Spektren sind in der Abbildung 4.2.9 dargestellt.

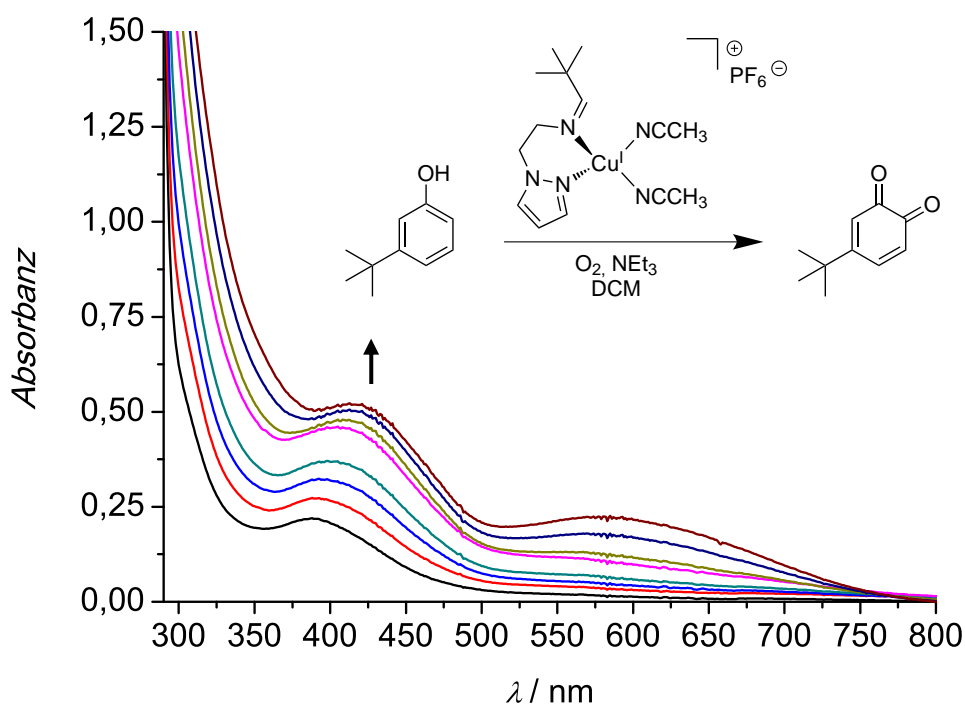
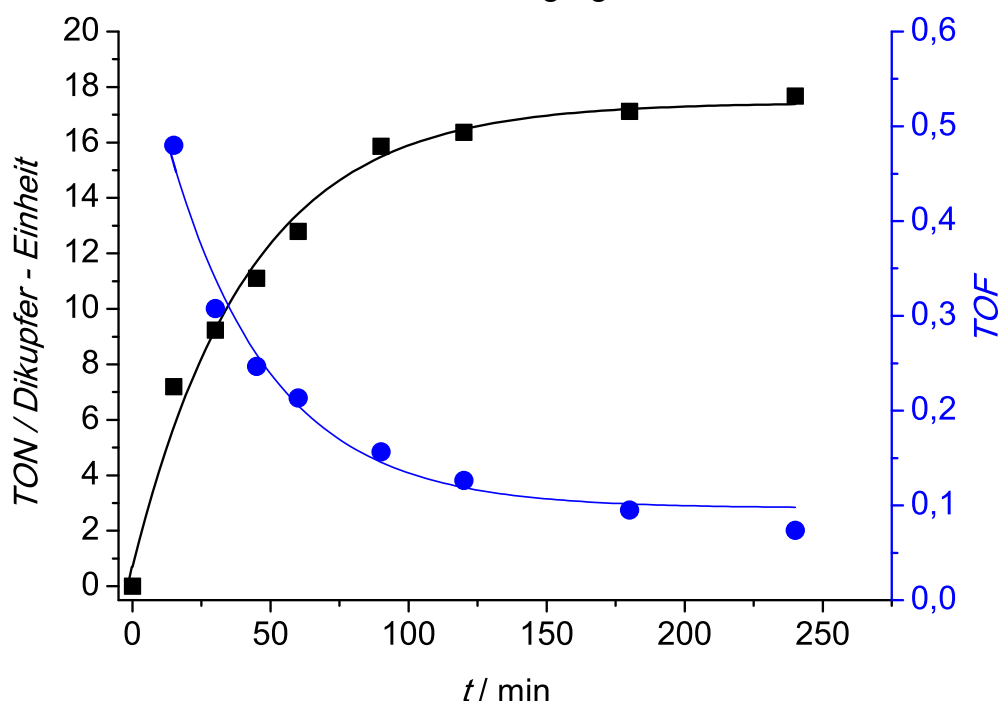


Abbildung 4.2.9. UV/Vis-Spektren der Oxygenierung einer 500  $\mu\text{M}$  Lösung des Katalysatorkomplexes  $[\text{Cu}^I L_{hpz1}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  in Gegenwart von 3-TBP-H und NEt<sub>3</sub> für 4 h;  $l = 1$  mm.

Die Spektren in Abbildung 4.2.9 zeigen deutlich, dass es über den Verlauf der Oxygenierungsreaktion zur Ausbildung einer intensiven Absorptionsbande im Bereich um  $\sim 402$  nm kommt, die sich langsam zu  $\sim 420$  nm (Absorbanz von 4-(*tert*-Butyl)-5-(3-(*tert*-butyl)phenoxy)cyclohexa-3,5-dien-1,2-dion) verschiebt.<sup>[213]</sup> Die Bandenlage bei 402 nm ist mit

einem Epsilon von  $\epsilon = 1150 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  der Bildung des 4-*tert*-Butyl-*ortho*-chinons zuzuordnen.<sup>[215]</sup> Im Vergleich zum 3,5-DTBQ weist die Bande des 4-TBQ eine breitere Form auf. Weiterhin entsteht während der Oxygenierung eine weitere Bande im Bereich um 600 nm. Dieser Bereich ist dem d-d-Übergang der Kupfer(II)-Ionen zuzuordnen und deutet auf die Bildung eines möglichen Nebenproduktes hin, da diese Bande mit Erreichen der Sättigung und Stagnation der Chinonbildung an Intensität zunimmt. Nach vier Stunden Oxygenierungszeit kann die finale TON zu 17 bestimmt werden (Abbildung 4.2.10, schwarze Kurve). Die Reaktionsgeschwindigkeit der Chinonbildung ist in der Abbildung 4.2.10 durch die blaue Kurve dargestellt. Am Zeitpunkt 15 Minuten beträgt die Reaktionsrate  $0.48 \text{ min}^{-1}$ . Sie nimmt über den weiteren Verlauf der Katalyse konstant ab und erreicht im Bereich der Sättigung einen Wert von  $0.07 \text{ min}^{-1}$ .



**Abbildung 4.2.10.** Auftragung der berechneten TONs (Quadrate) und TOFs (Kreise) gegen die Zeit für das untersuchte  $L_{hpz1}$ -System.

Das untersuchte Substrat 3-*tert*-Butylphenol zeigte mit der steigenden Bildung des korrespondierenden *ortho*-Chinons ein klassisches Verhalten in der katalytischen Oxygenierungsreaktion. Im Vergleich zur Bildung des 3,5-DTBQ unterscheiden sich die finalen Werte der TON um einen Wert von 12 (17 vs. 29). Das Substrat 3-TBP-H ist demnach als Monophenol für katalytische Oxygenierungen geeignet und die TON zeigt einen guten Wert. Das Fehlen einer *tert*-Butylgruppe sowie die Substitution in *meta*-Position beeinflussen die Katalyse somit nicht maßgeblich.

#### 4.2.2.4 Katalytische Oxygenierung von Phenol

Neben den *tert*-Butylsubstituierten Monophenolen 2,4-DTBP-H und 3-TBP-H stand die Verwendung von reinem Phenol (P-H) als externes Substrat hinsichtlich der Untersuchung des **L<sub>hpz1</sub>**-Systems im Vordergrund. Wie zuvor beschrieben, neigen unsubstituierte *ortho*-Chinone zu spontanen Polymerisationsreaktionen. Das entsprechende Verhalten des Monophenols und des möglichen Oxygenierungsproduktes wurde UV/Vis-spektroskopisch verfolgt. In Anlehnung an die Oxygenierungsreaktionen unter Verwendung von 2,4-DTBP-H und 3-TBP-H wurde eine 500  $\mu\text{M}$  Lösung mit folgenden Einwaagen präpariert (Tabelle 4.2.5):

**Tabelle 4.2.5.** Einwaagen für die Oxygenierungsreaktion des **L<sub>hpz1</sub>**-Systems mit P-H.

	500 $\mu\text{M}$ / 25 mL DCM	[Cu <sup>I</sup> <b>L<sub>hpz1</sub></b> (NCCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <b>PF<sub>6</sub></b>
<b>Katalysator</b>		5.87 mg (12.5 $\mu\text{mol}$ )
<b>NEt<sub>3</sub></b>	100 eq.	173 $\mu\text{L}$ (1.25 mmol)
<b>P-H</b>	50 eq.	58.8 mg (625 $\mu\text{mol}$ )

Die Oxygenierung des Substrats erfolgte durch Einleiten von molekularem Sauerstoff in die Reaktionslösung über einen Zeitraum von vier Stunden. Dabei war ein Farbumschlag von gelb zu dunkelbraun zu beobachten. Während der Oxygenierung wurde in regelmäßigen Abständen ein Teil der Lösung mittels UV/Vis-Spektroskopie untersucht. Die detektierten Absorptionsspektren sind in der Abbildung 4.2.11 zusammengestellt.

Wie die Abbildung 4.2.11 zeigt, kommt es im Verlauf der Oxygenierung zur Ausbildung einer Schulter im Bereich um 398 nm. Eine deutliche Struktur der Absorptionsbande ist erst ab dem Zeitpunkt 180 Minuten erkennbar. Die entstehende Schulter bzw. Bande ist auf die steigende Bildung des *ortho*-Benzochinons (BzQ) zurückzuführen. Mittels des literaturbekannten Extinktionskoeffizienten ( $\epsilon = 1417 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) wurde die jeweilige *turnover number* berechnet.<sup>[215]</sup> Aufgrund der undefinierten Struktur der Absorptionsbande in den ersten 90 Minuten der Oxygenierung, kann die jeweilige Absorbanz des Maximums nicht ganz genau bestimmt werden. Nach vier Stunden Oxygenierungszeit konnte die finale TON zu 11 bestimmt werden.

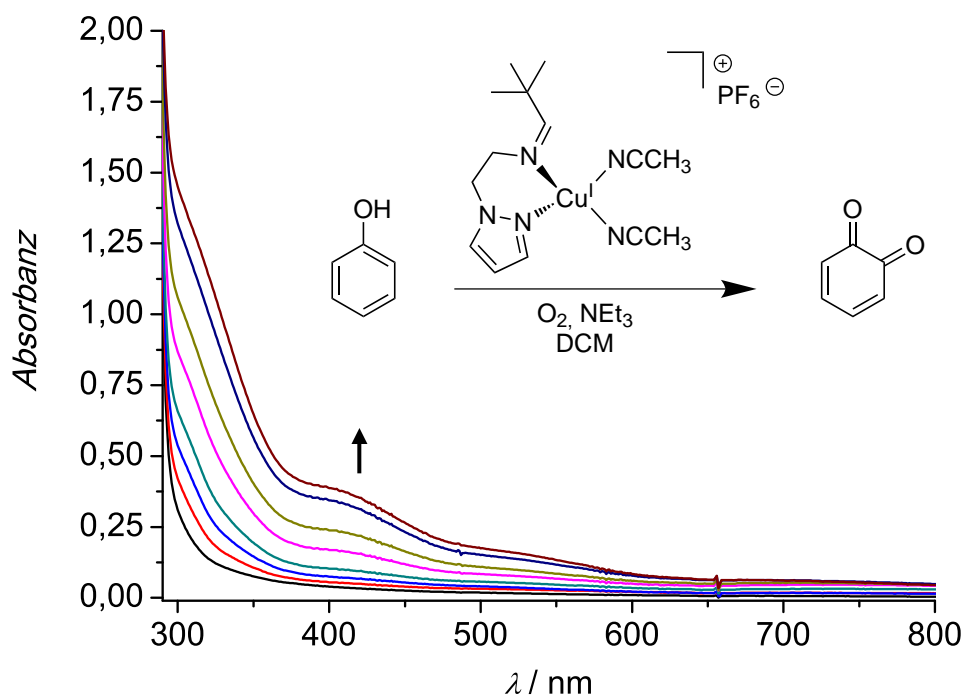


Abbildung 4.2.11. UV/Vis-Spektren der Oxygenierung einer 500 µM Lösung des Katalysatorkomplexes  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz}}\text{I}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  in Gegenwart von P-H und  $\text{NEt}_3$  für 4 h;  $l = 1$  mm.

Eine Auftragung der berechneten TONs und TOFs gegen die Zeit ist in Abbildung 4.2.12

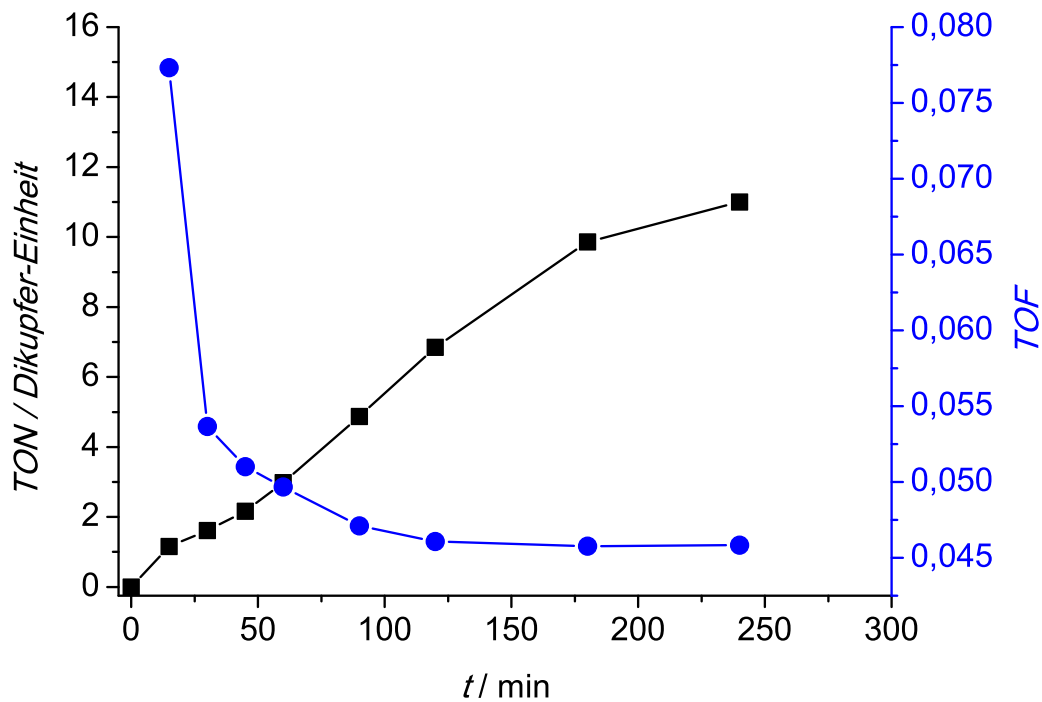


Abbildung 4.2.12. Auftragung der berechneten TONs (Quadrates) und TOFs (Kreise) gegen die Zeit für das untersuchte  $\text{L}_{\text{hpz}}\text{I}$ -System.

Die Auftragung der TON zeigt einen sehr steilen Anstieg und ein Bereich der Sättigung ist nicht erkennbar. Die Reaktionsgeschwindigkeit nimmt anfangs sehr schnell ab (15 min:  $0.077 \text{ min}^{-1}$ ; 30 min  $0.054 \text{ min}^{-1}$ ) und nähert sich im weiteren Verlauf der Katalyse dem Wert null (180 min:  $0.040 \text{ min}^{-1}$ ).

Entsprechend der erhaltenen Ergebnisse hinsichtlich der Verwendung von Phenol als externes Substrat, konnte wie erwartet keine Verbesserung der Katalyse festgestellt werden. Im Vergleich zum 2,4-DTBP-H und 3-TBP-H ist die finale TON deutlich geringer. Weiterhin zeigt die Auftragung der TON keinen deutlichen katalytischen Verlauf. Die undefinierte Bandenstruktur ist vermutlich auf mögliche Polymerisationsreaktionen des Oxygenierungsproduktes zurückzuführen.

#### **4.2.2.5 Tieftemperaturoxygenierungen**

Zur Untersuchung und spektroskopischen Charakterisierung reaktiver Kupfer-Sauerstoff-Intermediate werden die entsprechenden Kupfer(I)-Komplexe bei tiefen Temperaturen ( $-40 \text{ }^{\circ}\text{C}$  bis  $-120 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ) mit Sauerstoff umgesetzt und UV/Vis-spektroskopisch untersucht. Kupfer-Sauerstoff-Intermediate, wie das side-on verbrückte  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxo-Intermediat weisen im UV/Vis-Spektrum charakteristische Absorptionsbanden bei  $\sim 350 \text{ nm}$  bzw.  $\sim 550 \text{ nm}$  auf, die durch einen Peroxid- $\pi\sigma^*\text{-Cu}^{\text{II}}$ -Charge-Transfer-Übergang bzw. Peroxid- $\pi\sigma^*\text{-Cu}^{\text{II}}$ -Charge-Transfer-Übergang hervorgerufen werden.<sup>[11-13]</sup> Die Oxygenierung bei kryogenen Temperaturen führt zu einer langsameren Reaktionsgeschwindigkeit, sodass die reaktiven Intermediate mittels spektroskopischer Methoden detektiert werden können.

In der Literatur sind zahlreiche Kupfer(I)-Komplexe etabliert, für die entsprechende Kupfer-Sauerstoff-Kerne bei tiefen Temperaturen nachgewiesen wurden. In diesem Zusammenhang ist das Modellsystem auf Basis des Liganden  $\text{HC}(3\text{-}t\text{BuPz})_2(\text{Py})$  von der Arbeitsgruppe Herres-Pawlis zu erwähnen, das ein raumtemperaturstabiles Peroxo-Intermediat ausbildet (Abbildung 4.1.8).<sup>[170]</sup> Die überwiegenden Modellsysteme, die einen Peroxo-Kern ausbilden, basieren auf tridentaten Liganden.<sup>[10,154]</sup> Dreifachkoordinierte Kupfer(II)-Zentren haben günstigere Eigenschaften, um die reaktive  $\text{Cu}_2\text{O}_2$ -Einheit zu stabilisieren. Im Gegensatz dazu sind für bidentate Ligandensysteme vergleichsweise wenig Peroxo-Intermediate literaturbekannt.<sup>[209,216,217]</sup>

Für die Modellsysteme **L<sub>py</sub>1** und **L<sub>bzm</sub>1** unserer Arbeitsgruppe konnte in entsprechenden Studien ebenfalls kein Nachweis für ein  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxo-Intermediat erhalten werden.<sup>[169,171]</sup>

Zur Charakterisierung des reaktiven Intermediates (*oxy*-Form) der Modellsysteme **L<sub>hpz1</sub>** und **L<sub>hpz2</sub>** wurden die entsprechenden Kupfer(I)-Komplexe bei kryogenen Temperaturen oxygeniert. Dazu wurde eine 3 mM Lösung des Komplexes in Aceton, Tetrahydrofuran (THF) oder Dichlormethan präpariert und die Reaktion des Systems mit molekularem Sauerstoff bei tiefen Temperaturen unter Verwendung eines Kryostaten *in situ* UV/Vis-spektroskopisch verfolgt. Die verwendeten Einwaagen sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt.

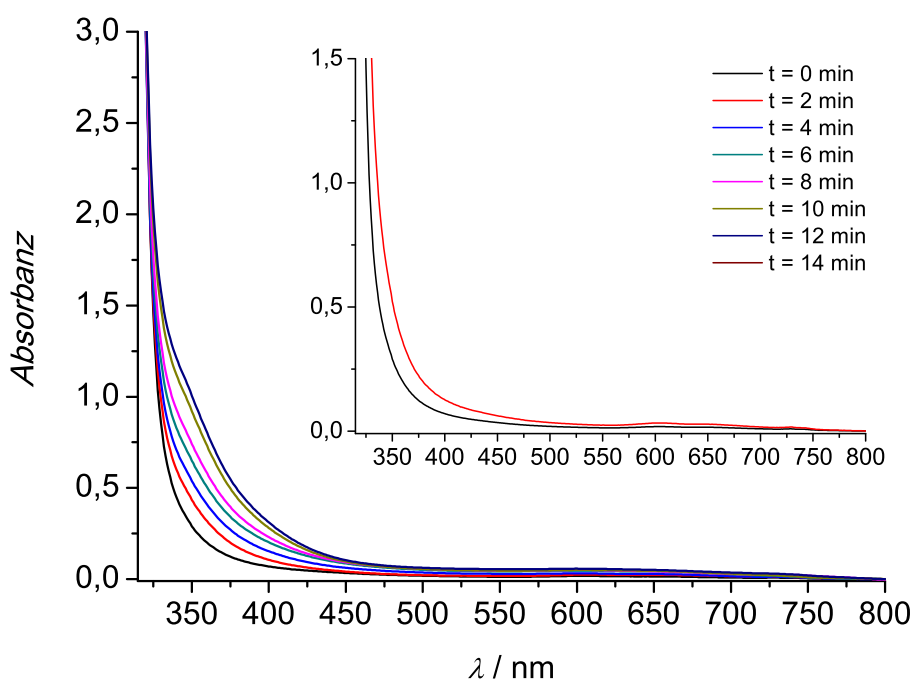
**Tabelle 4.2.6.** Einwaagen für die Tieftemperaturoxygenierungen des **L<sub>hpz1</sub>**- und **L<sub>hpz2</sub>**-Systems.

3 mM / 10 mL	[Cu <sup>I</sup> L <sub>hpz1</sub> (NCCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub>	[Cu <sup>I</sup> L <sub>hpz2</sub> (NCCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub>
Aceton		
Dichlormethan	14.1 mg	14.9 mg
THF		

Die jeweiligen Komplexlösungen wurden zunächst bei -90 °C UV/Vis-spektroskopisch untersucht, anschließend molekularer Sauerstoff für mehrere Minuten eingeleitet und erneut Absorptionsspektren im zweiminütigen Abstand gemessen. In der Abbildung 4.2.13 sind die gemessenen Spektren der Tieftemperaturoxygenierung des weniger reaktiven Kupfer(I)-Komplexes [Cu<sup>I</sup>L<sub>hpz2</sub>(NCCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> exemplarisch gezeigt.

Bei der Bildung des Cu<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Kerns sollte ein deutlicher Unterschied der Spektren zu beobachten sein. Jedoch zeigte sich bei den Messungen, dass die detektierten UV/Vis-Spektren im Bereich um 330 nm bis 380 nm keine signifikanten Änderungen zeigen, die auf die Absorptionsbande des  $\mu$ - $\eta^2$ : $\eta^2$ -Peroxointermediates hinweisen würden. Lediglich die Ausbildung einer breiten Schulter ist in diesem Bereich zu erkennen. Die anschließende Auftragung des Differenzspektrums (Expansion in Abbildung 4.2.13) aus t = 0 min (schwarze Kurve Abbildung 4.2.13) und t = 12 min (dunkelblaue Kurve Abbildung 4.2.13) zeigte ebenfalls keine deutliche Absorptionsbande des  $\mu$ - $\eta^2$ : $\eta^2$ -Peroxointermediates. Im Bereich um 650 nm ist sehr schwach die Ausbildung einer breiten Bande zu erkennen, die von dem d-d-Übergang der Kupfer(II)-Ionen hervorgerufen wird.

Für die hier vorgestellten **L<sub>hpz1</sub>**- und **L<sub>hpz2</sub>**-Systeme konnte trotz umfangreicher Untersuchungen unter entsprechenden Bedingungen kein Peroxointermediat UV/Vis-spektroskopisch nachgewiesen werden. In diesem Zusammenhang wurde die schnellere katalytische Aktivität der **L<sub>hpzX</sub>**-Systeme und des **L<sub>bzm1</sub>**-System gegenüber dem **L<sub>py1</sub>**-System in Betracht gezogen.<sup>[172]</sup>

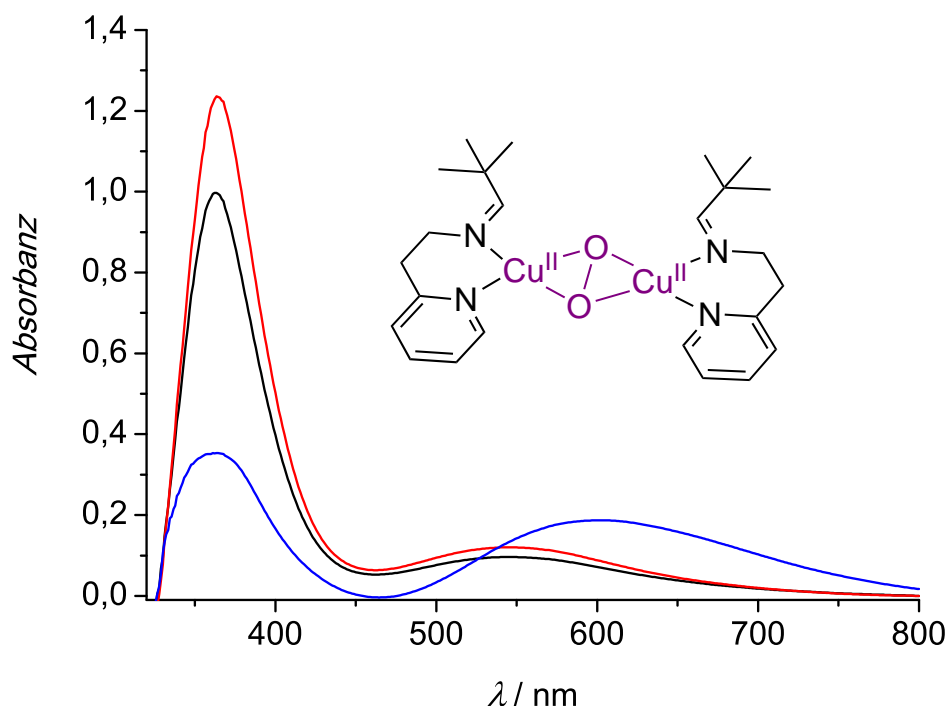


**Abbildung 4.2.13.** UV/Vis-Spektren der Tieftemperaturoxygenierung einer 3 mM  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz}2}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  Lösung in Aceton, Expansion: Differenzspektren;  $l = 1$  cm.

Daher wurden ebenfalls Tieftemperaturoxygenierungen am  $\text{L}_{\text{py}1}$ -System durchgeführt und mittels Absorptionsspektroskopie verfolgt.

Die Synthese des  $\text{L}_{\text{py}1}$ -Systems erfolgte nach literaturbekannter Vorschrift.<sup>[169]</sup> Für die spektroskopischen Studien am  $\text{L}_{\text{py}1}$ -System wurde ebenfalls eine 3 mM Lösung des Kupfer(I)-Komplexes in Aceton präpariert (14.5 mg/10 mL) und bei  $-90$  °C oxygeniert. Die Tieftemperaturoxygenierung wurde mittels *in situ* UV/Vis-Spektroskopie verfolgt. Die erhaltenen UV/Vis-Spektren sind in Abbildung 4.2.14 dargestellt. Aufgetragen sind dabei jeweils die Differenzspektren zwischen  $t = 0$  min und dem entsprechenden Zeitpunkt der Messung. Die gemessenen Spektren zeigen deutlich, wie es im Verlauf der Oxygenierung über einen Zeitraum von zehn Minuten zur Ausbildung einer charakteristischen Bande bei  $\sim 350$  nm kommt, die aufgrund der Lage und Form der Bildung des Peroxintermediates (Struktur in Abbildung 4.2.14) zuzuordnen ist. Die Absorptionsbande bei  $\sim 550$  nm geht ebenfalls mit der Bildung des Kupfer-Sauerstoff-Intermediates einher. Bezogen auf den Extinktionskoeffizienten von  $\epsilon = 20\,000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  des Peroxintermediates bildet das  $\text{L}_{\text{py}1}$ -System die reaktive Kupfer-Sauerstoff-Spezies jedoch lediglich zu 4 % aus.<sup>[11,13]</sup> Die geringe Ausbeute ist auf die Instabilität und Kurzlebigkeit des Sauerstoff-Addukts zurückzuführen. Die blaue Kurve in Abbildung 4.2.14

wurde durch das Spülen der oxygenierten Lösung mit Stickstoff sowie dem Aufwärmen auf Raumtemperatur hervorgerufen.



**Abbildung 4.2.14.** UV/Vis-Differenzspektren der Tieftemperaturoxygenierung einer 3 mM  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{py}}\mathbf{1}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  Lösung in Aceton, schwarz = 5 min  $\text{O}_2$ , rot = 10 min  $\text{O}_2$ , blau: Spülen mit  $\text{N}_2$  und Aufwärmen auf RT;  $l = 1$  cm.

Dabei zeigt sich deutlich, wie die Intensität der Peroxo-Bande abnimmt und es im Bereich um 600 nm zur Ausbildung einer intensiven Bande kommt. Infolge der Zersetzung des instabilen  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-}$ Peroxointermediates beim Aufwärmen wird die Bande durch den d-d-Übergang der freien Kupfer(II)-Ionen induziert.

Weiterhin wurde eine Tieftemperaturoxygenierung der 3 mM Lösung des Kupfer(I)-Komplexes bei kryogenen Temperaturen im Schlenk-Kolben durchgeführt, um eine Farbänderung optisch beobachten zu können, da das  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-}$ Peroxointermediat eine intensive charakteristische Violett färbung aufweist.

Die unoxygenierte Komplexlösung des  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{py}}\mathbf{1}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  in Aceton wies bei  $-90$  °C eine blassgelbe Farbe auf (Abbildung 4.2.15, oben). Während des Einleitens von molekularem Sauerstoff färbte sich die Lösung zunächst blassviolett, bis nach ungefähr fünf Minuten eine intensive violette Färbung deutlich erkennbar war (Abbildung 4.2.15, unten).





**Abbildung 4.2.15.** Eine 3 mM Lösung aus  $[\text{Cu}^{\text{L}}_{\text{py}}\mathbf{1}(\text{NCCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  in Aceton bei  $-90\text{ }^\circ\text{C}$ . Zu Beginn der Oxygenierung (oben) und nach fünf Minuten der Oxygenierungszeit (unten); die Farbe der Lösung änderte sich von blassgelb zu intensivem violett.

Die Abbildung 4.2.15 zeigt deutlich die Farbänderung der Komplexlösung infolge der Oxygenierung für fünf Minuten. Somit konnte auch optisch die Bildung des  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-}$ Peroxointermediates belegt werden.

Im Rahmen dieser Arbeit ist es erstmals gelungen, für das  $\text{L}_{\text{py}}\mathbf{1}$ -System das charakteristische  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-}$ Peroxointermediat UV/Vis-spektroskopisch und optisch nachzuweisen.<sup>[172]</sup> Die Ausbeute des Peroxointermediates mit nur 4 % bestätigt die Reaktivität und damit einhergehende Labilität des Intermediates. Im Vergleich dazu konnte für die untersuchten neuen, reaktiveren pyrazolbasierten  $\text{L}_{\text{hpz}}\mathbf{X}$ -Systeme kein Kupfer-Sauerstoff-Intermediat detektiert werden, da dieses Produkt offenbar noch instabiler und kurzlebiger ist als das des  $\text{L}_{\text{py}}\mathbf{1}$ -Systems.<sup>[172]</sup>

### 4.2.3 NMR-spektroskopische Studien der $L_{hpz}X$ -Systeme

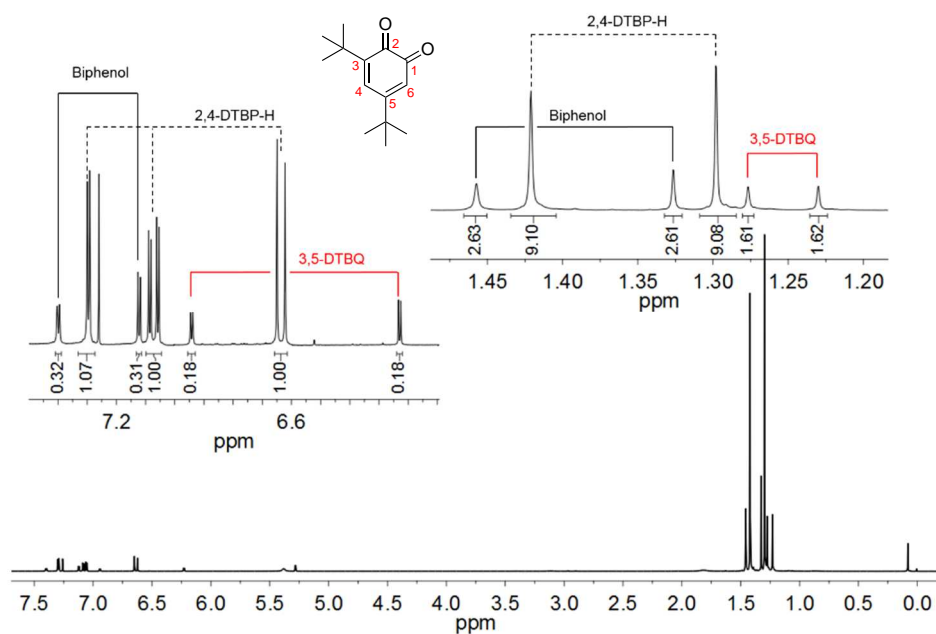
Im Hinblick auf die katalytische Oxygenierung der verschiedenen Substrate 2,4-Di-*tert*-butylphenol, 3-*tert*-Butylphenol und Phenol (Unterkapitel 4.2.2.1, 4.2.2.3, 4.2.2.4) konnte die Bildung der entsprechenden *ortho*-Chinone UV/Vis-spektroskopisch beobachtet werden. Für einen gezielten strukturellen Nachweis der *ortho*-Chinone wurden die Oxygenierungsprodukte weiterhin NMR-spektroskopisch untersucht und charakterisiert. Um die Oxygenierungsprodukte NMR-spektroskopisch zugänglich zu machen wurden sie aus der Reaktionslösung isoliert. Diesbezüglich wurde die Oxygenierungslösung mit Salzsäure gequench, um die Kupfer(II)-Ionen zu eliminieren und die organischen Produkte isolieren zu können. Am Beispiel der Oxygenierung von 2,4-DTBP-H wird das Protokoll zur NMR-spektroskopischen Untersuchung exemplarisch vorgestellt.

#### 4.2.3.1 2,4-Di-*tert*-butylphenol

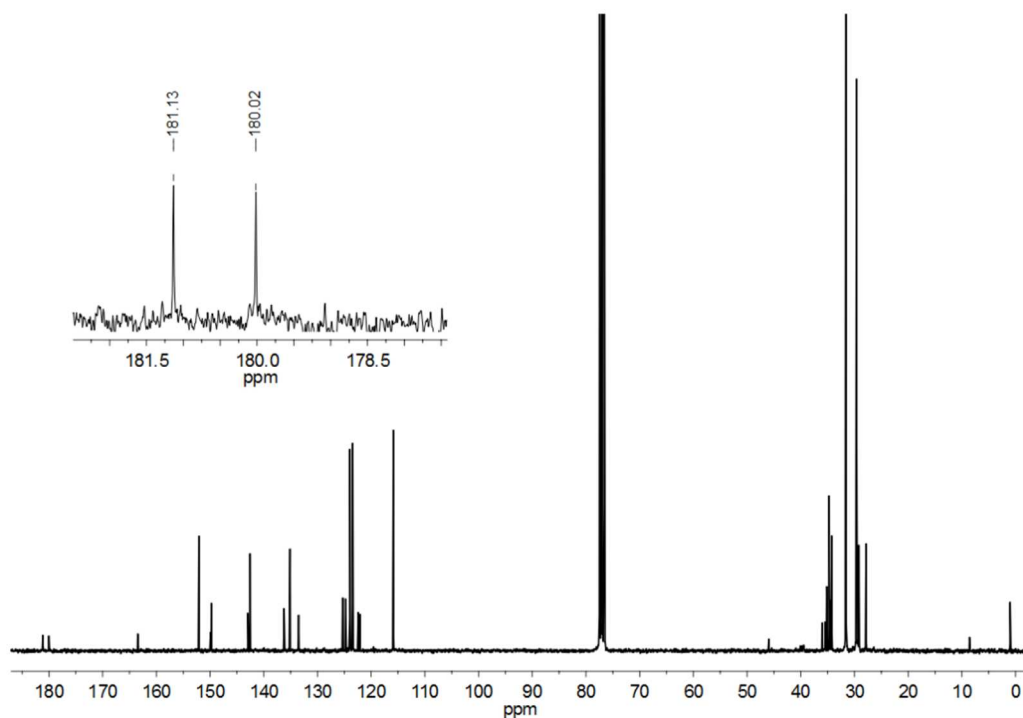
Die Oxygenierungslösung wurde nach 30 Minuten Reaktionszeit mit 15 mL 6 M Salzsäure versetzt, wodurch sich ein zweiphasiges Gemisch bildete. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen über  $MgSO_4$  und dem Entfernen des Lösungsmittels wurde aus der organischen Phase ein grüner Rückstand erhalten, der NMR-spektroskopisch charakterisiert wurde. Die Auswertung der NMR-Spektren zeigte, dass das gewünschte *ortho*-Chinon gebildet wurde. Weiterhin waren in den NMR-Spektren die Signale des unoxygenierten Substrats 2,4-DTBP-H sowie des C-C-Kupplungsproduktes 3,3',5,5'-Tetra-*tert*-butyl-biphenyl-2,2'-diol (vgl. Abbildung 4.1.7) zu finden. Die kupferkatalysierte Bildung des Kupplungsproduktes, im Weiteren als Biphenol abgekürzt, ist literaturbekannt und wurde ebenfalls in den Oxygenierungsreaktionen des  $L_{py}1$ - und  $L_{bzm}1$ -Systems gefunden.<sup>[169,171,218,219]</sup> Das Verhältnis der drei Verbindungen 2,4-DTBP-H, 3,5-DTBQ und Biphenol kann anhand der Integralintensitäten zu 51:18:31 bestimmt werden. Folglich liegt das Substrat nach 30 Minuten noch gut zur Hälfte unverbraucht in der Oxygenierungslösung vor. Die 18 % Ausbeute an 3,5-DTBQ nach 30 Minuten Oxygenierung stimmen sehr gut mit der zu dem Zeitpunkt bestimmten TON von 19 überein (Abbildung 4.2.4).

Die gemessenen  $^1H$ - und  $^{13}C$ -NMR-Spektren der Oxygenierung von 2,4-DTBP-H unter Verwendung des Katalysatorkomplexes  $[Cu^1L_{hpz}1(NCCH_3)_2]PF_6$  sind in der folgenden Abbildung

4.2.16 und Abbildung 4.2.17 dargestellt und die Zuordnung der Signale im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ist entsprechend gekennzeichnet.

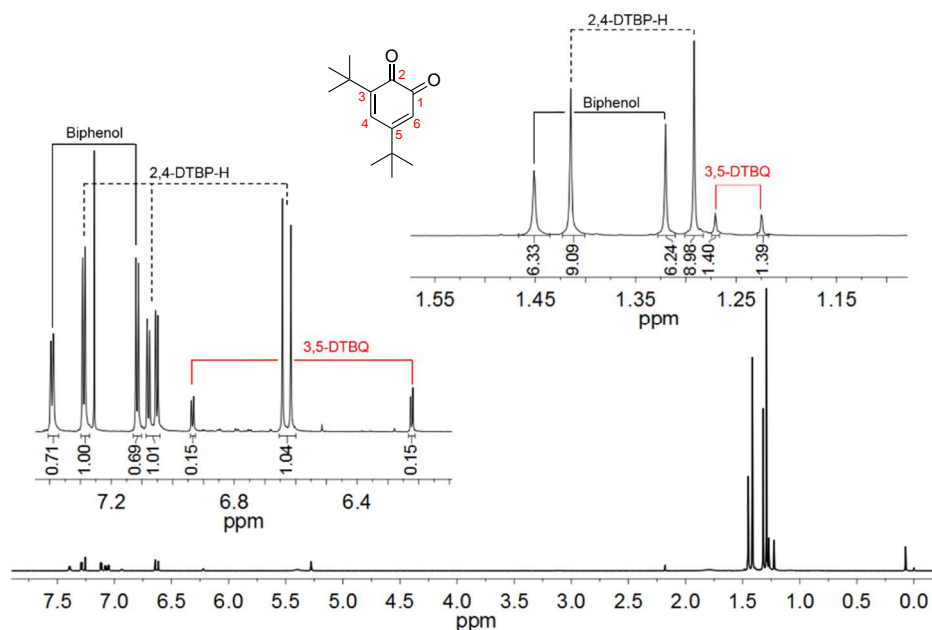


**Abbildung 4.2.16.**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Oxygenierungslösung nach Aufarbeitung mit HCl (organische Phase) für das  $\text{L}_{\text{hpz}}\mathbf{1}$ -System, gemessen in  $\text{CDCl}_3$ ; Expansion: Zuordnung der Signale.

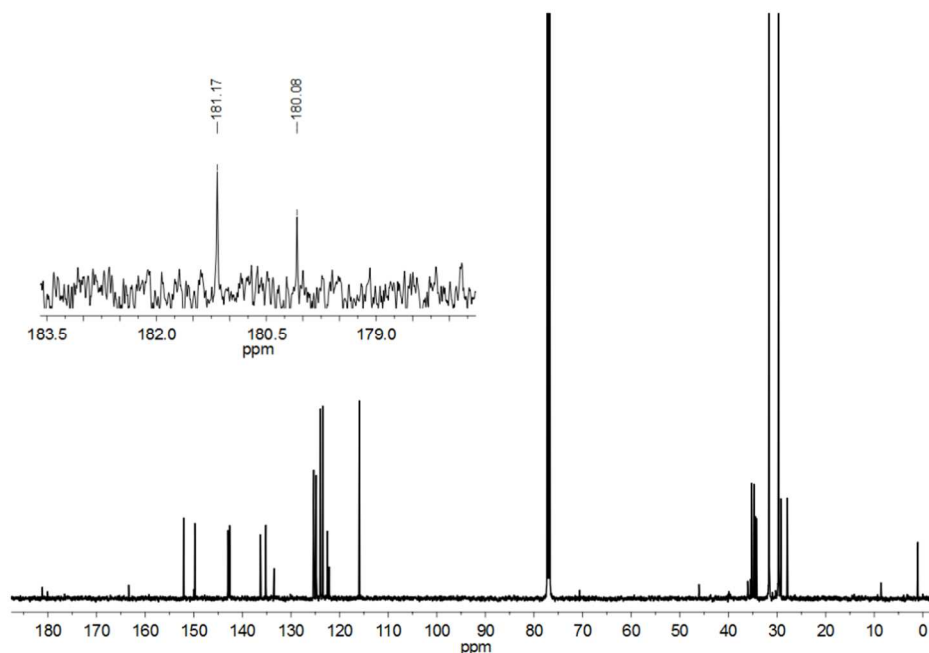


**Abbildung 4.2.17.**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Oxygenierungslösung nach Aufarbeitung mit HCl (organische Phase) für das  $\text{L}_{\text{hpz}}\mathbf{1}$ -System, gemessen in  $\text{CDCl}_3$ ; Expansion: C=O-Signale für das *ortho*-Chinon.

Für die katalytische Oxygenierung unter Verwendung des Komplexes  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz}}\mathbf{2}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  wurde eine adäquate Aufarbeitung und NMR-spektroskopische Untersuchung der Oxygenierungslösung durchgeführt. Die gemessenen NMR-Spektren sind in Abbildung 4.2.18 und Abbildung 4.2.19 dargestellt.



**Abbildung 4.2.18.**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Oxygenierungslösung (mit 2,4-DTBP-H) nach Aufarbeitung mit HCl (organische Phase) für das  $\text{L}_{\text{hpz}}\mathbf{2}$ -System, gemessen in  $\text{CDCl}_3$ ; Expansion: Zuordnung der Signale.



**Abbildung 4.2.19.**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Oxygenierungslösung (mit 2,4-DTBP-H) nach Aufarbeitung mit HCl (organische Phase) für das  $\text{L}_{\text{hpz}}\mathbf{2}$ -System, gemessen in  $\text{CDCl}_3$ ; Expansion: C=O-Signale für das *ortho*-Chinon.

Anhand der Integralintensitäten der einzelnen Produkte kann das Verhältnis der drei Verbindungen 2,4-DTBP-H, 3,5-DTBQ und Biphenol nach 30 Minuten Oxygenierungszeit zu 70:15:15. Dieses Ergebnis steht in sehr guter Übereinstimmung mit der berechneten TON von 15 nach 30 Minuten (vgl. Abbildung 4.2.4).

Die Auswertung der NMR-Spektren mit der Zuordnung der Signale ist nachfolgend aufgeführt:

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

**3,5-DTBQ:**  $\delta_{\text{H}} = 6.94$  (d, 1H, H<sup>4</sup>), 6.22 (d, 1H, H<sup>6</sup>), 1.27 (s, 9H, <sup>t</sup>Butyl), 1.22 (s, 9H, <sup>t</sup>Butyl) ppm.

**2,4-DTBP-H:**  $\delta_{\text{H}} = 7.29$  (d, 1H, H<sup>3</sup>), 7.06 (dd, 1H, H<sup>5</sup>), 6.64 (d, 1H, H<sup>6</sup>), 1.41 (s, 9H, <sup>t</sup>Butyl), 1.29 (s, 9H, <sup>t</sup>Butyl) ppm.

**3,3',5,5'-Tetra-*tert*-butyl-biphenyl-2,2'-diol:**  $\delta_{\text{H}} = 7.40$  (d, 2H, H<sup>6</sup>/H<sup>6'</sup>), 7.11 (d, 2H, H<sup>4</sup>/H<sup>4'</sup>), 1.45 (s, 9H, <sup>t</sup>Butyl), 1.32 (s, 9H, <sup>t</sup>Butyl) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

**3,5-DTBQ:**  $\delta_{\text{C}} = 181.2$  (C<sup>1</sup>), 180.1 (C<sup>2</sup>), 163.4 (C<sup>5</sup>), 150.0 (C<sup>3</sup>), 133.5 (C<sup>4</sup>), 122.1 (C<sup>6</sup>), 36.0 (C<sub>q</sub>, <sup>t</sup>Butyl), 35.5 (C<sub>q</sub>, <sup>t</sup>Butyl), 29.2 (<sup>t</sup>Butyl), 27.9 (<sup>t</sup>Butyl) ppm.

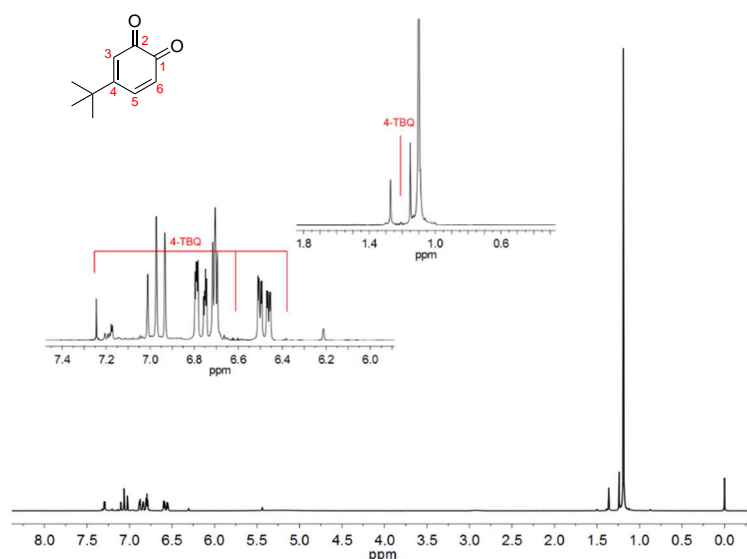
**2,4-DTBP-H:**  $\delta_{\text{C}} = 152.1$  (C<sup>1</sup>), 142.6 (C<sup>4</sup>), 135.2 (C<sup>2</sup>), 124.0 (C<sup>5</sup>), 123.5 (C<sup>3</sup>), 115.9 (C<sup>6</sup>), 35.5 (C<sub>q</sub>, <sup>t</sup>Butyl), 31.6 (<sup>t</sup>Butyl) ppm.

**3,3',5,5'-Tetra-*tert*-butyl-biphenyl-2,2'-diol:**  $\delta_{\text{C}} = 149.8$  (C<sup>2</sup>), 143.0 (C<sup>5</sup>), 136.3 (C<sup>3</sup>), 125.3 (C<sup>6</sup>), 124.8 (C<sup>1</sup>), 122.5 (C<sup>4</sup>), 34.5 (C<sub>q</sub>, <sup>t</sup>Butyl), 34.3 (C<sub>q</sub>, <sup>t</sup>Butyl), 29.7 (<sup>t</sup>Butyl), 29.6 (<sup>t</sup>Butyl) ppm.

Ein Vergleich der Verhältnisse der organischen Verbindungen zeigt, dass es beim **L<sub>hpz1</sub>**-System schneller zur Bildung des Kupplungsproduktes kommt. Dieser Aspekt kann mit der schnelleren Reaktionsgeschwindigkeit der Katalyse begründet werden. Die NMR-spektroskopischen Untersuchungen der Oxygenierungslösungen für die beiden katalytischen Modellsysteme [Cu<sup>I</sup>**L<sub>hpz1</sub>**(NCCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>PF<sub>6</sub> und [Cu<sup>I</sup>**L<sub>hpz2</sub>**(NCCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>PF<sub>6</sub> zeigen, dass bei der Verwendung des Substrats 2,4-DTBP-H das gebildete *ortho*-Chinon 3,5-DTBQ neben dem UV/Vis-spektroskopischen Nachweis auch NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden konnte. Interessant ist bei der NMR-spektroskopischen Untersuchung die Identifikation des 3,3',5,5'-Tetra-*tert*-butyl-biphenyl-2,2'-diol, welches im UV/Vis-Spektrum nicht detektierbar ist. Die Bildung des Nebenproduktes wird erst durch die NMR-spektroskopische Analyse der Oxygenierungslösung deutlich. Die Bestimmung der prozentualen Verhältnisse von 2,4-DTBP-H, 3,5-DTBQ und dem Biphenol zeigte weiterhin eine sehr gute Übereinstimmung mit dem Wert der berechneten TON aus den UV/Vis-spektroskopischen Studien.

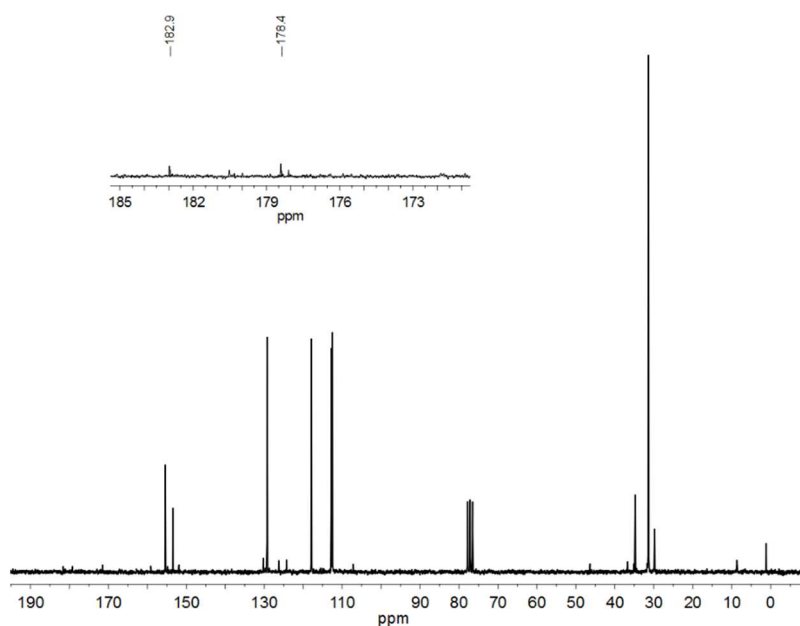
### 4.2.3.2 3-*tert*-Butylphenol

In weiteren Studien wurden ebenfalls die Reaktionslösungen der katalytischen Oxygenierungen von  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz}}\mathbf{1}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  in Gegenwart von 3-*tert*-Butylphenol und Phenol (vgl. 4.2.2.3 und 4.2.2.4) NMR-spektroskopisch untersucht. Die Aufarbeitung der Oxygenierungslösung erfolgte bei diesen Substraten jedoch erst nach beendeter Katalyseaktivität mit Salzsäure und einer Kieselgelfiltration. Die NMR-Spektren der Oxygenierung mit 3-*tert*-Butylphenol sind in Abbildung 4.2.20 und Abbildung 4.2.21 gezeigt.



**Abbildung 4.2.20.** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Oxygenierungslösung (mit 3-TBP-H) nach Aufarbeitung mit HCl (organische Phase) für das  $\text{L}_{\text{hpz}}\mathbf{1}$ -System, gemessen in  $\text{CDCl}_3$ ; Expansion: Zuordnung der Signale.

Die Auswertung der gemessenen NMR-Spektren zeigte, dass das gewünschte *ortho*-Chinon 4-*tert*-Butyl-*ortho*-chinon (4-TBQ) gebildet wurde, die Intensität der Signale jedoch sehr schwach ist, was mit der geringen Produktbildung einhergeht. Neben den Signalen des Oxygenierungsproduktes sind noch weitere Signale in den NMR-Spektren zu finden. Die intensivsten Signale sind dem unverbrauchten Substrat 3-*tert*-Butylphenol zuzuordnen. Weiterhin haben sich während der Oxygenierung offenbar undefinierte Nebenprodukte gebildet. Da die Integrale der Nebenprodukte nicht eindeutig und qualitativ integriert werden konnten, wurde auf eine Angabe der prozentualen Ausbeute an 4-TBQ verzichtet.



**Abbildung 4.2.21.** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der Oxygenierungslösung (mit 3-TBP-H) nach Aufarbeitung mit HCl (organische Phase) für das L<sub>hpz</sub>I-System, gemessen in CDCl<sub>3</sub>; Expansion: C=O-Signale für das *ortho*-Chinon.

Die Auswertung der <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Signale für das 4-*tert*-Butyl-*ortho*-chinon sind nachfolgend aufgeführt:

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

**4-TBQ:**  $\delta_{\text{H}} = 7.27$  (d, 1H, H<sup>5</sup>), 6.61 (d, 1H, H<sup>6</sup>), 6.38 (s, 1H, H<sup>3</sup>), 1.26 (s, 9H, <sup>t</sup>Butyl) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

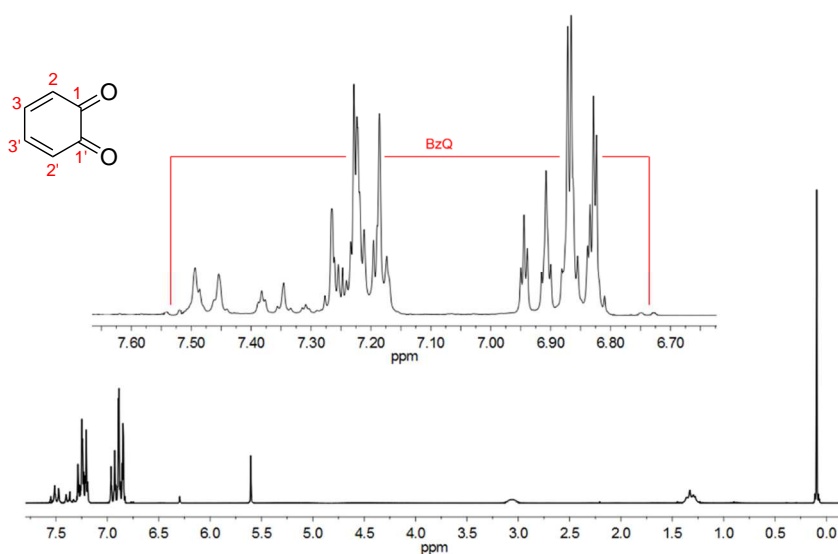
**4-TBQ:**  $\delta_{\text{C}} = 182.9$  (C<sup>1</sup>), 178.4 (C<sup>2</sup>), 156.2 (C<sup>4</sup>), 130.8 (C<sup>5</sup>), 130.4 (C<sup>6</sup>), 122.1 (C<sup>3</sup>), 34.1 (C<sub>q</sub>, <sup>t</sup>Butyl), 30.7 (<sup>t</sup>Butyl) ppm.

Die Signale für ein vergleichbares Kupplungsprodukt wie das Biphenol 3,3',5,5'-Tetra-*tert*-butyl-biphenyl-2,2'-diol konnten in den NMR-Spektren nicht identifiziert werden. Die zusätzlichen Signale, die weder dem Substrat noch dem gebildeten *ortho*-Chinon zuzuordnen sind zeigen, dass die entstehenden Nebenprodukte mittels UV/Vis-Spektroskopie nicht detektierbar sind. Ein mögliches Nebenprodukt ist das 4-(*tert*-Butyl)-5-(3-(*tert*-butyl)phenoxy)cyclohexa-3,5-dien-1,2-dion.<sup>[213]</sup> Lediglich die NMR-spektroskopische Untersuchung macht die vielfältige Produktbildung unerwünschter Nebenprodukte deutlich.

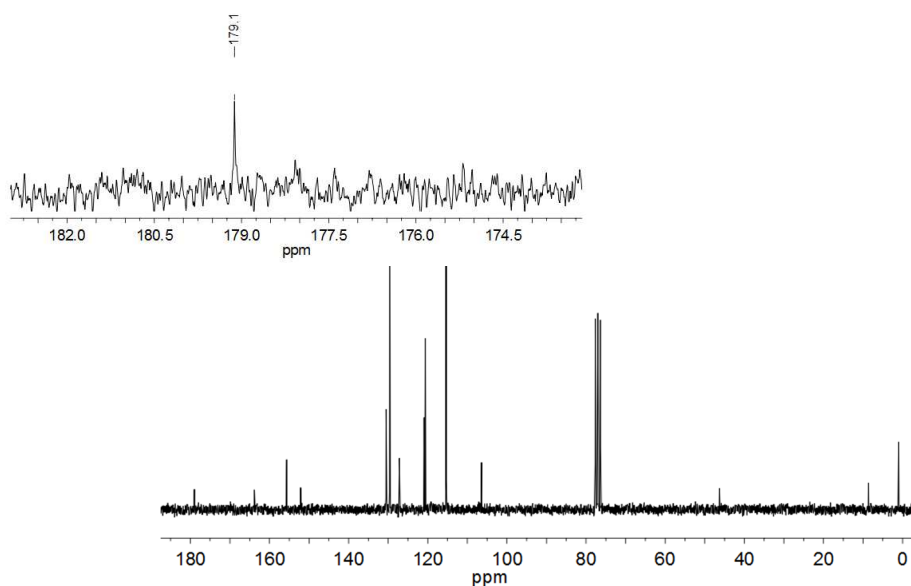
### 4.2.3.3 Phenol

Da bereits die NMR-spektroskopische Untersuchung der Oxygenierungen mit 2,4-DTBP-H und 3-TBP-H interessante Ergebnisse lieferte, war die Untersuchung der Oxygenierungslösung mit Phenol ebenfalls von großem Interesse. In diesem Zusammenhang stand insbesondere die Stabilität des gebildeten *ortho*-Benzochinons (BzQ) im Vordergrund.

Die NMR-Spektren der organischen Phase der Oxygenierung mit Phenol sind in Abbildung 4.2.22 und Abbildung 4.2.23 gezeigt.



**Abbildung 4.2.22.** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Oxygenierungslösung (mit P-H) nach Aufarbeitung mit HCl (organische Phase) für das **L<sub>hpz1</sub>**-System, gemessen in CDCl<sub>3</sub>; Expansion: Zuordnung der Signale des BzQ.



**Abbildung 4.2.23.** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der Oxygenierungslösung (mit P-H) nach Aufarbeitung mit HCl (organische Phase) für das **L<sub>hpz1</sub>**-System, gemessen in CDCl<sub>3</sub>; Expansion: C=O-Signal für das *ortho*-Chinon.



Die Auswertung der gemessenen NMR-Spektren zeigte, dass die Signale des *ortho*-Benzochinons schwach erkennbar sind und das Chinon somit stabil geblieben ist während des HCl-Quenchs. Insbesondere im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum lässt sich das Signal für die Carbonylgruppe (179.1 ppm, Abbildung 4.2.23) sehr gut erkennen. Weiterhin sind neben der Signale, die dem Edukt Phenol zuzuordnen sind, weitere Signale undefinierter Nebenprodukte zu erkennen. Auch hierbei zeigte sich wieder die Wichtigkeit der NMR-spektroskopischen Untersuchung der Oxygenierung, da nur so die Bildung von Nebenprodukten deutlich erkennbar ist. Die Zuordnung der Signale für das *ortho*-Benzochinon ist nachstehend aufgeführt:

**$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

**BzQ:**  $\delta_{\text{H}} = 7.53$  (d, 2H,  $\text{H}^3/\text{H}^{3'}$ ),  $6.73$  (d, 2H,  $\text{H}^2/\text{H}^{2'}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

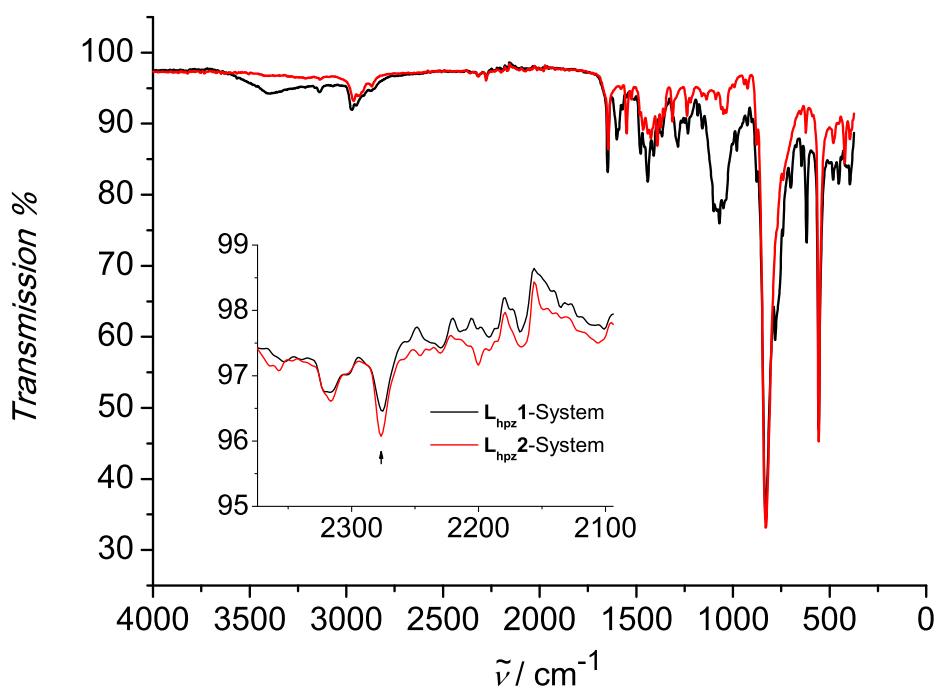
**BzQ:**  $\delta_{\text{C}} = 179.1$  ( $\text{C}^1/\text{C}^{1'}$ ),  $152.5$  ( $\text{C}^2/\text{C}^{2'}$ ),  $130.6$  ( $\text{C}^3/\text{C}^{3'}$ ) ppm.

Die NMR-spektroskopische Untersuchung der Oxygenierungslösungen ist von immenser Wichtigkeit, um die Selektivität eines Substrats zu überprüfen. Am Beispiel des Substrats 2,4-DTBP-H zeigt sich, dass neben dem gewünschten 3,5-DTBQ das Biphenol infolge einer C-C-Kupplungsreaktion gebildet wird. Die Verwendung der beiden Substrate 3-TBP-H und P-H zeigte, dass auch hier das gewünschte *ortho*-Chinon gebildet wird, welches jeweils NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden konnte, es darüber hinaus aber auch zur Bildung von undefinierten Nebenprodukten kommt. Die NMR-spektroskopischen Studien zeigten, dass trotz der Bildung des Biphenols, die Verwendung des Substrats 2,4-Di-*tert*-butylphenol in der katalytischen Oxygenierungsreaktion am effektivsten ist.

#### 4.2.4 IR-spektroskopische Studien der $\text{L}_{\text{hpz}}\text{X}$ -Systeme

Neben den vorgestellten UV/Vis- und NMR-spektroskopischen Untersuchungen stand weiterhin die Verwendung von IR-Spektroskopie im Vordergrund. Mittels schwingungsspektroskopischer Studien wurden (i) die Komplexe der  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz}}\mathbf{1}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  und  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz}}\mathbf{2}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  und (ii) das gebildete *ortho*-Chinon 3,5-DTBQ untersucht. Bei der Untersuchung der Kupfer(I)-Komplexe lag der Fokus auf der Schwingungsbande des koordinierten Acetonitrils und der des Gegenions Hexafluorophosphat.

Die Abbildung 4.2.24 zeigt die gemessenen IR-Spektren der Komplexe  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz}}\mathbf{1}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  und  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz}}\mathbf{2}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$ . Der interessante Bereich der Nitrilschwingungen liegt zwischen  $2300\text{ cm}^{-1}$  und  $2100\text{ cm}^{-1}$ . In den Übersichtsspektren der Kupfer(I)-Komplexe ist in diesem Bereich nur schwach eine Bandenstruktur zu erkennen. Die vergrößerte Ansicht des interessanten Bereichs zeigt jedoch, dass bei  $\sim 2276\text{ cm}^{-1}$  die Schwingungsbanden des koordinierten Acetonitrils zu erkennen ist. Die sehr intensiven Schwingungsbanden bei  $829\text{ cm}^{-1}$  und  $550\text{ cm}^{-1}$  sind den starken Streck- und Biegeschwingungen des Hexafluorophosphats zuzuordnen.

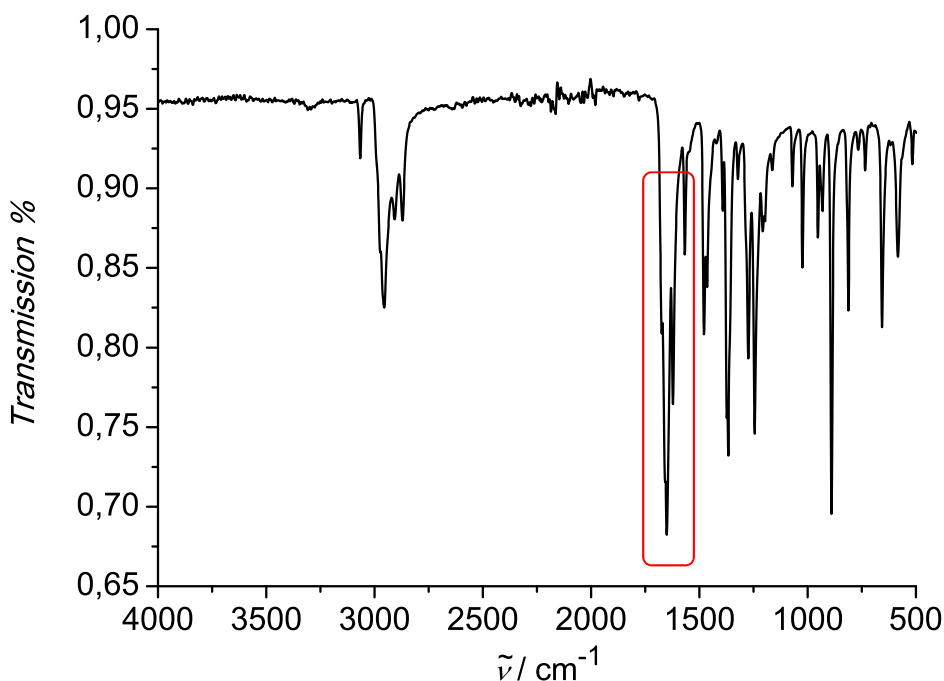


**Abbildung 4.2.24.** IR-Spektren der Komplexe  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz}}\mathbf{1}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  (schwarz) und  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz}}\mathbf{2}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  (rot). Die NC- und  $\text{PF}_6$ -Schwingungen sind erkennbar.

Anhand der gemessenen Schwingungsspektren der beiden untersuchten Modellsysteme wurde kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Schwingungsfrequenzen ersichtlich, der möglicherweise einen Einfluss auf die katalytische Aktivität begründen würde. Beide Systeme zeigen sowohl eine schwache Nitrilschwingung im charakteristischen Bereich sowie intensive Schwingungsbanden für das Gegenion Hexafluorophosphat im Fingerprint-Bereich.

Neben der schwingungsspektroskopischen Charakterisierung der Modellsysteme wurde weiterhin das Oxygenierungsprodukt 3,5-Di-*tert*-butyl-*ortho*-chinon mittels IR-Spektroskopie untersucht und charakterisiert. Die Chinonstruktur des 3,5-DTBQ weist zwei Carbonylgruppen auf, die im IR-Spektrum signifikante Schwingungen im Wellenzahlenbereich von  $1800\text{ cm}^{-1}$  bis  $1600\text{ cm}^{-1}$

hervorrufen. Das gemessene IR-Spektrum des 3,5-DTBQ in Abbildung 4.2.25 zeigt die charakteristischen C=O-Schwingungen bei  $\sim 1655 \text{ cm}^{-1}$  (rote Markierung).



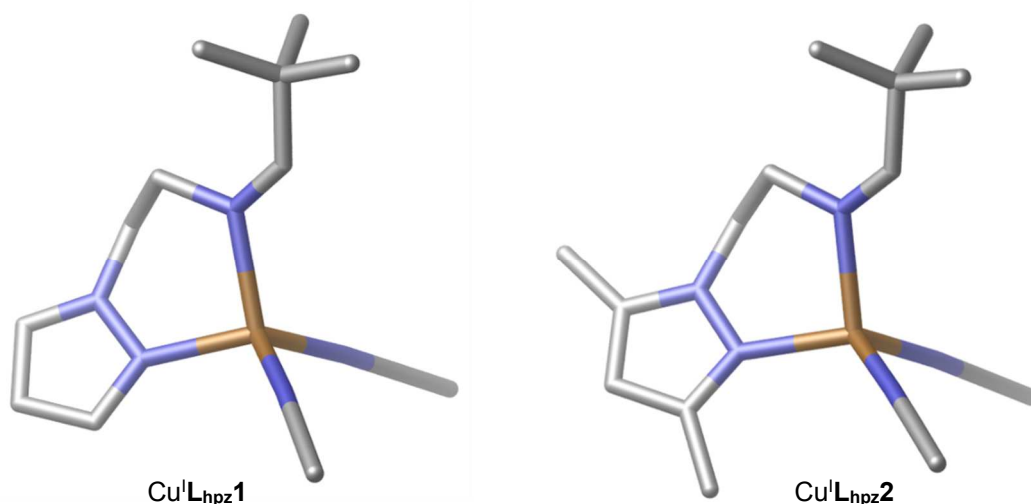
**Abbildung 4.2.25.** IR-Spektrum des Oxygenierungsproduktes 3,5-DTBQ; die rote Markierung kennzeichnet die C=O-Schwingungen des *ortho*-Chinons.

Die Nitrilschwingungen des koordinierten Acetonitrils und die Schwingungen des Gegenions Hexafluorophosphats der synthetisierten Kupfer(I)-Komplexe konnten mit schwingungsspektroskopischen Studien identifiziert und charakterisiert werden. Weiterhin konnten die Carbonylschwingungen des Oxygenierungsproduktes 3,5-DTBQ mittels der IR-Spektroskopie nachgewiesen werden.

#### 4.2.5 DFT-Studien der $L_{\text{hpz}}\mathbf{X}$ -Systeme

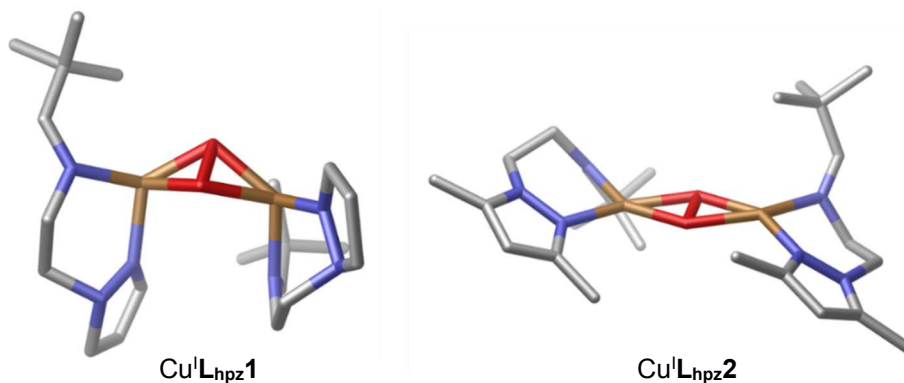
Mittels dichtefunktionaltheoretischer Studien an den  $L_{\text{hpz}}\mathbf{X}$ -Modellsystemen sollten Einblicke in die dreidimensionalen Strukturen der untersuchten Kupfer-Komplexe erhalten werden. Der Fokus der DFT-Studien wurde auf die optimierten Strukturen der entsprechenden Kupfer(I)-Komplexe sowie auf die Strukturen der Peroxointermediate gelegt. In diesem Zusammenhang wurde ebenfalls die Struktur des Peroxointermediates des  $L_{\text{py}}\mathbf{1}$ -Systems optimiert und davon ausgehend das theoretische UV/Vis-Spektrum berechnet.

In der Abbildung 4.2.26 sind die mit *Gaussian 09* DFT-optimierten Strukturen der Kupfer(I)-Komplexe  $\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz1}}$  und  $\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz2}}$  gezeigt.<sup>[201]</sup> Beide Komplexe weisen eine vergleichbare tetraedrische Struktur auf, in der das Stickstoffatom der *tert*-butyl-terminierten Iminfunktion die Spitze des Tetraeders bildet. Der Winkel zwischen dem N-Atom der Iminfunktion, dem zentralen Cu-Atom und dem N-Atom des Acetonitrilliganden beträgt  $109.4^\circ$ . Die Strukturen zeigen somit eine sehr günstige und spannungsfreie Koordination der Kupfer-Zentralatome. Die Kupfer-Bindungslängen liegen im Bereich von 2.06 - 2.17 Å.



**Abbildung 4.2.26.** DFT-optimierte Strukturen der Komplexe  $\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz1}}$  (links) und  $\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz2}}$  (rechts); C = Silber, N = blau, Cu = messingfarben. Die Protonen wurden der Übersicht halber ausgeblendet.

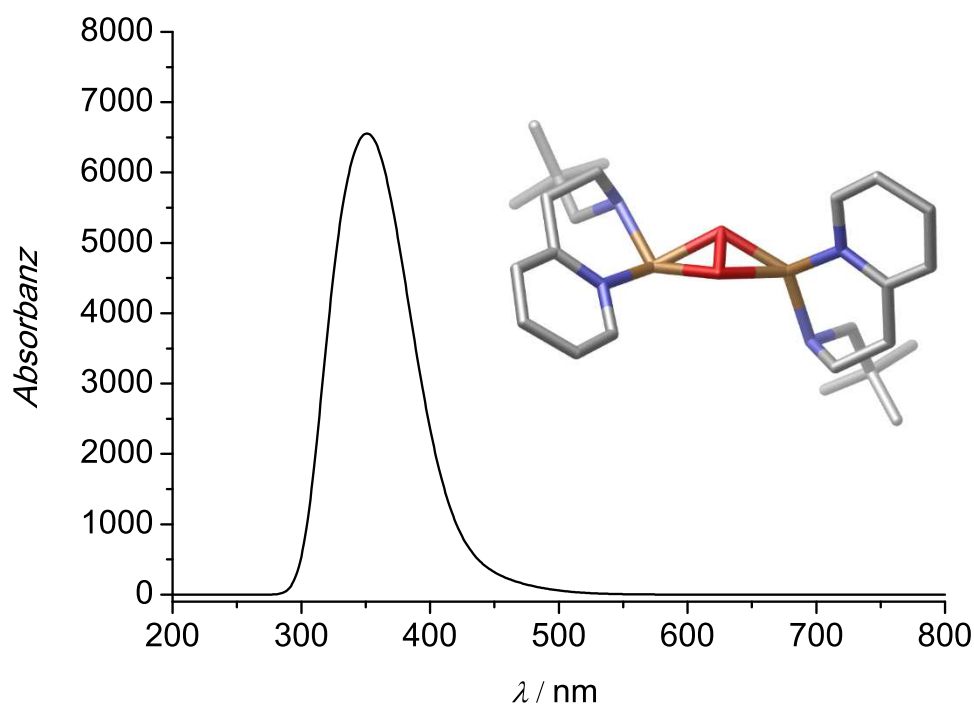
Die Strukturen der möglichen Peroxointermediate der Komplexe  $\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz1}}$  und  $\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz2}}$  wurden in weiteren DFT-Studien ebenfalls optimiert (Abbildung 4.2.27). Da die Peroxointermediate spektroskopisch nicht detektiert werden konnten, sollte so hinsichtlich der Reaktivität der untersuchten Modellsysteme ein Einblick in das  $\text{Cu}_2\text{O}_2$ -Motiv erhalten werden.



**Abbildung 4.2.27.** DFT-optimierte Strukturen der Peroxointermediate der Komplexe  $\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz1}}$  (links) und  $\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz2}}$  (rechts); O = rot, C = Silber, N = blau, Cu = messingfarben. Die Protonen wurden der Übersicht halber ausgeblendet.

Die berechneten Peroxostrukturen der Komplexe zeigen, dass sich die Intermediate für die  $L_{hpz}X$ -Systeme unterscheiden. Für das  $L_{hpz}1$ -System resultiert ein gebogenes Peroxointermediat, was zu einer Verkürzung des Cu-Cu-Abstandes und einer Stauchung des Ligandengerüsts führt, wohingegen die Peroxostruktur des  $L_{hpz}2$ -Systems planar ist und damit eine ideale Geometrie aufweist.

Weiterhin wurde mittels zeitabhängiger TD-DFT-Rechnungen das theoretische UV/Vis-Spektrum des detektierten Peroxointermediates des  $L_{py}1$ -Systems betrachtet. Ausgehend von dem strukturoptimierten Peroxointermediat des  $L_{py}1$ -Systems (Abbildung 4.2.28) wurde das theoretische Absorptionsspektrum erhalten, dargestellt in Abbildung 4.2.28.



**Abbildung 4.2.28.** Berechnetes UV/Vis-Spektrum des strukturoptimierten Peroxointermediates des  $Cu^I L_{py}1$ .

Das berechnete UV/Vis-Spektrum weist eine sehr intensive Absorptionsbande bei  $\sim 350$  nm auf und zeigt eine gute Übereinstimmung mit dem experimentellen Spektrum (vgl. Abbildung 4.2.14). Die optimierte Struktur der Peroxointermediates zeigt eine gebogene Struktur, in der der Kupfer-Kupfer-Abstand  $3.35 \text{ \AA}$  beträgt. Dieser Wert liegt ungefähr in der Größenordnung für das Peroxointermediat.<sup>[13]</sup>

Mit Hilfe der berechneten Strukturen der Kupfer(I)-Komplexe und der Kupfer-Sauerstoff-Addukte sowie der Berechnung des UV/Vis-Spektrums konnte ein quantenchemischer Einblick in die Geometrien der untersuchten Verbindungen erhalten werden. Insbesondere bei den Strukturen der

Peroxointermediate zeigten sich Unterschiede hinsichtlich der Cu<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Brücke. Während die Kupfer-Sauerstoff-Einheit des L<sub>hpz2</sub>-Systems planar ist und damit einen sehr günstigen Cu-Cu-Abstand hat, weisen das L<sub>py1</sub>- und das L<sub>hpz1</sub>-System eine gewinkelte, *butterflyartige* Struktur auf, wodurch sich der Kupfer-Kupfer-Abstand zu 3.35 Å bzw. 3.14 Å verkürzt. Dabei ist zu erwähnen, dass das L<sub>py1</sub>-System nicht in einem so starken Winkel wie das L<sub>hpz1</sub>-System gebogen ist. Das L<sub>py1</sub>- und das L<sub>hpz2</sub>-System weisen dennoch, trotz der unterschiedlichen Peroxo-Geometrien, eine vergleichbare Reaktivität in der katalytischen Oxygenierungsreaktion auf. Entsprechend dieser Ergebnisse sind die Eigenschaften der Modellsysteme offenbar sehr ähnlich, was hingegen bei den Strukturen der berechneten Peroxointermediate nicht in den Vordergrund tritt. Aufgrund der höheren Reaktionsgeschwindigkeit ist eine Detektion des Intermediates allerdings nicht möglich.

#### 4.2.6 Mechanistische Studien der L<sub>hpzX</sub>-Systeme

Für das erste katalytische Modellsystem der Tyrosinase auf Basis eines mononuklearen Kupfer(I)-Komplexes, das L<sub>py1</sub>-System, wurde von der Arbeitsgruppe Tuzek bereits 2010 ein Mechanismus der *ortho*-Hydroxylierung des externen Substrats postuliert.<sup>[169]</sup> Basierend auf den zuvor diskutierten Ergebnissen der neuen pyrazolbasierten Modellsysteme, [Cu<sup>I</sup>L<sub>hpz1</sub>(NCCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>PF<sub>6</sub> und [Cu<sup>I</sup>L<sub>hpz2</sub>(NCCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>PF<sub>6</sub>, sollte in Anlehnung an den Katalysezyklus des L<sub>py1</sub>-Systems ebenfalls ein katalytischer Mechanismus formuliert werden. Der vorgeschlagene Katalysezyklus für das L<sub>hpz1</sub>- und L<sub>hpz2</sub>-System über ein  $\mu$ - $\eta^2$ : $\eta^2$ -Peroxointermediat ist in der Abbildung 4.2.29 dargestellt.

Ausgehend von dem mononuklearen Katalysatorkomplex **1**<sup>hpz</sup> bildet sich durch Zugabe von 2,4-Di-*tert*-butylphenol und Triethylamin der Phenolato-Triethylamin-Komplex **2**<sup>hpz</sup>, in dem die Acetonitrilliganden durch je ein Phenolat und ein Triethylamin substituiert wurden. Dieser Kupfer(I)-Komplex reagiert mit molekularem Sauerstoff zu dem ternären Intermediat **3**<sup>hpz</sup>, das eine dinukleare Struktur aufweist. Das Intermediat **3**<sup>hpz</sup> liegt als  $\mu$ - $\eta^2$ : $\eta^2$ -Peroxointermediat vor, in dem das Substrat für die *ortho*-Hydroxylierung bereits vorkoordiniert ist. Mit der Bildung des *bis*( $\mu$ -hydroxo)-verbrückenden Catecholato-Addukts **4**<sup>hpz</sup> erfolgt die Hydroxylierung des asymmetrisch koordinierten Substrats. Die Bildung des Catecholato-Intermediates wurde mittels der stöchiometrischen Oxygenierung von 2,4-DTBP-H überprüft (vgl. Abschnitt 4.2.2.2)

Der strukturelle Nachweis des Catecholato-Intermediates ist für die Untersuchung katalytischer Modellsysteme von besonderem Interesse. In Studien von Casella *et al.*, Tuzek *et al.* sowie DFT-Studien von Solomon *et al.* wurden Ansätze zur Charakterisierung des Catecholato-Intermediates

verfolgt.<sup>[169,174,208,220]</sup> Eine definierte Aussage über die Struktur des Intermediates **4** konnte bis *dato* nicht erhalten werden.

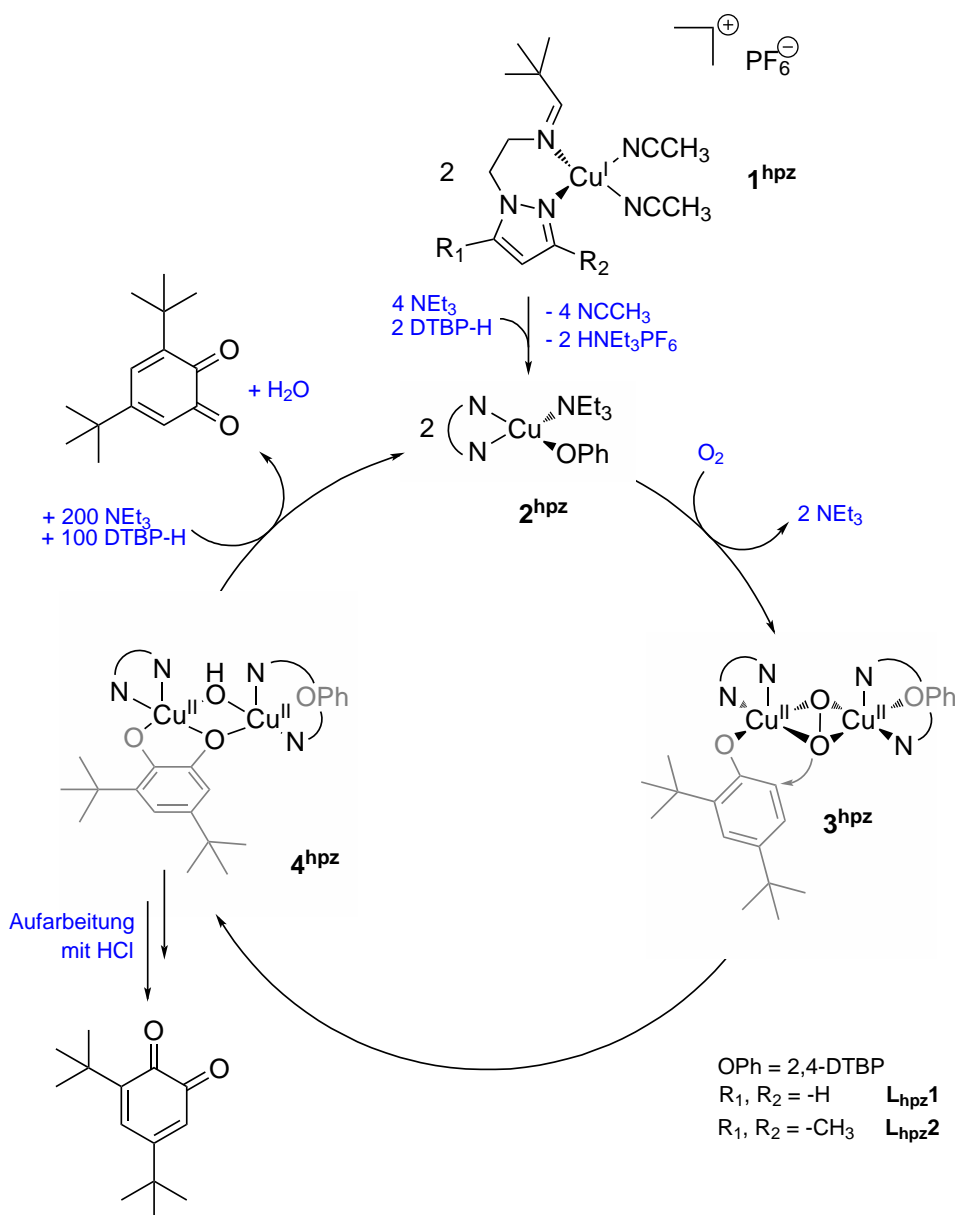


Abbildung 4.2.29. Vorgeschlagener Katalysezyklus für die  $\text{L}_{\text{hpzX}}$ -Systeme über ein  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxo-Intermediat.

Ausgehend von dem Intermediat **4<sup>hpz</sup>** erfolgt die Bildung des *ortho*-Chinons, welches sowohl UV/Vis-spektroskopisch als auch NMR-spektroskopisch detektiert werden kann. Infolge der Freisetzung des *ortho*-Chinons kommt es gleichzeitig zur Regenerierung des Kupfer(I)-Zustandes des Katalysatorkomplexes **2<sup>hpz</sup>**, sodass der Katalysezyklus erneut durchlaufen werden kann.

Der postulierte Mechanismus der *ortho*-Hydroxylierung und Zweielektronenoxidation zur Bildung des *ortho*-Chinons berücksichtigt einen katalytischen Verlauf, der über einen dinuklearen

Mechanismus erfolgt. Daher wird stets die Bildung des  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxointermediates als reaktives Kupfer-Sauerstoff-Intermediat untersucht. Die Detektion des  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxointermediates erfolgt in den meisten Studien bei kryogenen Temperaturen, um es UV/Vis-spektroskopisch nachweisen zu können. Die katalytischen Oxygenierungsreaktionen hingegen erfolgen stets bei Raumtemperatur. In diesem Zusammenhang ist die Zugabe von Substrat zu dem reaktiven  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxointermediat bei tiefen Temperaturen von großem Interesse, um somit die anschließende Bildung des *ortho*-Chinons über einen dinuklearen Mechanismus zu überprüfen.<sup>[165,220]</sup> Entsprechende Studien an den  $\text{L}_{\text{hpz}}\text{X}$ -Systemen wurden im Rahmen dieser Arbeit allerdings nicht durchgeführt, da für die  $\text{L}_{\text{hpz}}\text{X}$ -Systeme kein  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxointermediat UV/Vis-spektroskopisch nachgewiesen werden konnte. Eine beobachtbare Änderung des Spektrums infolge der Zugabe des Substrats wäre somit nicht möglich.

### 4.3 Fazit

Für die Darstellung neuer katalytischer Modellsysteme für die Tyrosinase-Reaktion wurden die mehrstufigen Synthesen der Kupfer(I)-Komplexe  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz}}\mathbf{1}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  und  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz}}\mathbf{2}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  entwickelt und die Modellsysteme umfangreich charakterisiert. Die Reaktion der Katalysatorkomplexe  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz}}\mathbf{1}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  und  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz}}\mathbf{2}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  mit molekularem Sauerstoff in Gegenwart verschiedener Monophenole als externe Substrate zeigt die Bildung der entsprechenden *ortho*-Chinone. Die Oxygenierungsprodukte wurden neben UV/Vis-spektroskopischer Studien mittels NMR-spektroskopischer Untersuchungen eingehend charakterisiert. Dabei wurde deutlich, dass die gewünschten *ortho*-Chinone jeweils gebildet wurden, jedoch weitere Nebenprodukte während der Oxygenierungsreaktion entstehen.

Ein Vergleich der drei verwendeten Substrate 2,4-DTBP-H, 3-TBP-H und P-H in den Oxygenierungsreaktionen des  $\text{L}_{\text{hpz}}\mathbf{1}$ -Systems zeigte, dass die größte Selektivität mit der Verwendung des 2,4-DTBP-H erzielt wurde. In diesem Zusammenhang wurde weiterhin deutlich, dass innerhalb der Reihe der verwendeten Monophenole mit dem Substrat 2,4-DTBP-H die beste katalytische Aktivität erreicht werden konnte (29 vs. 17 vs. 11).

Die katalytische Aktivität des  $\text{L}_{\text{hpz}}\mathbf{1}$ - und  $\text{L}_{\text{hpz}}\mathbf{2}$ -Systems unterscheidet sich dahingehend, dass das unsubstituierte  $\text{L}_{\text{hpz}}\mathbf{1}$ -System die höhere Aktivität aufweist. Die Methylsubstituenten des  $\text{L}_{\text{hpz}}\mathbf{2}$ -Systems weisen einen positiven induktiven Effekt (+I-Effekt) auf, wodurch die Elektronendichte des Pyrazolkerns erhöht wird. Infolge einer Erhöhung der Elektronendichte wäre die katalytische



Aktivität des Komplexes stärker begünstigt. Aufgrund des sterischen Anspruches der zwei Methylgruppen wird jedoch die Katalyse negativ beeinflusst, da die Koordination des Substrats an das  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-Peroxointermediat}$  (vgl. Intermediat **3<sup>hpz</sup>** Abbildung 4.2.29) gehindert wird.<sup>[172]</sup>

Da beide untersuchten pyrazolbasierten Systeme eine gute katalytische Aktivität aufweisen, war der Nachweis des Peroxointermediates für mechanistische Details von großem Interesse. Mittels durchgeführter Tieftemperaturoxygenierungen des **L<sub>hpz1</sub>**- und **L<sub>hpz2</sub>**-Systems konnte jedoch aufgrund der schnellen Reaktionsgeschwindigkeiten der Systeme keine reaktive Kupfer-Sauerstoff-Spezies nachgewiesen werden. Im Vergleich dazu konnte aber für das weniger reaktive **L<sub>py1</sub>**-System erstmals das charakteristische  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-Peroxointermediat}$  UV/Vis-spektroskopisch detektiert werden.

Ein Vergleich der Reaktivitäten der Modellsysteme **L<sub>bzm1</sub>**, **L<sub>py1</sub>**, **L<sub>hpz1</sub>**, **L<sub>hpz2</sub>** und **L<sub>imz1</sub>** unserer Gruppe zeigte, dass sich die Systeme hinsichtlich der TON und TOF unterscheiden. Einhergehend mit der Beschleunigung der Reaktionsgeschwindigkeit wird die TON positiv beeinflusst. Infolge der schnelleren Reaktionsgeschwindigkeit wird der katalytische Zyklus schneller durchlaufen, was in einer höheren Labilität der reaktiven Intermediate resultiert. Die katalytische Aktivität der mononuklearen Modellsysteme wird folglich durch zwei Hauptgründe beeinflusst. Sterisch anspruchsvolle Substituenten am Liganden hindern die Koordination des Substrats an die Kupfer-Sauerstoff-Spezies was mit einer Erhöhung der Stabilität des reaktiven Intermediates einhergeht. Weiterhin wird die Katalyse durch die elektronischen Eigenschaften des Katalysatorkomplexes beeinflusst. Am Beispiel des elektronenreichen Benzimidazolkerne des **L<sub>bzm1</sub>**-Systems wird dieses sehr deutlich (Tabelle 4.3.1).

Ein Vergleich der Reaktivitäten der mononuklearen Modellsysteme fasst die Eigenschaften der Katalysatorkomplexe zusammen und ist in der nachfolgenden Tabelle 4.3.1 dargestellt.<sup>[158,172,213]</sup>

**Tabelle 4.3.1.** Vergleich der TON und TOF der mononuklearen Modellsysteme aus dem Arbeitskreis Tucek.<sup>[158,172,213]</sup>

System	<b>L<sub>imz1</sub></b>	<b>L<sub>py1</sub></b>	<b>L<sub>hpz2</sub></b>	<b>L<sub>hpz1</sub></b>	<b>L<sub>bzm1</sub></b>
<b>TON</b>	16	21	23	29	31
<b>TOF@15 min</b>	0.38	0.41	0.62	0.85	0.84

Die Tabelle 4.3.1 zeigt, dass das biomimetischste System (**L<sub>imz1</sub>**, vgl. Abbildung 4.1.9) die geringste katalytische Aktivität im Vergleich zu den pyridin-, pyrazol- und benzimidazolbasierten

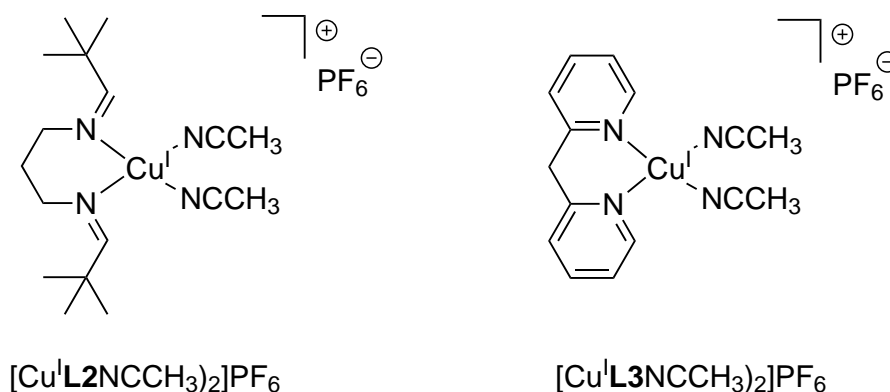
Modellsystemen aufweist. Interessanterweise konnte für das **L<sub>imz1</sub>**-System jedoch kein Peroxointermediat nachgewiesen werden.<sup>[213]</sup> Ein direkter Zusammenhang zwischen der Reaktivität der Komplexe und der Stabilität des  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxointermediates ist somit nicht eindeutig formulierbar.

Mit der Synthese der Katalysatorkomplexe  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz1}}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  und  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz2}}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  konnten zwei neue Modellsysteme für die katalytische Oxygenierung externer Substrate entwickelt und charakterisiert werden. Im Hinblick auf die katalytische Aktivität zeigte sich, dass beide Systeme sehr gut für die katalytische Bildung des *ortho*-Chinons 3,5-DTBQ geeignet sind. Das **L<sub>hpz1</sub>**- und **L<sub>hpz2</sub>**-System erweitern somit die Reihe mononuklearer, katalytischer Modellsysteme der Tyrosinase-Aktivität. Die Charakterisierung der neuen Modellsysteme hat Einblicke in die Reaktivität des natürlichen Systems geliefert und somit zu einem weiteren, besseren Verständnis der Enzym-Reaktivität beigetragen.

## 4.4 Die Ergebnisse der symmetrischen BPM-Modellsysteme

### 4.4.1 Einleitung

Wie das vorherige Kapitel der katalytischen Modellsysteme  $\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz}}\mathbf{1}$  und  $\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz}}\mathbf{2}$  zeigte, basieren die ursprünglichen mononuklearen Modellsysteme unserer Arbeitsgruppe stets auf bidentaten Liganden, aufgebaut aus einem Heterozyklus und einer *tert*-butyl-terminierten Iminfunktion (vgl. Abbildung 4.1.9). Hinsichtlich der *ortho*-Hydroxylierung externer Substrate galt die Kombination aus einem Heterozyklus und der Iminfunktion als essentiell für eine katalytische Aktivität des Kupfer(I)-Komplexes. In früheren Studien von M. Rolff wurden in diesem Zusammenhang symmetrische Modellsysteme auf Basis zweier Pyridineinheiten (**L3**, Dipyridylmethan) sowie auf Basis zweier Iminfunktionen (**L2**, 1,3-Di(*tert*-butylimino)propan) synthetisiert und auf ihre katalytische Aktivität bezüglich der Umwandlung von 2,4-DTBP-H zu 3,5-DTBQ untersucht (Abbildung 4.4.1).<sup>[169]</sup>

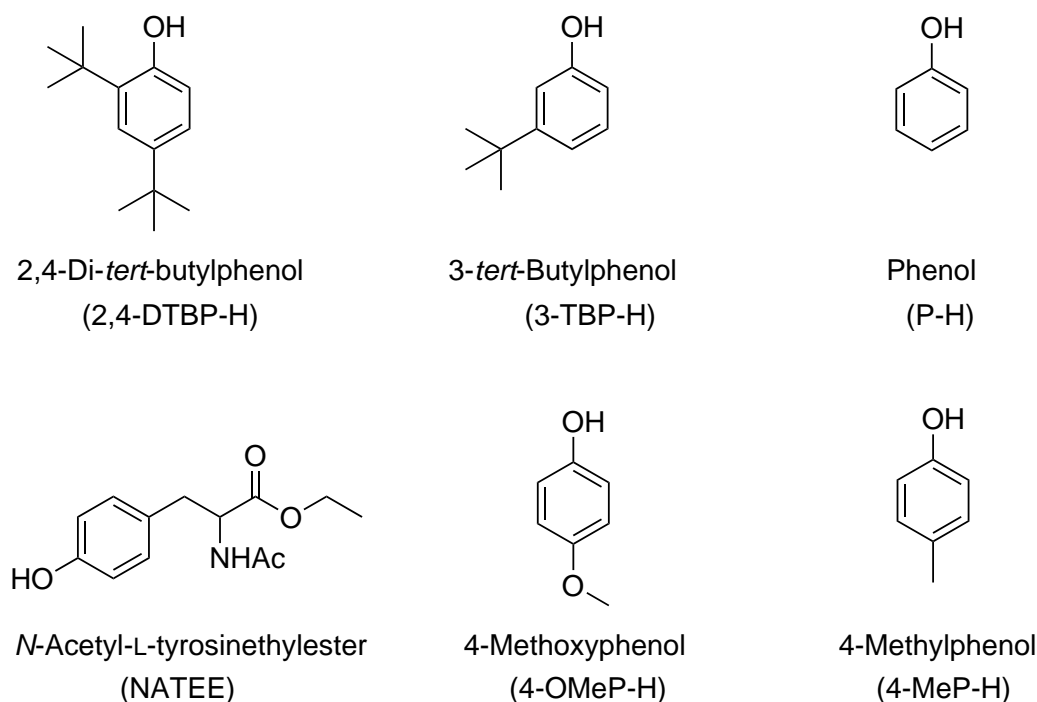


**Abbildung 4.4.1.** Symmetrische Modellsysteme  $[\text{Cu}^{\text{I}}\mathbf{L2}(\text{NCCH}_3)]\text{PF}_6$  und  $[\text{Cu}^{\text{I}}\mathbf{L3}(\text{NCCH}_3)]\text{PF}_6$ , die als Modellsysteme der Tyrosinase-Aktivität hinsichtlich der Umwandlung von 2,4-DTBP-H untersucht wurden.<sup>[169]</sup>

Beide symmetrischen Modellsysteme zeigten keine katalytische Aktivität gegenüber dem externen Substrat 2,4-DTBP-H.

Die Studien der  $\text{L}_{\text{hpz}}\mathbf{X}$ -Systeme zeigten, dass die Pyrazoleinheit als Heterozyklus eine stärkere Effizienz der Katalyse induziert als das Pyridingrundgerüst. Weiterhin wurde ersichtlich, dass die katalytische Aktivität durch die Methylsubstituenten am Pyrazolkern beeinflusst wird. Um einen detaillierteren Einblick in die elektronischen und strukturellen Einflüsse des Ligandenrückgrats auf die katalytische Aktivität zu erhalten, wurden im Rahmen dieser Arbeit symmetrische Modellsysteme auf Basis verschieden substituierter Bis(pyrazolyl)methan-Liganden entwickelt und im Hinblick auf ihre Eigenschaften als Katalysatorkomplexe untersucht.

Darüber hinaus sollte mit den symmetrischen Modellsystemen eine Reihe verschieden substituierter Monophenole auf ihre Funktion als externe Substrate untersucht werden. Als Monophenole wurden dabei das bekannte 2,4-Di-*tert*-butylphenol (2,4-DTBP-H), 3-*tert*-Butylphenol (3-TBP-H), 4-Methylphenol (4-MeP-H), 4-Methoxyphenol (4-OMeP-H), Phenol (P-H) sowie das Tyrosinderivat *N*-Acetyl-L-tyrosinethylester (NATEE) als externe Substrate in katalytischen Oxygenierungsreaktionen eingesetzt (Abbildung 4.4.2). Die sechs verwendeten Monophenole wurden entsprechend ihrer unterschiedlichen Substitution und den damit verbundenen elektronischen und sterischen Eigenschaften ausgewählt. Einige der untersuchten Monophenole wurden bereits in den katalytischen Studien der  $L_{hpz}X$ -Systeme bzw. in Studien von Herres-Pawlis *et al.* als Substrate eingesetzt und ihr Verhalten hinsichtlich der Chinonbildung untersucht.<sup>[170,172,176,177]</sup>

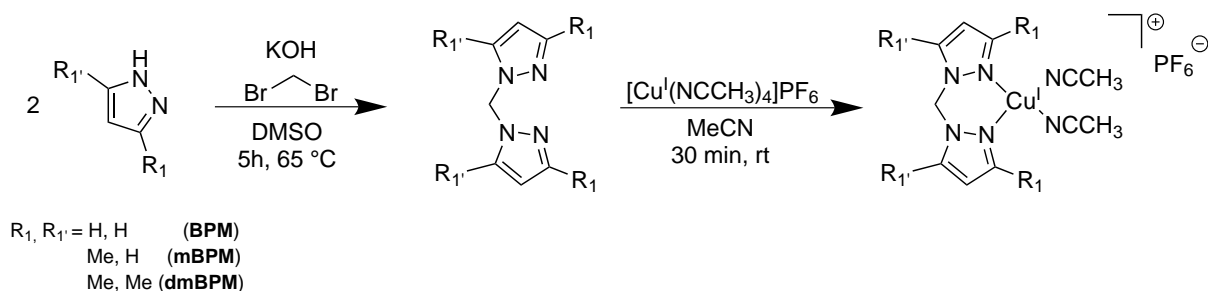


**Abbildung 4.4.2.** Eine Übersicht der sechs verschiedenen Monophenole, die als Substrate in den katalytischen Oxygenierungsreaktionen untersucht wurden.

Der Fokus bei der Variation des Substrats lag auf der Untersuchung des Einflusses der verschiedenen Substituenten auf die katalytische Aktivität. Die Ergebnisse der Studien an den **BPM**-Systemen wurden 2015 in *Journal of Coordination Chemistry* publiziert und werden in diesem Kapitel vorgestellt.<sup>[175]</sup>

#### 4.4.2 Synthesestrategien zur Darstellung der BPM-Systeme

Die Synthesen der symmetrischen Bis(pyrazolyl)methan-Liganden 1,1'-Methylenbis-1*H*-pyrazol (**BPM**), 1,1'-Methylenbis(3-methyl-1*H*-pyrazol) (**mBPM**) und 1,1'-Methylenbis(3,5-di-methyl-1*H*-pyrazol) (**dmBPM**) erfolgten nach literaturbekannter Vorschrift von Khlebnikov *et al.*<sup>[221]</sup> In einer einstufigen Syntheseroute wurden die entsprechenden 1*H*-Pyrazolbausteine (1*H*-Pyrazol, 3-Methyl-1*H*-pyrazol bzw. 3,5-Dimethyl-1*H*-pyrazol) in Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und im stark basischen Milieu am Stickstoffatom des Rings deprotoniert. In einer nukleophilen Substitutionsreaktion reagierte anschließend Dibrommethan mit dem deprotonierten Pyrazolkern unter Freisetzung von Bromwasserstoff (HBr) zu dem symmetrischen Ligandengerüst (Abbildung 4.4.3).



**Abbildung 4.4.3.** Synthesestrategie zur Darstellung der Liganden **BPM**, **mBPM** und **dmBPM** und der entsprechenden mononuklearen Kupfer(I)-Komplexe.

Die symmetrischen, bidentaten Liganden **BPM**, **mBPM** und **dmBPM** wurden anschließend unter Schutzgasatmosphäre mit dem Kupfer(I)-Präkursor Tetrakis(acetonitril)-kupfer(I)hexafluorophosphat in Acetonitril zu den Modellsystemen  $\text{Cu}^{\text{I}}\text{BPM}$ ,  $\text{Cu}^{\text{I}}\text{mBPM}$  und  $\text{Cu}^{\text{I}}\text{dmBPM}$  umgesetzt. Ein erster Syntheseansatz der Kupfer(I)-Komplexe  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{BPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  und  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{dmBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  war Bestandteil der Bachelorarbeit von R. Schneider, deren Anfertigung im Rahmen dieser Promotion betreut wurde.

Die Liganden **BPM**, **mBPM** und **dmBPM** konnten in sehr guter Reinheit als kristalline Feststoffe erhalten werden. Die entsprechenden Kupfer(I)-Komplexe wurden ebenfalls in sehr guter Reinheit als farblose Feststoffe isoliert. Die Synthesen der Liganden und Komplexe werden in dem Abschnitt 8.3 beschrieben.

### 4.4.3 UV/Vis-spektroskopische Studien der BPM-Systeme

#### 4.4.3.1 Katalytische Oxygenierung von 2,4-Di-*tert*-butylphenol

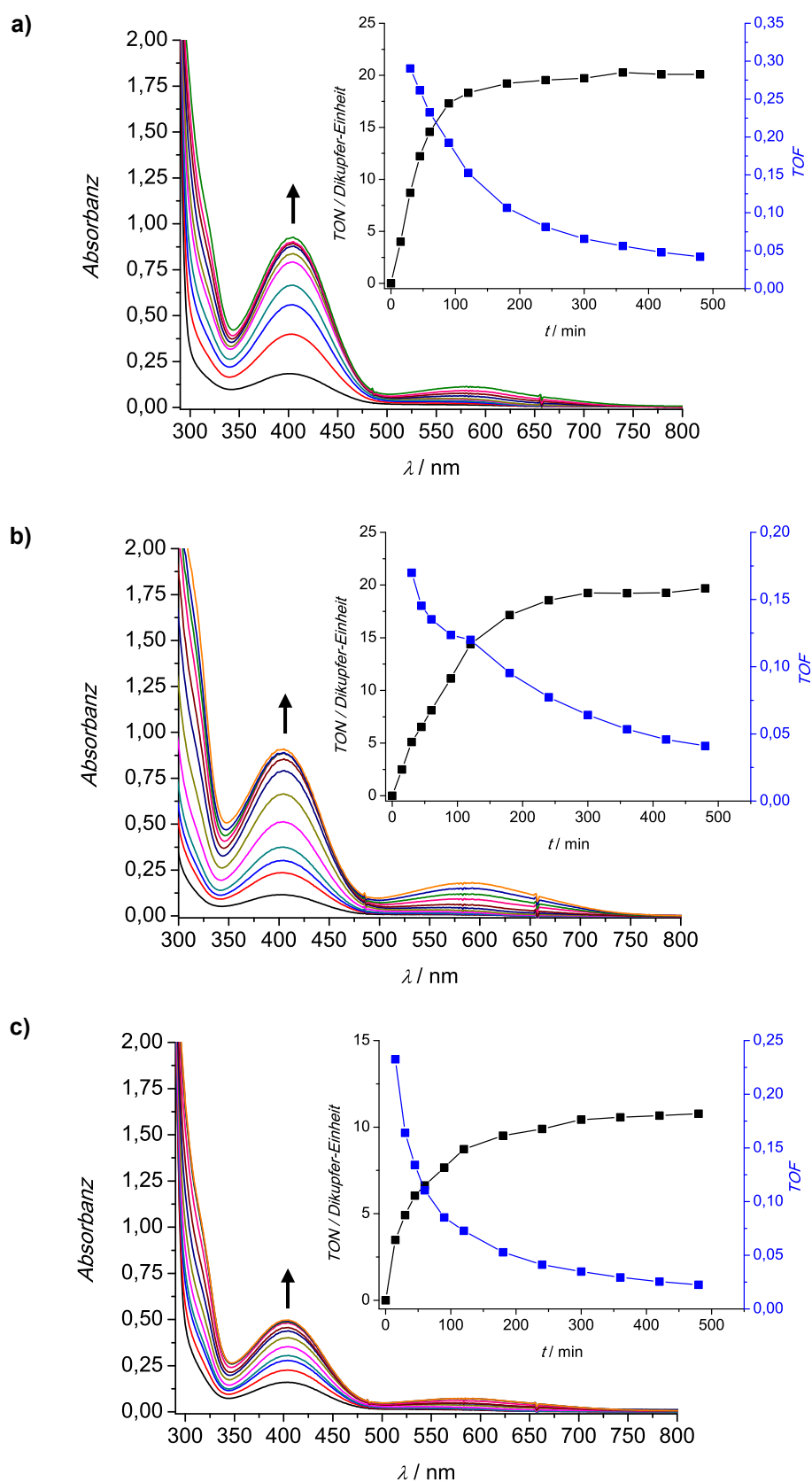
Zur Untersuchung der katalytischen Aktivität der symmetrischen Modellsysteme wurde in ersten UV/Vis-spektroskopischen Studien das häufig verwendete Monophenol 2,4-Di-*tert*-butylphenol als Substrat eingesetzt. Die in Kapitel 4.2.2.1 vorgestellte Durchführung katalytischer Oxygenierungsreaktionen wurde ebenfalls für die **BPM**-basierten Kupfer(I)-Komplexe angewendet. In diesem Zusammenhang erfolgte jeweils die Präparation einer 500  $\mu\text{M}$  Komplexlösung, die mit 50 Äquivalenten 2,4-DTBP-H und 100 Äquivalenten Triethylamin versetzt wurde. Die Oxygenierung der Lösung erfolgte bei Raumtemperatur durch Einleiten von molekularem Sauerstoff für mehrere Stunden. Die Einwaagen der Oxygenierungsreaktionen unter Verwendung der Kupfer(I)-Komplexe  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{BPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$ ,  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{mBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  und  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{dmBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  sind in der Tabelle 4.4.1 zusammengefasst.

**Tabelle 4.4.1.** Einwaagen für die Oxygenierungsreaktionen der **BPM**-Systeme mit 2,4-DTBP-H.

500 $\mu\text{M}$ / 25 mL DCM	$[\text{Cu}^{\text{I}}\text{BPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$	$[\text{Cu}^{\text{I}}\text{mBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$	$[\text{Cu}^{\text{I}}\text{dmBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$
<b>Katalysator</b>	5.48 mg (12.5 $\mu\text{mol}$ )	5.83 mg (12.5 $\mu\text{mol}$ )	6.19 mg (12.5 $\mu\text{mol}$ )
<b>NEt<sub>3</sub></b>	100 eq. 173 $\mu\text{L}$ (1.25 mmol)	173 $\mu\text{L}$ (1.25 mmol)	173 $\mu\text{L}$ (1.25 mmol)
<b>2,4-DTBP-H</b>	50 eq. 129 mg (625 $\mu\text{mol}$ )	129 mg (625 $\mu\text{mol}$ )	129 mg (625 $\mu\text{mol}$ )

Die präparierten blassgelben Lösungen wurden für mehrere Stunden mit molekularem Sauerstoff versetzt und die Reaktion wurde mittels UV/Vis-Spektroskopie verfolgt. Dazu erfolgte in regelmäßigen Abständen die Messung eines Absorptionsspektrums. Innerhalb der ersten Stunde erfolgte die Messung viertelstündlich; während der zweiten Stunde wurden die Spektren in Abständen von 30 Minuten detektiert. Mit Beginn der dritten Stunde Oxygenierungszeit erfolgten die Messungen stündlich, bis der Sättigungsbereich der katalytischen Chinonbildung erreicht war.

Die erhaltenen UV/Vis-Spektren sowie eine Auftragung der TON und TOF der katalytischen Oxygenierung der Modellsysteme  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{BPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$ ,  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{mBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  und  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{dmBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  in Gegenwart von 2,4-Di-*tert*-butylphenol und Triethylamin für acht Stunden sind in der nachfolgenden Abbildung 4.4.4 dargestellt.



**Abbildung 4.4.4.** UV/Vis-Spektren der Oxygenierung einer 500 μM Lösung des Katalysatorkomplexes a) [Cu<sup>I</sup>BPM(NCCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub>, b) [Cu<sup>I</sup>mBPM(NCCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> und c) [Cu<sup>I</sup>dmBPM(NCCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> in Gegenwart von 2,4-DTBP-H und NEt<sub>3</sub> für 8 h; *l* = 1 mm. Auftragung der TON (schwarz) und TOF (blau) als Funktion der Zeit.

Die gemessenen UV/Vis-Spektren weisen eine identische Struktur auf, unabhängig des verwendeten Katalysator-Komplexes. Die katalytische Bildung des *ortho*-Chinons 3,5-DTBQ wird durch die entstehende charakteristische Absorptionsbande bei  $\sim 407$  nm deutlich. Die gemessenen Spektren zeigen, dass alle drei verwendeten Kupfer(I)-Komplexe die Bildung des *ortho*-Chinons induzieren. Dieses Resultat steht in direktem Kontrast zu den Ergebnissen der symmetrischen **L2**- und **L3**-Systeme.<sup>[169]</sup>

Ein Vergleich der berechneten TONs und TOFs zeigt, dass innerhalb der ersten 90 Minuten die Chinonbildung sehr schnell erfolgt, bis sie in einem exponentiellen Verlauf den Sättigungsbereich erreicht (Abbildung 4.4.4). Für alle Systeme ist die Reaktionsgeschwindigkeit innerhalb der ersten 90 Minuten sehr schnell, nimmt anschließend kontinuierlich ab, bis sie zum Ende der Katalyse nahezu den Wert Null erreicht. In sehr guter Übereinstimmung mit den Resultaten der **L<sub>hpz</sub>X**-Systeme wird deutlich, dass das unsubstituierte **BPM**-System die höchste katalytische Aktivität innerhalb der Reihe der hier untersuchten Bis(pyrazolyl)methan-basierten Modellsysteme aufweist (TON = 21).<sup>[172]</sup> Im Vergleich dazu zeigt das zweifach substituierte **dmBPM**-System innerhalb der symmetrischen Systeme die geringste katalytische Aktivität, gemessen an der finalen TON von 11 nach acht Stunden. Die Aktivität des einfach substituierten **mBPM**-Systems reiht sich zwischen dem **BPM**- und **dmBPM**-System ein, liegt mit einer TON von 19 der Aktivität des **BPM**-Systems jedoch näher.

Verglichen mit den zuvor untersuchten symmetrischen Systemen auf Basis der Liganden **L2** und **L3** wird deutlich, dass sich symmetrische, reaktivere Pyrazol-Modellsysteme als Katalysatorkomplexe für die Umwandlung des 2,4-DTBP-H eignen. Im Hinblick auf die Einflüsse der Methylsubstituenten am Pyrazolkern zeigt dieses Ergebnis sehr deutlich, dass die katalytische Aktivität der Katalysatorkomplexe abhängig ist von dem sterischen Anspruch des Ligandenrückgrats. Während zwei Methylgruppen am Pyrazolring nahezu in einer Halbierung der katalytischen Aktivität resultieren, bewirkt ein Substituent nur eine geringe Reduzierung der Effizienz. Ein Vergleich der Reaktivitäten der **BPM**-Systeme bezogen auf die katalytische Oxygenierung von 2,4-DTBP-H ist in der Tabelle 4.4.2 zusammengefasst.

**Tabelle 4.4.2.** Vergleich der berechneten TON und TOF hinsichtlich der Bildung von 3,5-DTBQ für die untersuchten **BPM**-Systeme.

Substrat: 2,4-DTBP-H	TON (8 h)	TOF@15 min s <sup>-1</sup>
<b>BPM</b> -System	21	0.27
<b>mBPM</b> -System	19	0.24
<b>dmBPM</b> -System	11	0.22



Aufgrund des sterischen Anspruchs des **dmBPM**-Systems wird, verglichen mit dem **L<sub>hpz2</sub>**-System, die Koordination des Substrats an das reaktive Peroxointermediat offenbar erschwert. In diesem Zusammenhang sollte das  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxointermediat stabiler und somit UV/Vis-spektroskopisch leichter zugänglich sein. Entsprechende UV/Vis-spektroskopische Studien wurden an den **BPM**-Systemen durchgeführt und die Ergebnisse werden in Abschnitt 4.4.3.8 dieses Kapitels vorgestellt.

#### 4.4.3.2 Stöchiometrische Oxygenierung von 2,4-Na-di-*tert*-butylphenolat

In dem Kapitel 4.2.2.2 der **L<sub>hpzX</sub>**-Modellsysteme wurde bereits das Prozedere der stöchiometrischen Oxygenierung von 2,4-Na-di-*tert*-butylphenolat vorgestellt, mittels der ein erster Einblick in den mechanistischen Verlauf der katalytischen Oxygenierung erhalten wird. Im Fokus der stöchiometrischen Oxygenierung der **BPM**-Systeme steht dabei der UV/Vis-spektroskopische Nachweis der Intermediate **2<sup>BPM</sup>** und **4<sup>BPM</sup>** des mechanistischen Zyklus (vgl. Abbildung 4.2.29). In diesem Zusammenhang wurde die stöchiometrische Oxygenierung des Natriumsalzes Na-2,4-DTBP gemäß dem Protokoll in Tabelle 4.2.3 exemplarisch für das reaktivste **BPM**-System [Cu<sup>I</sup>**BPM**(NCCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]**PF<sub>6</sub>** durchgeführt.

Unter Sauerstoffausschluss wurde eine 500  $\mu\text{M}$  Lösung des Komplexes [Cu<sup>I</sup>**BPM**(NCCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]**PF<sub>6</sub>** in Dichlormethan präpariert (12.5  $\mu\text{mol}$  / 25 mL) und wurde zur Generierung des Intermediates **2<sup>BPM</sup>** mit stöchiometrischen Mengen des Phenolats (12.5  $\mu\text{mol}$  Na-2,4-DTBP) und der Base (12.5  $\mu\text{mol}$  Triethylamin) versetzt. Anschließend erfolgte die Messung eines Absorptionsspektrums der Verbindung **2<sup>BPM</sup>** (schwarze Kurve in Abbildung 4.4.5). Im Folgenden wurde die blassgelbe Lösung für 30 Minuten mit O<sub>2</sub> versetzt und erneut ein Absorptionsspektrum detektiert (Abbildung 4.4.5, rote Kurve). Ein Vergleich des schwarzen und roten Absorptionsspektrums zeigt deutlich, dass es infolge der Reaktion mit molekularem Sauerstoff im Bereich um 380 nm zur Ausbildung einer Schulter und einer Verschiebung des UV/Vis-Spektrums über den gesamten Wellenlängenbereich kommt, was durch die Bildung des asymmetrisch verbrückten  $\mu$ -Catecholato- $\mu$ -hydroxo-Komplex (Intermediat **4<sup>BPM</sup>**) hervorgerufen wird. Zur Entfernung des molekularen Sauerstoffs wurde die oxygenierte grüne Lösung anschließend für eine Stunde mit Stickstoff gespült, wobei eine Farbänderung der Lösung von grün zu gelb zu beobachten war. Die nachfolgende Zugabe von Substrat und Base unter katalytischen Bedingungen (100 eq. 2,4-DTBP-H und 200 eq. NEt<sub>3</sub>) zu dem dinuklearen Intermediat **4<sup>BPM</sup>** stellt den Start für eine anschließende katalytische Oxygenierungsreaktion dar. Nach Einleiten von

molekularem Sauerstoff für fünf Minuten erfolgte erneut die Messung eines UV/Vis-Spektrums. Dieses Spektrum, in Abbildung 4.4.5 durch die blaue Kurve dargestellt, zeigt schwach die Ausbildung der charakteristischen Absorptionsbande des gebildeten 3,5-DTBQ. Somit wurde für weitere 30 Minuten oxygeniert und erneut ein UV/Vis-Spektrum detektiert. Dieses zeigt sehr deutlich die charakteristische Absorptionsbande des 3,5-DTBQ bei  $\sim 407$  nm (Abbildung 4.4.5, grünes Spektrum). Die TON lässt sich zu 8 bestimmen, was sehr gut mit dem Wert der TON der zuvor durchgeführten katalytischen Oxygenierung nach 30 Minuten übereinstimmt (vgl. Abbildung 4.4.4 a))

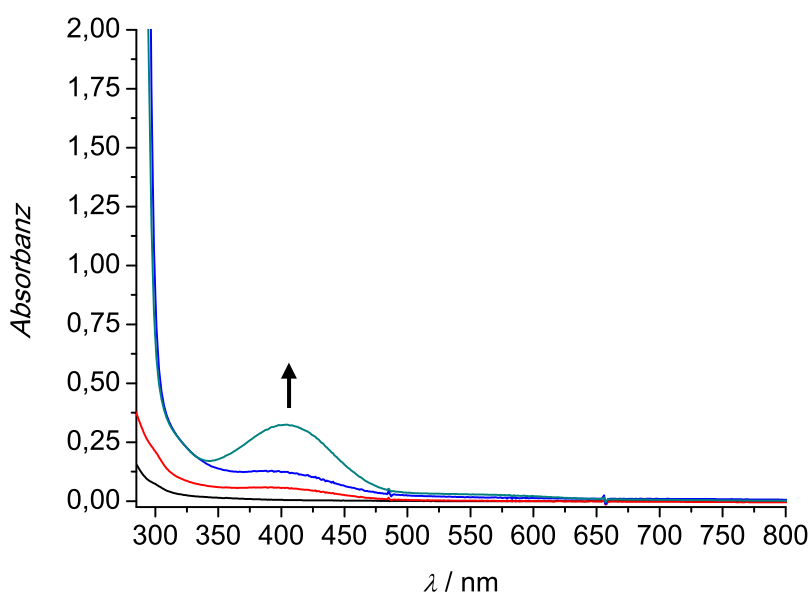


Abbildung 4.4.5. UV/Vis-Spektren der stöchiometrischen Oxygenierung von  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{BPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  in Gegenwart von 2,4-DTBP-H in Dichlormethan;  $l = 1$  cm.

Die für das **BPM**-System erhaltenen Ergebnisse der stöchiometrischen Oxygenierungen zeigen, dass sich ausgehend von dem Kupfer(I)-Komplex  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{BPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  zunächst *in situ* das Intermediat  $2^{\text{BPM}}$  bildet, welches sich anschließend durch Einleiten von  $\text{O}_2$  in das asymmetrisch verbrückte  $\mu$ -Catecholato- $\mu$ -hydroxo-Intermediat  $4^{\text{BPM}}$  überführen lässt. Ausgehend von dem dinuklearen Intermediat  $4^{\text{BPM}}$  kann die katalytische Bildung des 3,5-DTBQ beobachtet werden. Die gemessenen Absorptionsspektren sind in guter Übereinstimmung mit denen des  $\text{L}_{\text{py}}\mathbf{1}$ -Systems sowie mit denen der  $\text{L}_{\text{hpz}}\mathbf{X}$ -Systeme. Allerdings fällt bei einem Vergleich der Spektren auf, dass die Schulter des  $4^{\text{BPM}}$  nicht so intensiv auftritt. Hinsichtlich des mechanistischen Zyklus der **BPM**-Systeme deuten die Ergebnisse der stöchiometrischen Oxygenierung einen vergleichbaren Mechanismus an.<sup>[169,171,172]</sup> Auf die mechanistischen Details der **BPM**-Systeme, insbesondere im Hinblick auf das reaktive Kupfer-Sauerstoff-Intermediat, wird im weiteren Verlauf dieses Kapitels eingegangen.

#### 4.4.3.3 Katalytische Oxygenierung von 3-*tert*-Butylphenol

Die Oxygenierung der **BPM**-Systeme in Gegenwart des häufig verwendeten 2,4-DTBP-H lieferte hinsichtlich der TON und TOF gute katalytische Ergebnisse. Wie bereits im Kapitel der **L<sub>hpz</sub>X**-Systeme sollte mit der Verwendung eines weniger sterisch anspruchsvollen Substrats der Einfluss der Substituenten auf die katalytische Aktivität untersucht werden. In diesem Zusammenhang wurde das Monophenol 3-*tert*-Butylphenol ebenfalls als Substrat in den katalytischen Oxygenierungen der Modellsysteme  $[\text{Cu}^{\text{I}}\mathbf{BPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$ ,  $[\text{Cu}^{\text{I}}\mathbf{mBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  und  $[\text{Cu}^{\text{I}}\mathbf{dmBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  verwendet.<sup>[175]</sup>

Entsprechend der üblichen Durchführung einer katalytischen Oxygenierung (vgl. Abschnitt 4.4.3.1) wurde eine 500  $\mu\text{M}$  Oxygenierungslösung des entsprechenden Katalysatorkomplexes präpariert und mit katalytischen Bedingungen bezüglich der Substrat- und Base-Äquivalente versetzt. Die Einwaagen sind in der nachstehenden Tabelle 4.4.3 aufgeführt.

**Tabelle 4.4.3.** Einwaagen für die Oxygenierungsreaktion der **BPM**-Systeme mit 3-TBP-H.

500 $\mu\text{M}$ / 25 mL DCM	$[\text{Cu}^{\text{I}}\mathbf{BPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$	$[\text{Cu}^{\text{I}}\mathbf{mBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$	$[\text{Cu}^{\text{I}}\mathbf{dmBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$
<b>Katalysator</b>	5.48 mg (12.5 $\mu\text{mol}$ )	5.83 mg (12.5 $\mu\text{mol}$ )	6.19 mg (12.5 $\mu\text{mol}$ )
<b>NEt<sub>3</sub></b>	100 eq. 173 $\mu\text{L}$ (1.25 mmol)	173 $\mu\text{L}$ (1.25 mmol)	173 $\mu\text{L}$ (1.25 mmol)
<b>3-TBP-H</b>	50 eq. 93.9 mg (625 $\mu\text{mol}$ )	93.9 mg (625 $\mu\text{mol}$ )	93.9 mg (625 $\mu\text{mol}$ )

Nach der Präparation der Lösungen entsprechend der obigen Einwaagen erfolgte die Oxygenierung mittels Einleiten von  $\text{O}_2$ . Die Reaktionslösungen wurden über einen Zeitraum von acht Stunden bei Raumtemperatur oxygeniert. Infolge des Einleitens von molekularem Sauerstoff war eine Veränderung der Farbe der Lösungen von goldgelb zu braun zu beobachten. Währenddessen wurde zur Verfolgung der Oxygenierungsreaktion, im Hinblick auf die Bildung des entsprechenden *ortho*-Chinons 4-TBQ, in regelmäßigen Abständen ein UV/Vis-Spektrum gemessen. Die Messung der Absorptionsspektren erfolgte für alle drei Systeme nach 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 und 480 Minuten. Eine Zusammenstellung der erhaltenen Absorptionsspektren sowie eine Auftragung der TON und TOF ist in der nachfolgenden Abbildung 4.4.6 dargestellt.

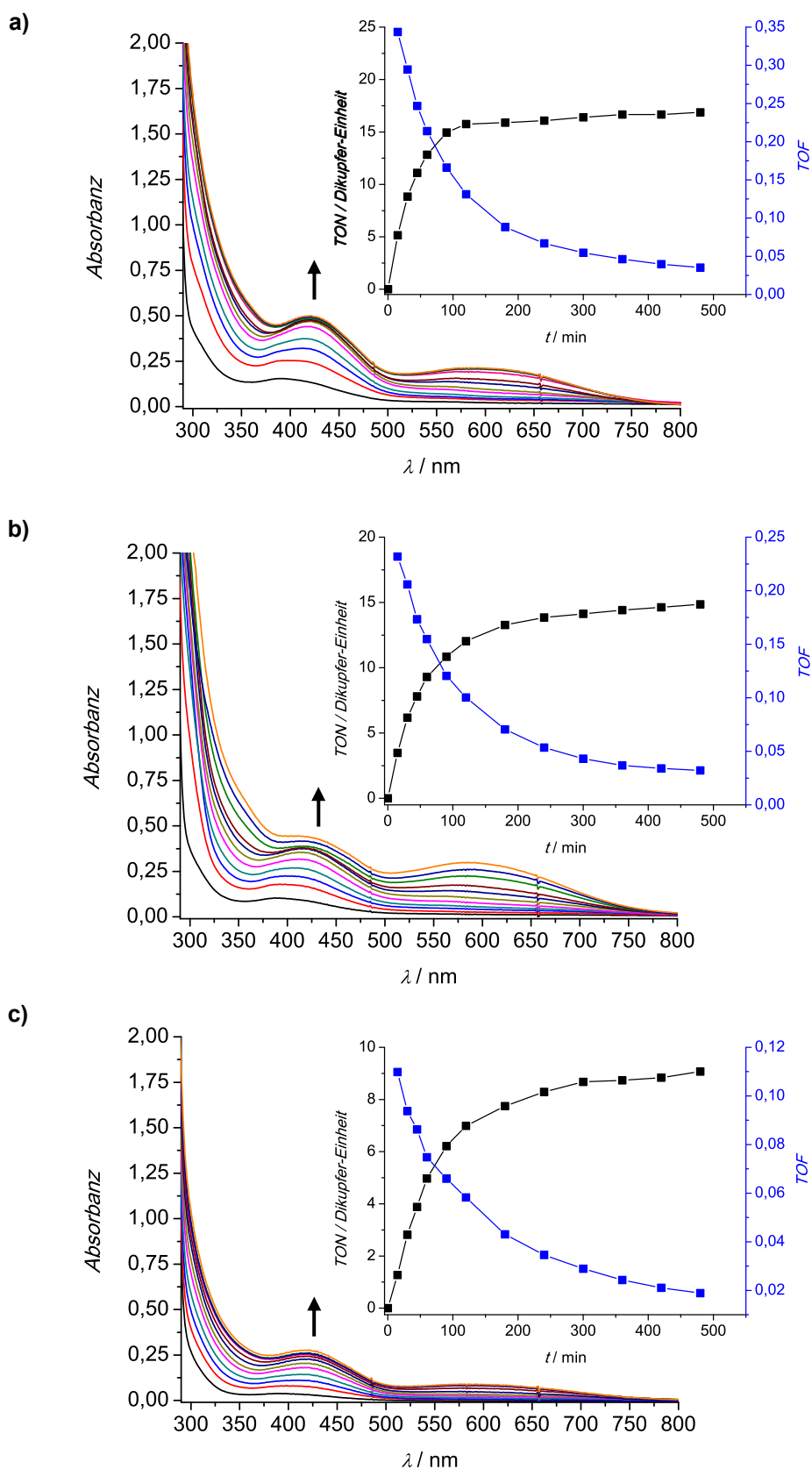


Abbildung 4.4.6. UV/Vis-Spektren der Oxygenierung einer 500 μM Lösung des Katalysatorkomplexes a)  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{BPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$ , b)  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{mBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  und c)  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{dmBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  in Gegenwart von 3-TBP-H und  $\text{NEt}_3$  für 8 h;  $l = 1$  mm. Auftragung der TON (schwarz) und TOF (blau) als Funktion der Zeit.

Die gemessenen UV/Vis-Spektren in Abbildung 4.4.6 zeigen für alle drei verwendeten Katalysatorkomplexe bei  $\sim 402$  nm ( $\epsilon = 1150 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) die steigenden Absorptionsbanden des entstehenden *ortho*-Chinons 4-TBQ sowie eines Kupplungsproduktes.<sup>[213]</sup> Hinsichtlich der Struktur der Absorptionsbande sind sehr große Ähnlichkeiten mit denen der Oxygenierung des **L<sub>hpz</sub>1**-Systems in Gegenwart von 3-TBP-H (Abbildung 4.2.9) zu verzeichnen, sodass von einer gleichen Produktbildung ausgegangen wird.

Die durchgeführten Oxygenierungen in Gegenwart des Substrats 3-TBP-H zeigen erneut, dass das unsubstituierte **BPM**-System die höchste katalytische Aktivität innerhalb der Reihe der symmetrischen Modellsysteme aufweist. Während sich das **BPM**- und **mBPM**-System in der finalen TON (17 und 15) nicht merklich unterscheiden, ist die TON des **dmBPM**-Systems mit 9 wesentlich geringer. Dieses Ergebnis macht wiederum den Einfluss der zweifachen Substitution am Pyrazolkern auf die katalytische Aktivität deutlich. Die katalytische Aktivität des 3,5-dimethylsubstituierten **dmBPM**-Systems ist nur halb so groß wie die des unsubstituierten **BPM**-Systems. Die Auftragungen der TON und TOF zeigen weiterhin, dass die Bildung des Oxygenierungsproduktes innerhalb der ersten halben Stunde schnell erfolgt und nach ungefähr drei Stunden bereits der Sättigungsbereich erreicht ist (Abbildung 4.4.6). Für alle drei untersuchten Systeme ist bei der katalytischen Bildung des 4-*tert*-Butyl-*ortho*-chinons ein exponentieller Verlauf zu beobachten.

Hinsichtlich der elektronischen Eigenschaften des 3-TBP-H wird deutlich, dass das Fehlen der *tert*-Butyl-Substituenten in *ortho*- und *para*-Position nicht zu einer katalytischen Inaktivität des Monophenols führt. Im Vergleich zu dem 2,4-DTBP-H ist das *meta*-substituierte 3-TBP-H etwas weniger aktiviert, eignet sich aber als Substrat für die katalytische Oxygenierung entsprechender Modellsysteme.<sup>[175]</sup> Der +I-Effekt des *tert*-butyl-Substituenten begünstigt die katalytische Aktivität.

Ein Vergleich der Ergebnisse der drei untersuchten Systeme ist in der Tabelle 4.4.4 zusammengefasst.

**Tabelle 4.4.4.** Vergleich der berechneten TON und TOF hinsichtlich der Bildung von 4-TBQ für die untersuchten **BPM**-Systeme.

Substrat: 3-TBP-H	TON (8 h)	TOF@15 min s <sup>-1</sup>
<b>BPM</b> -System	17	0.34
<b>mBPM</b> -System	15	0.27
<b>dmBPM</b> -System	9	0.24

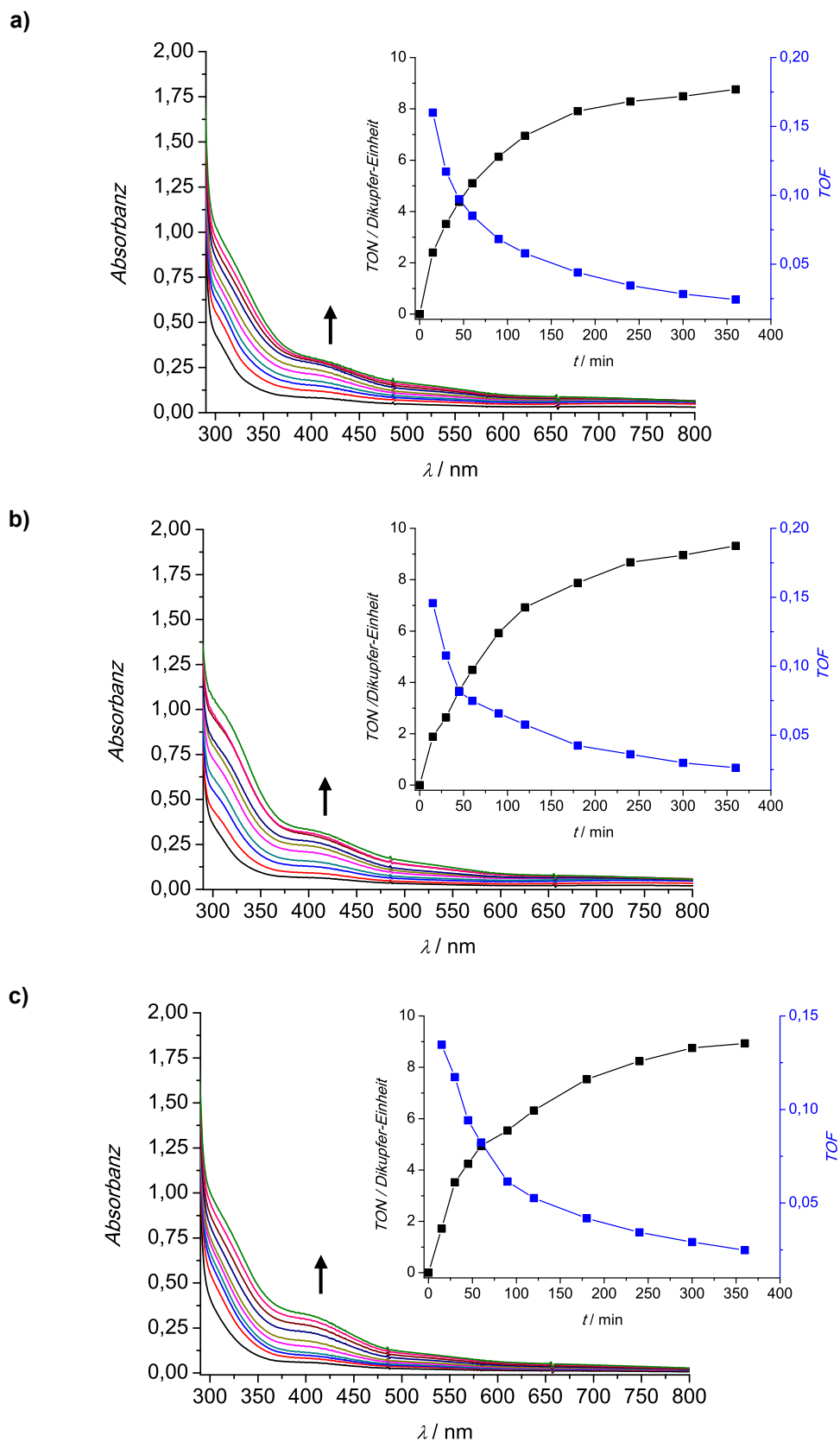
#### 4.4.3.4 Katalytische Oxygenierung von Phenol

Im direkten Gegensatz zu den *tert*-butyl-substituierten Monophenolen 2,4-DTBP-H und 3-TBP-H wurde in weiteren Oxygenierungsreaktionen unsubstituiertes Phenol (P-H) als Substrat verwendet. Die Verwendung von Phenol in der katalytischen Oxygenierung ist nicht üblich, da das Oxygenierungsprodukt zu spontanen Polymerisationsreaktionen neigen kann. Vergleichbare Studien, in denen Phenol als Substrat eingesetzt wurde, erfolgten im Rahmen dieser Arbeit mit dem **L<sub>hpz1</sub>**-System (vgl. Abschnitt 4.2.2.4). Die Ergebnisse dieser Studien zeigten, dass das gebildete *ortho*-Benzochinon (BzQ) sowohl UV/Vis- als auch NMR-spektroskopisch nachweisbar war, wenn auch nur zu einem geringen Anteil. Im Rahmen der Untersuchung verschiedener Monophenole hinsichtlich ihrer Eignung als Substrate wurden die Eigenschaften des Phenols mit den symmetrischen **BPM**-Modellkomplexen ebenfalls untersucht. In analoger Durchführung zu den Oxygenierungen unter Verwendung von 2,4-DTBP-H und 3-TBP-H erfolgte die Präparation einer 500 µM Lösung des entsprechenden Katalysatorkomplexes in Dichlormethan. Nach Zugabe des Phenols (50 eq.) und Triethylamin (100 eq.) startete mit dem Einleiten des molekularen Sauerstoffs die Oxygenierung der Lösung. Die Reaktion wurde mittels UV/Vis-Spektroskopie für sechs Stunden verfolgt. Die verwendeten Einwaagen für die Präparationen der Oxygenierungslösungen sind in der nachfolgenden Tabelle 4.4.5 zusammengefasst.

Tabelle 4.4.5. Einwaagen für die Oxygenierungsreaktion der **BPM**-Systeme mit P-H.

500 µM / 25 mL DCM	[Cu <sup>I</sup> <b>BPM</b> (NCCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <b>PF</b> <sub>6</sub>	[Cu <sup>I</sup> <b>mBPM</b> (NCCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <b>PF</b> <sub>6</sub>	[Cu <sup>I</sup> <b>dmBPM</b> (NCCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <b>PF</b> <sub>6</sub>
<b>Katalysator</b>	5.48 mg (12.5 µmol)	5.83 mg (12.5 µmol)	6.19 mg (12.5 µmol)
<b>NEt<sub>3</sub></b>	100 eq. 173 µL (1.25 mmol)	173 µL (1.25 mmol)	173 µL (1.25 mmol)
<b>P-H</b>	50 eq. 58.8 mg (625 µmol)	58.8 mg (625 µmol)	58.8 mg (625 µmol)

Infolge des Einleitens von O<sub>2</sub> verfärbten sich die Lösungen über den Zeitraum der Oxygenierung von anfangs blassgelb zu hellbraun. Da die katalytische Bildung des *ortho*-Benzochinons vermutlich schnell abläuft, wurde anfangs in Zeitabständen von 15 Minuten ein Absorptionsspektrum gemessen. Nach einer Stunde Oxygenierung wurde in Abständen von 30 Minuten gemessen. Mit Erreichen der dritten Stunde der Oxygenierung wurde in den stündlichen Messmodus gewechselt. Die erhaltenen UV/Vis-Spektren der drei untersuchten Systeme sind in Abbildung 4.4.7 zusammen dargestellt.



**Abbildung 4.4.7.** UV/Vis-Spektren der Oxygenierung einer 500 μM Lösung des Katalysatorkomplexes a) [Cu<sup>I</sup>BPM(NCCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub>, b) [Cu<sup>I</sup>mBPM(NCCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> und c) [Cu<sup>I</sup>dmBPM(NCCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> in Gegenwart von P-H und NEt<sub>3</sub> für 6 h; l = 1 mm. Auftragung der TON (schwarz) und TOF (blau) als Funktion der Zeit.

Die in Abbildung 4.4.7 gezeigten UV/Vis-Spektren der Oxygenierungsreaktionen zeigen, dass die Bildung des *ortho*-Benzochinons sehr langsam erfolgt und die Katalyse bereits nach drei Stunden in den Sättigungsbereich übergeht. Die Absorptionsbande des gebildeten *ortho*-Benzochinons zeigt keine scharfe Bande im UV/Vis-Spektrum, sondern lediglich eine breite Schulter. Das Maximum der Schulter liegt ungefähr bei 398 nm ( $\epsilon = 1417 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) und wurde in dieser Form auch bei der katalytischen Oxygenierung des Phenols, katalysiert durch das **L<sub>hpz1</sub>**-System, beobachtet (vgl. Abbildung 4.2.11). Ein direkter Vergleich der drei untersuchten Systeme zeigte sehr deutlich, dass für alle Systeme die gleiche finale *turnover number* von 9 nach sechs Stunden resultierte. Folglich ist das Substrat Phenol für die katalytische Oxygenierung geeignet, unter Verwendung der symmetrischen **BPM**-Systeme ist die TON jedoch auf 9 limitiert. Besonders interessant ist in diesem Zusammenhang, dass der Einfluss der unterschiedlich substituierten Pyrazolssysteme hier keine tragende Rolle spielt. Die Eigenschaften des unsubstituierten Phenols, welches im Gegensatz zu den *tert*-Butyl-substituierten Substraten 2,4-DTBP-H und 3-TBP-H weniger aktiviert ist, überwiegt im Hinblick auf die katalytische Effizienz. Der +I-Effekt der *tert*-Butyl-Substituenten in den Substraten 2,4-DTBP-H und 3-TBP-H bewirkt eine Aktivierung des Monophenols, die sich positiv in der katalytischen Effizienz auswirkt. Dem Phenol fehlen entsprechende Substituenten die eine Aktivierung bewirken würden. Die Studien von Bulkowski hinsichtlich der katalytischen Oxygenierung von Phenol zeigten bereits, dass das Oxygenierungsprodukt *ortho*-Benzochinon nur zu einer geringen Prozentzahl gebildet wird und Konkurrenzreaktionen auftreten.<sup>[166]</sup>

Ein Blick auf die Reaktionsgeschwindigkeiten der katalytischen Oxygenierungen zeigt deutlich, dass das Modellsystem  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{BPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  die Bildung des BzQ am schnellsten katalysiert. Die Reaktionsgeschwindigkeiten der Systeme am Messpunkt 15 Minuten unterscheiden sich nicht gravierend, dennoch zeigt das **dmBPM**-System die geringste Reaktionsgeschwindigkeit. Im Hinblick auf die Reaktionsgeschwindigkeiten tritt somit der Einfluss der sterischen Eigenschaften der drei Modellsysteme wieder in den Vordergrund. In der Tabelle 4.4.4 ist ein Vergleich der TON und TOF der drei Systeme zusammengefasst.

**Tabelle 4.4.6.** Vergleich der berechneten TON und TOF hinsichtlich der Bildung von BzQ für die untersuchten **BPM**-Systeme.

Substrat: P-H	TON (6 h)	TOF@15 min s <sup>-1</sup>
<b>BPM</b> -System	9	0.16
<b>mBPM</b> -System	9	0.13
<b>dmBPM</b> -System	9	0.11



#### 4.4.3.5 Katalytische Oxygenierung von *N*-Acetyl-L-tyrosinethylester

Die vorgestellten Kupfer(I)-Komplexe  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{BPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$ ,  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{mBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  und  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{dmBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  wurden als Modellsysteme für die Tyrosinase-Aktivität entwickelt und untersucht. Die Tyrosinase katalysiert die Umwandlung der Aminosäure L-Tyrosin in das entsprechende L-DOPACHinon. In diesem Zusammenhang ist die Verwendung von L-Tyrosin als Substrat in der katalytischen Oxygenierungsreaktion ein interessanter Aspekt. Die Aminosäure L-Tyrosin zeigte jedoch eine Unlöslichkeit in polaren und unpolaren organischen Lösungsmitteln, sodass sie für eine katalytische Oxygenierung unter den üblichen Bedingungen in Dichlormethan nicht geeignet war. Daher wurde ein Derivat des L-Tyrosins als Substrat gewählt. Das Monophenol *N*-Acetyl-L-tyrosinethylester Monohydrat (NATEE) stellt eine veresterte und *N*-acetylgeschützte Form des L-Tyrosins dar und zeigt eine sehr gute Löslichkeit in Dichlormethan. Die Verwendung von NATEE als Substrat in katalytischen Oxygenierungen wurde bereits 2013 von Herres-Pawlis *et al.* untersucht und zeigte dabei eine gute katalytische Effizienz.<sup>[170]</sup>

Die Oxygenierung des Substrats NATEE erfolgte in analoger Durchführung zu den zuvor vorgestellten Substraten. Unter Sauerstoffausschluss erfolgte die Herstellung einer 500  $\mu\text{M}$  Lösung (25 mL) des entsprechenden Katalysatorkomplexes in Dichlormethan. Anschließend erfolgte die Zugabe von 50 Äquivalenten NATEE und 100 Äquivalenten Triethylamin. Die Oxygenierung der Lösung und Zeitmessung begann mit dem Einleiten des molekularen Sauerstoffs. Die verwendeten Einwaagen für die Präparationen der Oxygenierungslösungen sind in der nachfolgenden Tabelle 4.4.7 zusammengefasst.

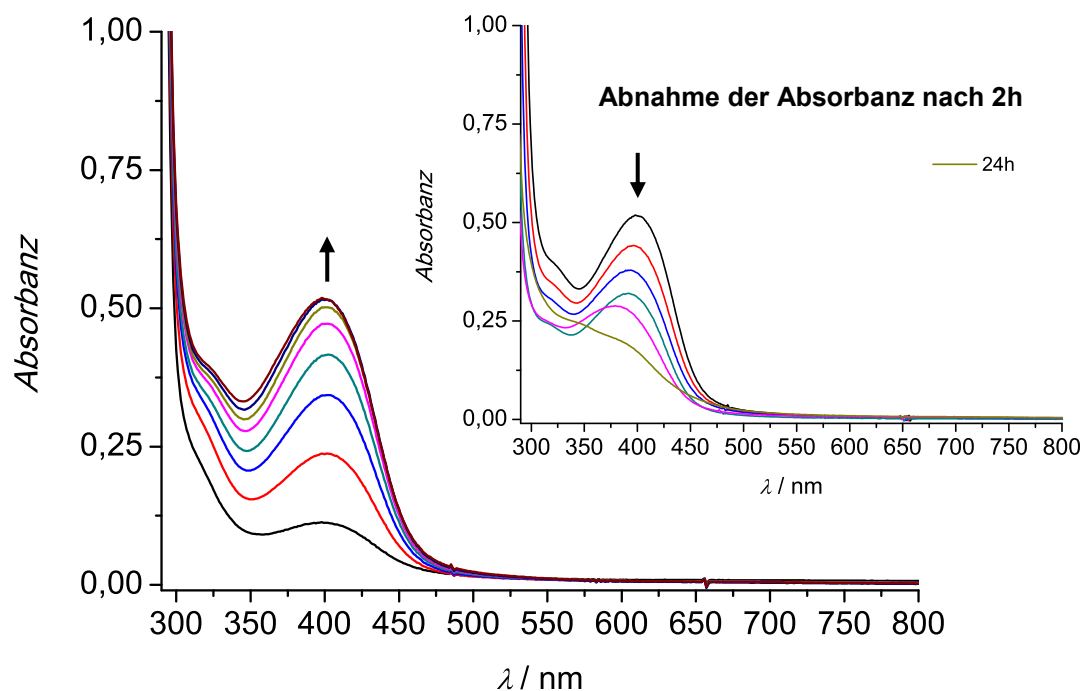
**Tabelle 4.4.7.** Einwaagen für die Oxygenierungsreaktion der **BPM**-Systeme mit NATEE.

500 $\mu\text{M}$ / 25 mL DCM	$[\text{Cu}^{\text{I}}\text{BPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$	$[\text{Cu}^{\text{I}}\text{mBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$	$[\text{Cu}^{\text{I}}\text{dmBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$
<b>Katalysator</b>	5.48 mg (12.5 $\mu\text{mol}$ )	5.83 mg (12.5 $\mu\text{mol}$ )	6.19 mg (12.5 $\mu\text{mol}$ )
<b>NEt<sub>3</sub></b>	100 eq. 173 $\mu\text{L}$ (1.25 mmol)	173 $\mu\text{L}$ (1.25 mmol)	173 $\mu\text{L}$ (1.25 mmol)
<b>NATEE·H<sub>2</sub>O</b>	50 eq. 168.3 mg (625 $\mu\text{mol}$ )	168.3 mg (625 $\mu\text{mol}$ )	168.3 mg (625 $\mu\text{mol}$ )

Als erstes System wurde der Komplex  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{BPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  als Katalysator in der Oxygenierungsreaktion verwendet. In Anlehnung an die Studien von Herres-Pawlis *et al.* sollte die Oxygenierung für einen Zeitraum von 16 Stunden verfolgt werden. Die UV/Vis-spektroskopische Untersuchung zeigte, dass sich über den Verlauf der Reaktion eine intensive

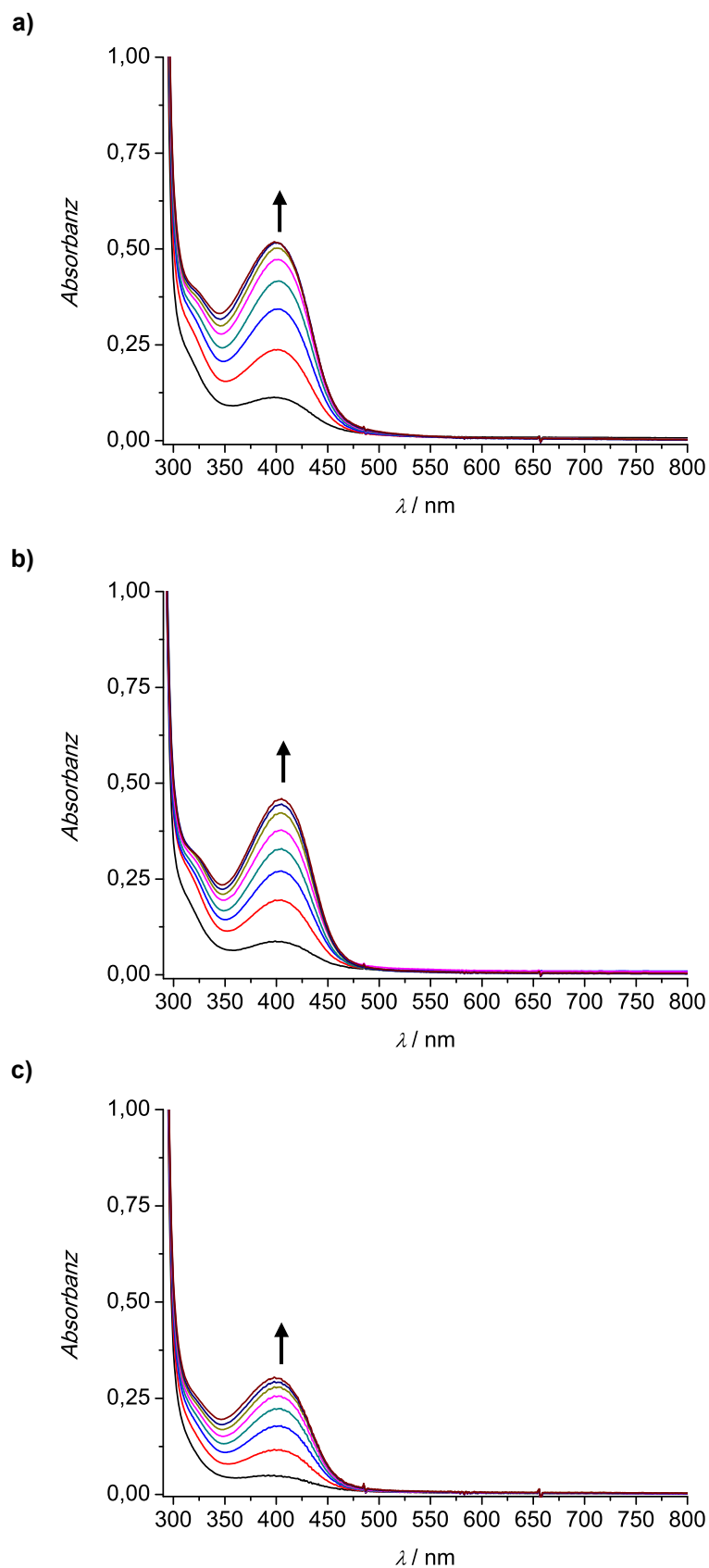
Absorptionsbande im Bereich um 400 nm ausbildet, die der Bildung des DOPACHinon-Derivates *N*-Acetyl-DOPACHinon-ethylester ( $\epsilon = 1180 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) zuzuordnen ist.<sup>[222]</sup>

Während der ersten zwei Stunden der Oxygenierung stieg die Absorbanz relativ schnell an, ab einer Oxygenierungszeit von ungefähr zwei Stunden verschob sich jedoch die detektierte Absorptionsbande zu kleineren Wellenlängen (370 nm) und die Absorbanz nahm über den weiteren Verlauf der Oxygenierung signifikant ab. Nach 24 Stunden Oxygenierungszeit war die Absorptionsbande nahezu verschwunden (Vergrößerung Abbildung 4.4.8, grüne Kurve). Dieses Ergebnis zeigt keine Übereinstimmung mit den Resultaten von Herres-Pawlis *et al.*, bei denen eine Abnahme der Absorbanz und eine damit offenbar einhergehende Zersetzung des Oxygenierungsproduktes nicht dokumentiert wurde.<sup>[170]</sup> Eine Zusammenstellung der UV/Vis-Spektren der ersten zwei Stunden und der Oxygenierung ab der zweiten Stunden ist nachfolgend in der Abbildung 4.4.8 dargestellt.



**Abbildung 4.4.8.** UV/Vis-Spektren der Oxygenierung einer  $500 \mu\text{M}$  Lösung des Katalysatorkomplexes  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{BPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  in Gegenwart von NATEE und  $\text{NEt}_3$  für 2 h;  $l = 1 \text{ mm}$ . Expansion: Abnahme der Absorbanz über den weiteren Verlauf der Oxygenierung, nach 24 h ist die Bande nahezu verschwunden.

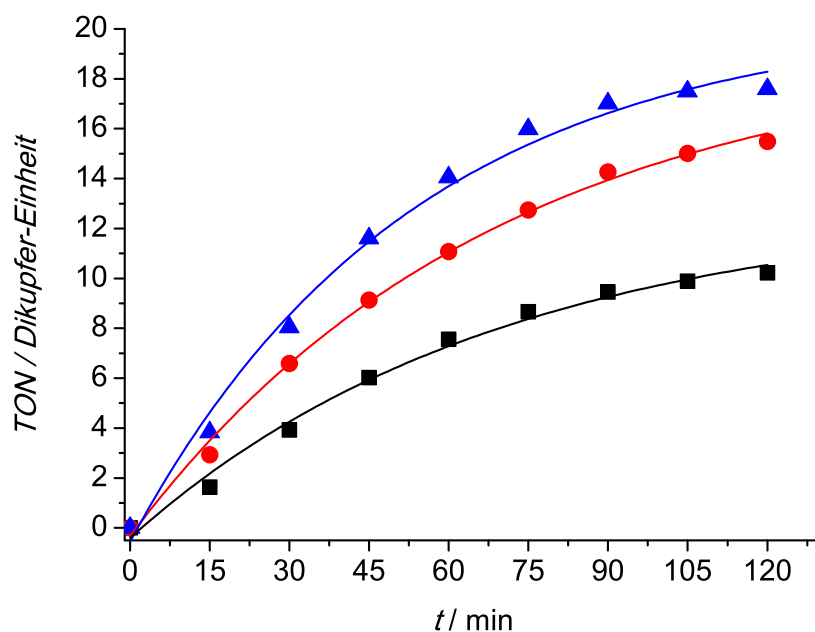
Die UV/Vis-spektroskopischen Studien des **mBPM**- und **dmBPM**-Systems zeigten ein identisches Verhalten. Ab der zweiten Stunde der Oxygenierung nahm die Absorbanz kontinuierlich ab. Die Oxygenierung von NATEE wurde daher nur über einen Zeitraum von zwei Stunden untersucht. Die detektierten UV/Vis-Spektren der Oxygenierungen, katalysiert durch die drei untersuchten Katalysatorkomplexe, sind in der Abbildung 4.4.9 zusammengefasst.



**Abbildung 4.4.9.** UV/Vis-Spektren der Oxygenierung einer 500 μM Lösung des Katalysatorkomplexes a) [Cu<sup>I</sup>BPM(NCCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub>, b) [Cu<sup>I</sup>mBPM(NCCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> und c) [Cu<sup>I</sup>dmBPM(NCCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> in Gegenwart von NATEE und NEt<sub>3</sub> für 2 h; *l* = 1 mm.

Die Messungen der in Abbildung 4.4.9 gezeigten Absorptionsspektren erfolgte in Abständen von jeweils 15 Minuten. Ein Vergleich der drei untersuchten Systeme zeigte, dass auch bei der Verwendung des Substrats NATEE die katalytische Aktivität des **BPM**-Systems trotz der Instabilität des Oxygenierungsproduktes am größten ist. Die TON hinsichtlich der Bildung des Oxygenierungsproduktes wurde aufgrund der Instabilität des Produktes nur für die ersten zwei Stunden berechnet. Nach zwei Stunden konnte die TON für das **BPM**-System zu 18 bestimmt werden. Im Vergleich dazu resultierte für das **mBPM**-System eine TON von 15, für das **dmBPM**-System eine TON von 11. Unter dem Aspekt der Produktzersetzung wurde auf einen Vergleich der Auftragung von TON und TOF in Abhängigkeit der Zeit verzichtet, da kein exponentieller Verlauf zu erwarten war.

Für einen weiteren Vergleich der drei untersuchten Systeme untereinander wurden die berechneten TONs der Systeme zusammen gegen die Zeit aufgetragen (Abbildung 4.4.10).



**Abbildung 4.4.10.** Auftragung der TON gegen die Zeit für Oxygenierung von NATEE für 2 h mit  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{BPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  (blau),  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{mBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  (rot) und  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{dmBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  (schwarz).

Die Auftragungen der TON zeigen einen flach ansteigenden Verlauf bis zu dem Zeitpunkt 120 Minuten, was für eine eher langsame Reaktionsgeschwindigkeit spricht. Die Reaktionsgeschwindigkeiten der katalytischen Oxygenierungen wurden am Zeitpunkt von 15 Minuten der Reaktion betrachtet und verglichen (Tabelle 4.4.8). Ein Vergleich der finalen TON und der TOF am Zeitpunkt 15 Minuten zeigt, dass die Systeme für die Oxygenierung von NATEE geeignet sind und sich die bekannten Unterschiede zwischen den Modellsystemen zeigen. Das

unsubstituierte **BPM**-System zeigte auch bei diesem Substrat die größte katalytische Aktivität; das **dmBPM**-System im Vergleich dazu die geringste Aktivität.

**Tabelle 4.4.8.** Vergleich der berechneten TON und TOF hinsichtlich der Bildung von *N*-Acetyl-DOPAchinon-ethylester für die untersuchten **BPM**-Systeme.

Substrat: NATEE	TON (2 h)	TOF@15 min s <sup>-1</sup>
<b>BPM</b> -System	18	0.26
<b>mBPM</b> -System	15	0.19
<b>dmBPM</b> -System	11	0.12

Das Substrat NATEE ist für die katalytischen Oxygenierungsreaktionen ein geeignetes Substrat, zeigt jedoch verglichen mit den anderen Substraten deutlich andere Eigenschaften. Die Instabilität des Oxygenierungsproduktes bereits nach zwei Stunden ermöglicht keine lange Oxygenierungszeit von mindestens sechs Stunden und damit keinen direkten Vergleich mit den zuvor diskutierten Substraten. Eine mögliche Erklärung für die Instabilität des Oxygenierungsproduktes könnte das entstehende Wasser während der Katalyse sein. Zur genaueren strukturellen Untersuchung der Oxygenierungsreaktion wurden diesbezüglich NMR-spektroskopische Studien durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studien werden in Abschnitt 4.4.4 vorgestellt.

#### 4.4.3.6 Katalytische Oxygenierung von 4-Methoxyphenol

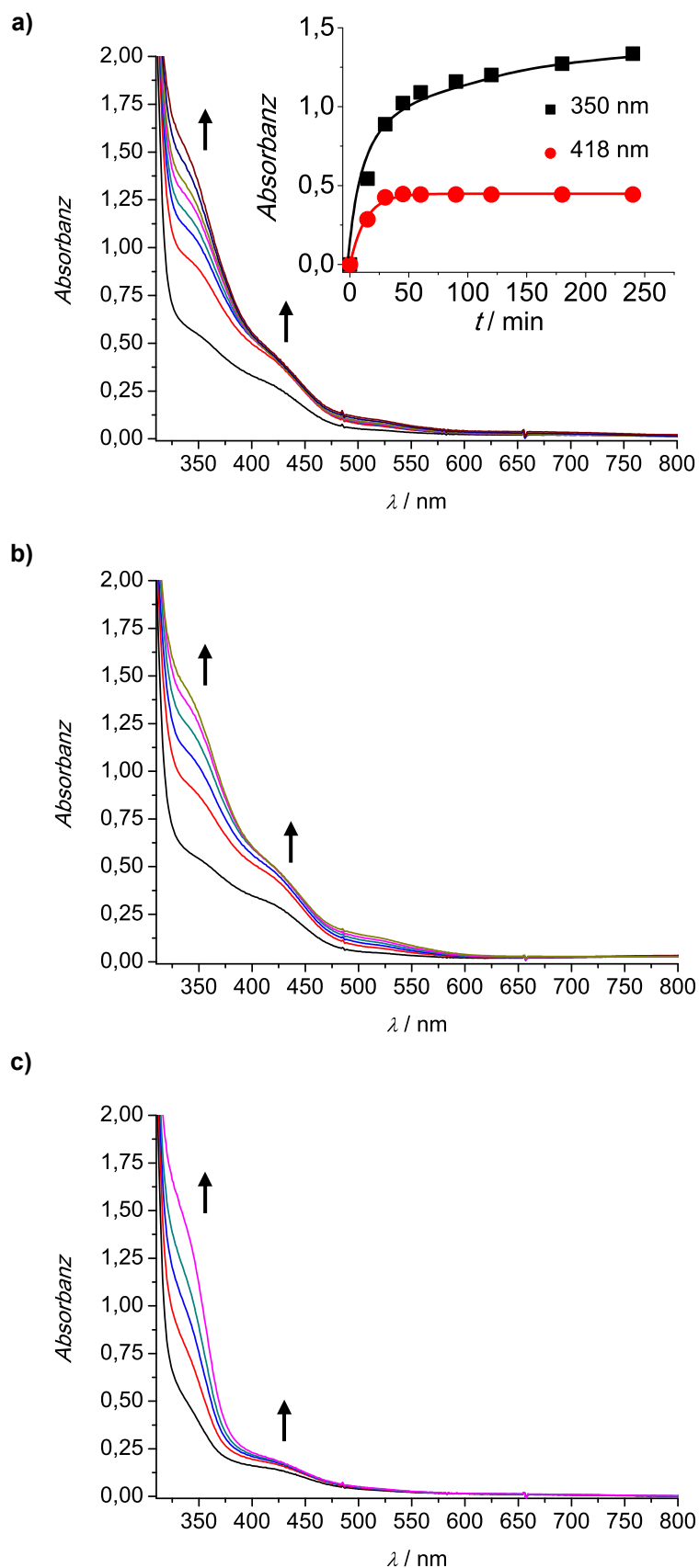
Die Methoxygruppe in *para*-Position des Monophenols 4-Methoxyphenol (4-OMeP-H) weist mit einem positiven induktiven Effekt (+I-Effekt) elektronenschiebende Eigenschaften auf. Der +I-Effekt wird jedoch von dem weiterhin vorhandenen +M-Effekt des Substrats überlagert, womit es gegenüber den zuvor untersuchten Substraten besondere Eigenschaften aufweist. Der Einfluss dieser elektronischen Eigenschaften auf die katalytische Aktivität sollte mit den symmetrischen **BPM**-Systemen untersucht werden. Katalytische Studien unter Verwendung von 4-Methoxyphenol als Substrat wurden ebenfalls in einer Publikation von Herres-Pawlis *et al.* vorgestellt und diskutiert.<sup>[170]</sup> Dabei resultierte für ihr System auf Basis des tridentaten Liganden HC(3-*t*BuPz)<sub>2</sub>(Py) eine TON von 10 nach einer Stunde Oxygenierungszeit. Die Bildung des entsprechenden *ortho*-Chinons konnte eindeutig charakterisiert werden und zeigte eine Absorptionsbande bei 418 nm.<sup>[170,223]</sup>

Die Oxygenierung des Substrats 4-Methoxyphenol wurde analog der Durchführung der vorherigen Oxygenierungsreaktionen durchgeführt. In diesem Zusammenhang wurde unter Stickstoffatmosphäre eine 500 µM Lösung (25 mL) des entsprechenden Katalysatorkomplexes in Dichlormethan präpariert und mit 50 Äquivalenten 4-OMeP-H und 100 Äquivalenten Triethylamin versetzt. Mit dem Einleiten des molekularen Sauerstoffs in die Oxygenierungslösung wurde die Katalyse gestartet. Die verwendeten Einwaagen für die Präparationen der Oxygenierungslösungen sind in der nachfolgenden Tabelle 4.4.9 zusammengefasst.

**Tabelle 4.4.9.** Einwaagen für die Oxygenierungsreaktion der **BPM**-Systeme mit 4-OMeP-H.

500 µM / 25 mL DCM		[Cu <sup>I</sup> <b>BPM</b> (NCCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub>	[Cu <sup>I</sup> <b>mBPM</b> (NCCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub>	[Cu <sup>I</sup> <b>dmBPM</b> (NCCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub>
<b>Katalysator</b>		5.48 mg (12.5 µmol)	5.83 mg (12.5 µmol)	6.19 mg (12.5 µmol)
<b>NEt<sub>3</sub></b>	100 eq.	173 µL (1.25 mmol)	173 µL (1.25 mmol)	173 µL (1.25 mmol)
<b>4-OMeP-H</b>	50 eq.	77.6 mg (625 µmol)	77.6 mg (625 µmol)	77.6 mg (625 µmol)

Die Oxygenierungen des Substrats 4-Methoxyphenol in Gegenwart der Katalysatorkomplexe wurden jeweils über einen Zeitraum von vier Stunden UV/Vis-spektroskopisch verfolgt. Die Messungen der Absorptionsspektren erfolgten innerhalb der ersten 60 Minuten viertelstündlich, während der zweiten Stunde in Abständen von 30 Minuten und anschließend stündlich. Die gemessenen UV/Vis-Spektren der drei untersuchten Systeme zeigten deutlich die Ausbildung einer Absorptionsbande im Bereich um 418 nm, die der Bildung des 4-Methoxy-*ortho*-chinons zuzuordnen ist (Abbildung 4.4.11). Die Absorbanz dieser Bande nahm innerhalb der ersten 60 Minuten sehr schnell zu, stagnierte allerdings bereits nach 45 Minuten. In diesem Zusammenhang fiel auf, dass es mit Stagnation der Absorbanz bei 418 nm im Bereich um 350 nm zur Ausbildung einer zweiten Absorptionsbande- bzw. -schulter kam. Die Intensität dieser zweiten Absorptionsbande nahm bis zum Erreichen der vierten Stunde kontinuierlich zu. Das Auftreten der zweiten Absorbanz bei niedrigeren Wellenlängen (350 nm) lässt auf die Bildung eines zweiten Produktes schließen, welches nach der Bildung des 4-Methoxy-*ortho*-chinon entsteht. Diesbezüglich wurde die Entstehung des gewünschten Produktes 4-Methoxy-*ortho*-chinon nur für die erste Stunde der Oxygenierungszeit betrachtet. In der Abbildung 4.4.11 ist ein Vergleich der detektierten UV/Vis-Spektren dargestellt. Das **BPM**-System wurde für vier Stunden untersucht, während das **mBPM**- und **dmBPM**-System für zwei Stunden oxygeniert wurde. Ein Verlauf der zwei Absorbanzen bei 350 nm und 418 nm wurde für das **BPM**-System gegen die Zeit aufgetragen (Abbildung 4.4.11)



**Abbildung 4.4.11.** UV/Vis-Spektren der Oxygenierung einer 500  $\mu\text{M}$  Lösung des Katalysatorkomplexes a)  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{BPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$ , b)  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{mBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  und c)  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{dmBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  in Gegenwart von 4-OMeP-H und  $\text{NEt}_3$  für 4 h bzw. 2 h;  $l = 1 \text{ mm}$ .

Bezogen auf einen Extinktionskoeffizienten von  $\epsilon = 1700 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  für das Produkt 4-Methoxy-*ortho*-chinon konnte nach einer Stunde die TON für das **BPM**- und das **mBPM**-System zu 10 bestimmt werden. Im Gegensatz dazu beträgt die finale TON des **dmBPM**-Systems nach einer Stunde lediglich 5. Die Unterschiede der katalytischen Aktivität innerhalb der Reihe der symmetrischen **BPM**-Systeme treten bei der Oxygenierung von 4-Methoxyphenol wieder in den Vordergrund, da mit dem zweifach substituierten **dmBPM**-System lediglich eine TON von 5 erreicht wurde. Das Ergebnis einer TON von 10 nach einer Stunde stimmt sehr gut mit dem Ergebnis von Herres-Pawlis *et al.* überein.<sup>[170]</sup>

Betrachtet man die entsprechenden Reaktionsgeschwindigkeiten der katalytischen Oxygenierungen (Tabelle 4.4.10) wird sehr deutlich, dass 4-Methoxyphenol die schnellste Oxygenierung bewirkt. Verglichen mit den zuvor untersuchten Substraten weist 4-Methoxyphenol die größte Reaktionsgeschwindigkeit innerhalb der ersten 15 Minuten auf.

**Tabelle 4.4.10.** Vergleich der berechneten TON und TOF hinsichtlich der Bildung von 4-Methoxy-*ortho*-Chinon für die untersuchten **BPM**-Systeme.

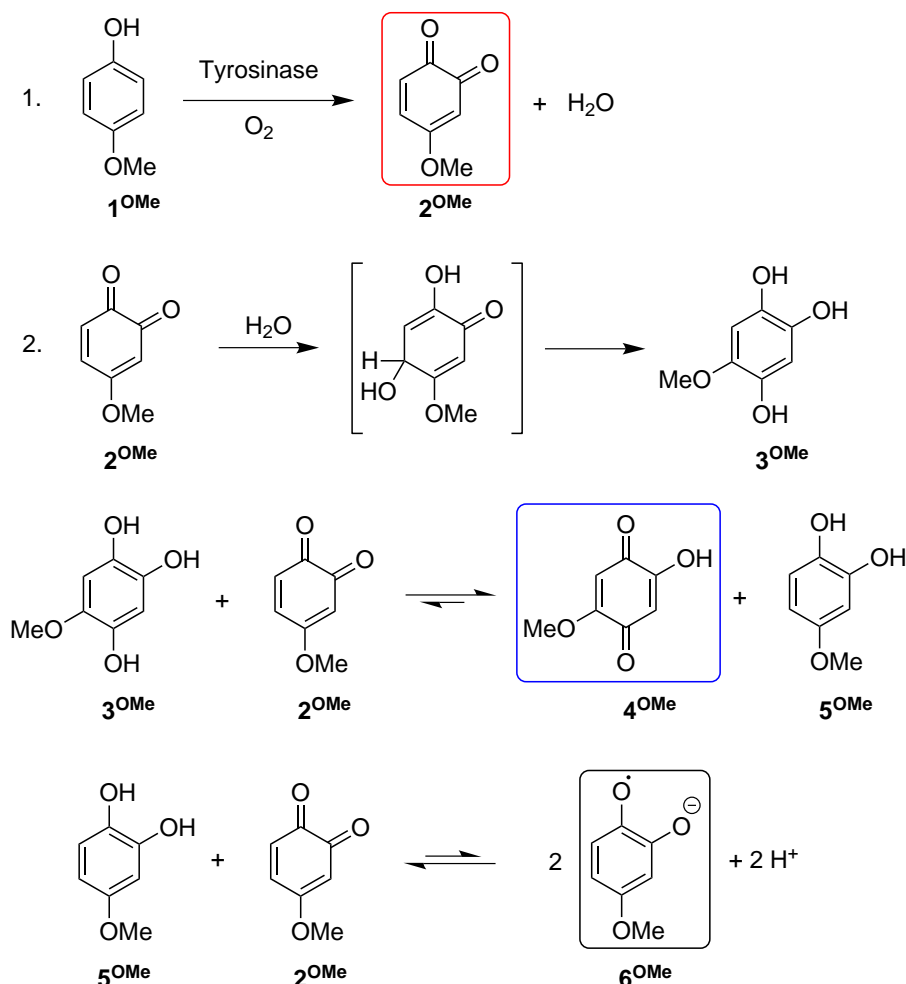
Substrat: 4-OMeP-H	TON (1 h)	TOF@15 min s <sup>-1</sup>
<b>BPM</b> -System	10	0.51
<b>mBPM</b> -System	10	0.48
<b>dmBPM</b> -System	5	0.26

Das Auftreten der zweiten Absorptionsbande im Bereich um 350 nm konnte mit den Ergebnissen einer Studie von Riley *et al.* begründet werden.<sup>[224]</sup> Die Autoren untersuchten die Tyrosinase-katalysierte Oxidation von 4-Methoxyphenol mittels verschiedener spektroskopischer Methoden und identifizierten mittels EPR-Spektroskopie einen Mechanismus der Oxidation über eine radikalische Semichinon-Zwischenstufe (4-Methoxy-1,2-benzosemichinon, Abbildung 4.4.12 **6<sup>OMe</sup>**).

Während der Reaktion von 4-Methoxyphenol (**1<sup>OMe</sup>**) mit Sauerstoff in Gegenwart des Enzyms Tyrosinase entsteht das *ortho*-Chinon 4-Methoxy-*ortho*-chinon (**2<sup>OMe</sup>**) sowie Wasser. Das reaktive *ortho*-Chinon reagiert mit dem Wasser infolge eines nukleophilen Angriffs in 5-Position zu 2,4,5-Trihydroxyanisol (**3<sup>OMe</sup>**). Das Triol **3<sup>OMe</sup>** fungiert im folgenden Schritt als Reduktionsmittel und reagiert in einer Gleichgewichtsreaktion mit dem 4-Methoxy-*ortho*-chinon zu 2-Hydroxy-5-methoxy-1,4-benzochinon (**4<sup>OMe</sup>**) und 4-Methoxycatechol (**5<sup>OMe</sup>**). Das Gleichgewicht dieser Reaktion liegt auf der Seite der Bildung von 2-Hydroxy-5-methoxy-1,4-benzochinon (**4<sup>OMe</sup>**) und



4-Methoxycatechol ( $5^{\text{OMe}}$ ), da das Reduktionspotential des Hydroxychinons  $4^{\text{OMe}}$  ( $E_{1/2} = 0.09 \text{ V}$ ) deutlich geringer ist als das des 4-Methoxy-*ortho*-chinons ( $E_{1/2} = 0.30 \text{ V}$ ).<sup>[225]</sup> Das 4-Methoxycatechol ( $5^{\text{OMe}}$ ) kann in einer Disproportionierungsreaktion mit 4-Methoxy-*ortho*-chinon ( $2^{\text{OMe}}$ ) weiter zu 4-Methoxy-1,2-benzosemichinon ( $6^{\text{OMe}}$ ) reagieren.



**Abbildung 4.4.12.** Postulierter Mechanismus für die Reaktion von 4-Methoxyphenol mit O<sub>2</sub> in Gegenwart der Tyrosinase nach Riley *et al.*<sup>[224]</sup>

Freie Semiquinone weisen im UV/Vis-Spektrum aufgrund des Übergangs eines  $\pi$ -Systems Absorptionsbanden im Bereich um 350 nm auf, sodass die steigende Bande bei 350 nm in Abbildung 4.4.11 der Bildung des 4-Methoxy-1,2-benzosemichinons ( $6^{\text{OMe}}$ ) zugeordnet werden kann.<sup>[226,227]</sup>

Ein Beleg dafür, dass die Oxygenierungsreaktion des 4-Methoxyphenols in Gegenwart der **BPM**-Systeme entsprechend dem Mechanismus nach Riley *et al.* abläuft, zeigte weiterhin die NMR-spektroskopische Untersuchung der organischen Phase der Oxygenierungslösung. Mittels NMR-

spektroskopischer Studien konnte das 2-Hydroxy-5-methoxy-1,4-benzochinon ( $4^{\text{OMe}}$ ) in geringen Mengen nachgewiesen werden, was belegt, dass die Reaktion gemäß des obigen Mechanismus in Abbildung 4.4.12 abläuft. Bezüglich der NMR-spektroskopischen Studien wird in Abschnitt 4.4.4 auf diesen Aspekt detaillierter eingegangen.

Das Substrat 4-Methoxyphenol weist aufgrund seiner elektronischen Eigenschaften ein besonderes Verhalten in den katalytischen Oxygenierungsreaktionen auf. Hinsichtlich der Bildung des entsprechenden *ortho*-Chinons läuft die Reaktion sehr schnell ab und die Produktbildung ist nach einer Stunde bereits abgeschlossen. Da das Produkt eine sehr hohe Reaktivität aufweist, reagiert es im weiteren Verlauf der Oxygenierung zu Nebenprodukten. Somit zeigt das Substrat zwar eine hohe Reaktionsgeschwindigkeit, aufgrund der fehlenden Selektivität hinsichtlich der *ortho*-Chinonbildung eignet es sich jedoch nicht als Substrat in katalytischen Oxygenierungen im Hinblick auf eine Tyrosinase-Aktivität.

#### **4.4.3.7 Katalytische Oxygenierung von 4-Methylphenol**

Das zuvor diskutierte 4-Methoxyphenol zeigte ein besonderes Verhalten in der katalytischen Oxygenierungsreaktion, katalysiert durch die **BPM**-Systeme. Dieser Aspekt ist auf die elektronischen Eigenschaften der Methoxygruppe in *para*-Position zurückzuführen. In diesem Zusammenhang stellte die Untersuchung der Eigenschaften des Monophenols 4-Methylphenol (4-MeP-H) einen weiteren interessanten Aspekt dar. 4-Methylphenol weist mit dem Methylsubstituenten in *para*-Position gegenüber dem 2,4-DTBP-H nur einen geringen sterischen Anspruch hinsichtlich der Koordination an das reaktive Kupfer-Sauerstoff-Intermediat auf. Im Gegensatz zum unsubstituierten Phenol wirkt der Methylsubstituent aktivierend für den Hydroxylierungsschritt und die Stabilität des möglichen *ortho*-Chinons sollte höher sein.

Analog der Durchführung der vorherigen Oxygenierungsreaktionen erfolgte die Oxygenierung des Substrats 4-Methylphenol. Die Oxygenierungslösungen wurden unter Stickstoffatmosphäre aus einer 500  $\mu\text{M}$  Lösung (25 mL) des entsprechenden Katalysatorkomplexes in Dichlormethan sowie 50 Äquivalenten des 4-Methylphenols und 100 Äquivalenten Triethylamin präpariert. Die katalytische Oxygenierungsreaktion wurde bei Raumtemperatur mit dem Einleiten des molekularen Sauerstoffs in die Lösung gestartet. Mit dem Start der Katalyse erfolgte die Zeitmessung für die Messpunkte der UV/Vis-Spektren. Die verwendeten Einwaagen für die Präparationen der Oxygenierungslösungen sind in der nachfolgenden Tabelle 4.4.11 zusammengefasst.

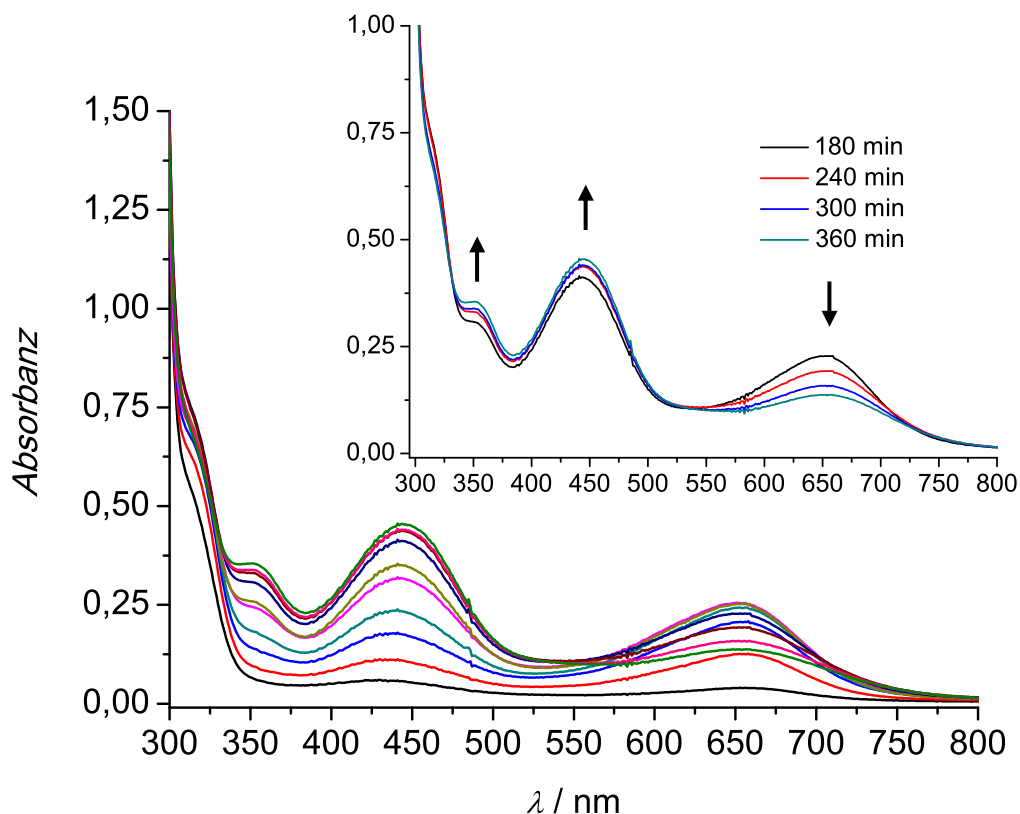
Tabelle 4.4.11. Einwaagen für die Oxygenierungsreaktion der **BPM**-Systeme mit 4-MeP-H.

500 $\mu\text{M}$ / 25 mL DCM	$[\text{Cu}^{\text{l}}\text{BPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$	$[\text{Cu}^{\text{l}}\text{mBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$	$[\text{Cu}^{\text{l}}\text{dmBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$
<b>Katalysator</b>	5.48 mg (12.5 $\mu\text{mol}$ )	5.83 mg (12.5 $\mu\text{mol}$ )	6.19 mg (12.5 $\mu\text{mol}$ )
<b>NEt<sub>3</sub></b>	100 eq. 173 $\mu\text{L}$ (1.25 mmol)	173 $\mu\text{L}$ (1.25 mmol)	173 $\mu\text{L}$ (1.25 mmol)
<b>4-MeP-H</b>	50 eq. 67.5 mg (625 $\mu\text{mol}$ )	67.5 mg (625 $\mu\text{mol}$ )	67.5 mg (625 $\mu\text{mol}$ )

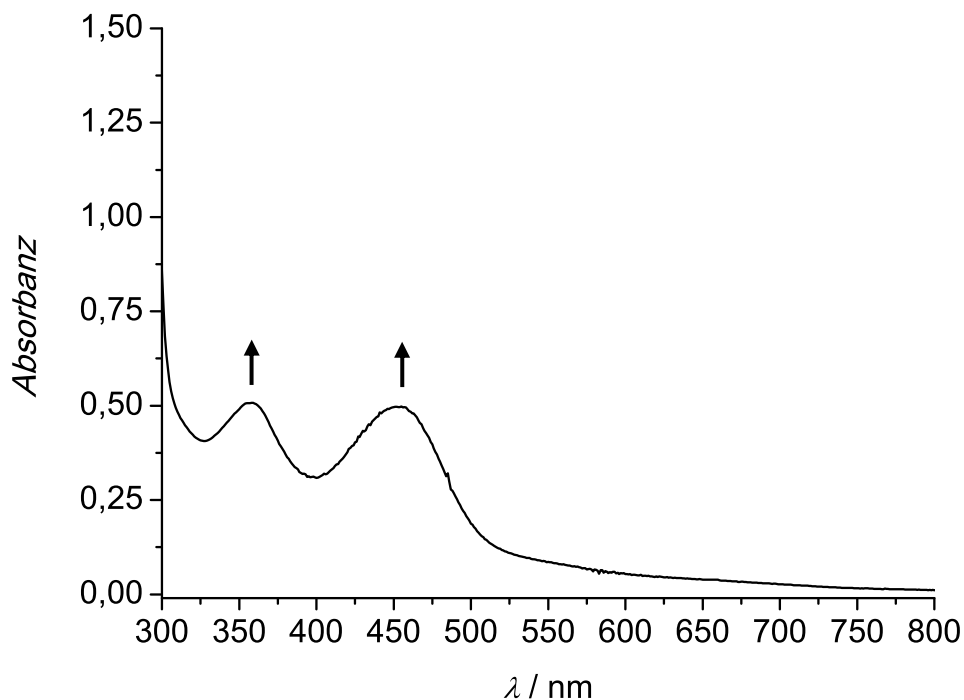
Die Oxygenierungen des Substrats 4-Methylphenol in Gegenwart der Komplexe  $[\text{Cu}^{\text{l}}\text{BPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$ ,  $[\text{Cu}^{\text{l}}\text{mBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  und  $[\text{Cu}^{\text{l}}\text{dmBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  erfolgten über einen Zeitraum von sechs Stunden. Innerhalb dieser Zeit erfolgten die Messungen der Absorptionsspektren innerhalb der ersten 60 Minuten viertelstündlich, während der zweiten Stunde in Abständen von 30 Minuten und anschließend stündlich.

Während der Oxygenierung des Substrats 4-Methylphenol zeigten die gemessenen UV/Vis-Spektren der drei untersuchten Systeme bereits nach 15 Minuten die Ausbildung einer charakteristischen Absorptionsbande im Bereich um 445 nm, die entsprechend der Form und Lage der Bildung des 4-Methyl-*ortho*-chinons ( $\epsilon = 1400 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) zugeordnet werden kann (Abbildung 4.4.13).<sup>[228]</sup>

Auffällig war das Auftreten einer zweiten intensiven Absorptionsbande im Bereich um 655 nm und einer dritten Bande im Bereich um 350 nm in Abbildung 4.4.13. Die Absorbanz der *ortho*-Chinonbande nahm über den weiteren Verlauf der Oxygenierung langsam zu. Im Gegensatz dazu nahm die Absorbanz der zweiten Bande bei 655 nm während der ersten zwei Stunden der Oxygenierung kontinuierlich zu, nach zwei Stunden nahm die Bande allerdings wieder ab. Mit Abnahme der Bande bei 655 nm gewann die Bande bei 350 nm weiter an Intensität, sodass die beiden Banden offenbar in Abhängigkeit voneinander auftreten. Für das System  $[\text{Cu}^{\text{l}}\text{BPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  wurde die Oxygenierung über 24 Stunden verfolgt und das abschließend gemessene UV/Vis-Spektrum zeigte, dass die breite Absorptionsbande bei 655 nm vollständig verschwunden war, während die Absorbanz bei 350 nm eine intensive Bande zeigte (Abbildung 4.4.14).



**Abbildung 4.4.13.** UV/Vis-Spektren der Oxygenierung einer 500  $\mu\text{M}$  Lösung des Katalysator-Komplexes  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{BPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$ , in Gegenwart von 4-MeP-H und  $\text{NEt}_3$  für 6 h;  $l = 1$  mm. Expansion: Deutliche Abnahme der Bande bei 655 nm ab 180 min Oxygenierungszeit.

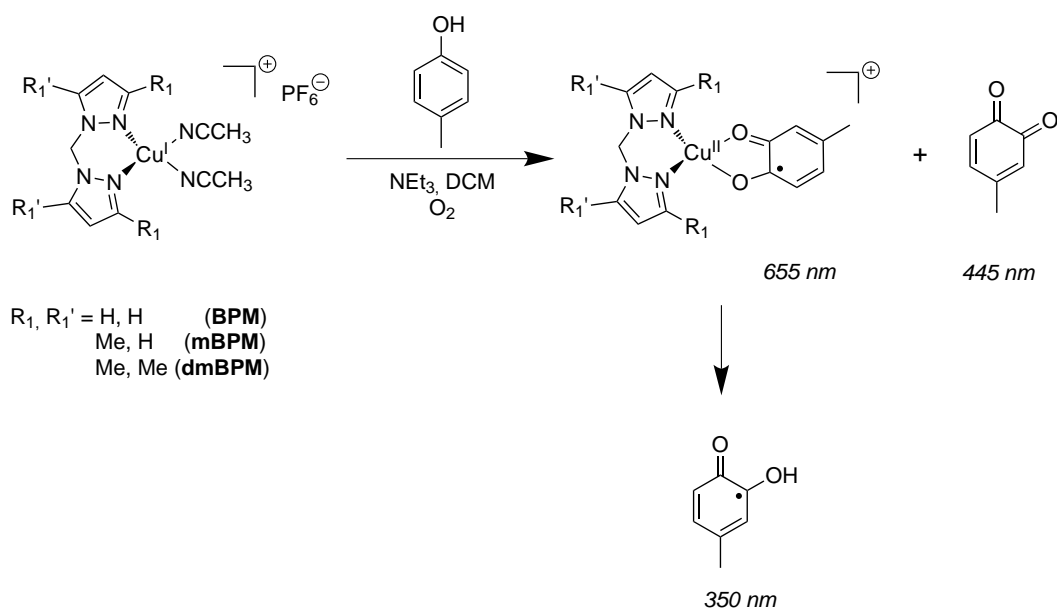


**Abbildung 4.4.14.** UV/Vis-Spektrum der Oxygenierung einer 500  $\mu\text{M}$  Lösung des Katalysator-Komplexes  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{BPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$ , in Gegenwart von 4-MeP-H und  $\text{NEt}_3$  nach 24 h;  $l = 1$  mm.

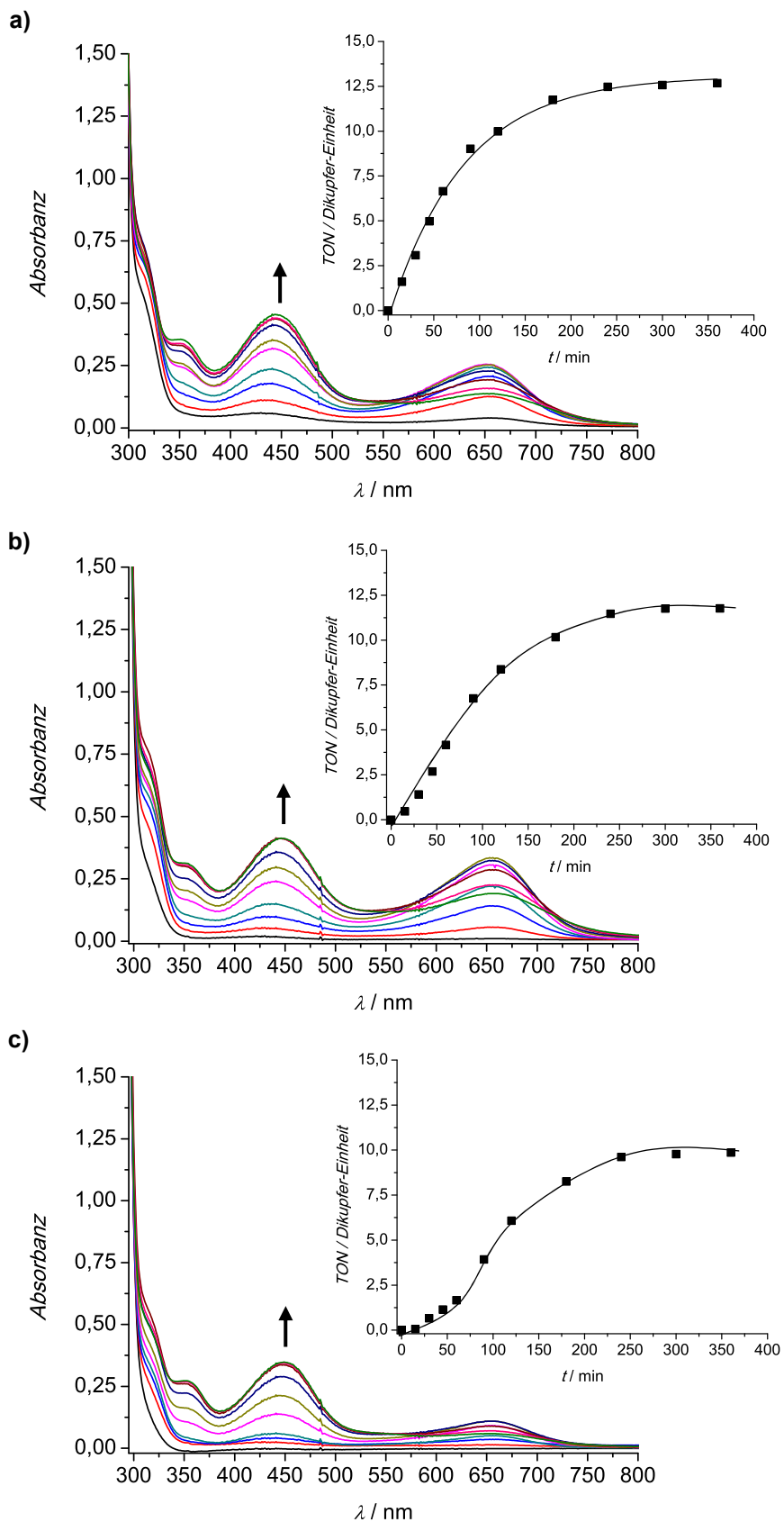
Im Vergleich zu den Ergebnissen der Oxygenierung von 4-Methoxyphenol in Kapitel 4.4.3.6 deutet die Bande bei 350 nm den Übergang eines  $\pi$ -Systems bei der Bildung eines freien Semichinons an.<sup>[226,227]</sup> Die Absorptionsbande bei 655 nm kann, basierend auf einer Studie von Meyer *et al.*, der Bildung eines Kupfer(II)-Semichinonkomplexes zugeordnet werden.<sup>[229]</sup> Dieses Verhalten der Bildung von Semichinon-Komplexen in Oxygenierungsreaktionen ist für das 4-Methylphenol literaturbekannt.<sup>[229]</sup> In den Studien von Meyer *et al.* identifizierten die Autoren unter Verwendung eines Ruthenium-Oxo-Komplexes die Bildung eines Ruthenium-Semichinon-Intermediates mit einer Absorbanz bei  $\sim 655$  nm, das infolge einer Hydrolyse zersetzt wird.<sup>[229]</sup>

Bezüglich der katalytischen Oxygenierung des 4-Methylphenols kommt es infolge der Bildung des *ortho*-Chinons zur Freisetzung von Wasser. Folglich wurde angenommen, dass die **BPM**-Systeme die Bildung des 4-Methyl-*ortho*-chinons katalysieren, in einer Konkurrenzreaktion bildet sich jedoch während der ersten zwei Stunden der Oxygenierung ein entsprechender Kupfer(II)-Semichinonkomplex. Ab einer gewissen Wasserkonzentration wird der Komplex hydrolysiert und das Semichinon liegt frei vor, was durch die Absorptionsbande bei 350 nm induziert wird (Abbildung 4.4.15).

Die verschiedenen Reaktionen, die während der Oxygenierung ablaufen, konnten auch optisch sehr gut durch Farbänderungen verfolgt werden. Zu Beginn der Oxygenierung zeigte die Lösung eine blassgelbe Färbung, die sich durch das Einleiten von O<sub>2</sub> unmittelbar in leuchtend grün änderte. Über den weiteren Verlauf der Oxygenierung färbte sich die Lösung blaugrün und mit Beginn der Zersetzung des Kupfer(II)-Semichinon-Komplexes bekam die Lösung eine braunrote Farbe.



**Abbildung 4.4.15.** Übersicht der während der Oxygenierung des 4-MeP-H ablaufenden Reaktionen; katalysiert durch die **BPM**-Systeme.



**Abbildung 4.4.16.** UV/Vis-Spektren der Oxygenierung einer 500  $\mu\text{M}$  Lösung des Katalysatorkomplexes a)  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{BPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$ , b)  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{mBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  und c)  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{dmBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  in Gegenwart von 4-MeP-H und  $\text{NEt}_3$  für 6 h;  $l = 1$  mm.

Die UV/Vis-Spektren in Abbildung 4.4.16 zeigen die Ergebnisse der Oxygenierungen des Substrats 4-Methylphenol, katalysiert durch die drei Katalysatorkomplexe  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{BPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$ ,  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{mBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  und  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{dmBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$ . Trotz der zuvor diskutierten Nebenreaktionen in Form der Bildung und Zersetzung eines Kupfer(II)-Semichinon-Komplexes zeigen die Ergebnisse wieder die Trends der drei **BPM**-Systeme. Auch bei der Oxygenierung von 4-Methylphenol überwiegt der sterische Anspruch der Modellkomplexe, sodass das **BPM**-System die höchste katalytische Aktivität mit einer TON von 14 nach sechs Stunden aufweist. Das **mBPM**-System hingegen zeigt eine minimal geringere TON von 12, während für das **dmBPM**-System eine finale TON von 10 berechnet werden konnte.

Ein Blick auf die Reaktionsgeschwindigkeiten zeigt, dass das 4-Methylphenol aufgrund der Nebenreaktion das langsamste Substrat der sechs untersuchten Monophenole darstellt. Dieses Ergebnis überrascht zunächst im Hinblick auf die Ergebnisse des unsubstituierten Phenols, lässt sich jedoch mit der Konkurrenzreaktion der Bildung des Kupfer(II)-Semichinon-Komplexes begründen. Folglich eignet sich das Monophenol 4-Methylphenol nur bedingt als Substrat für die katalytischen Oxygenierungsreaktionen, da die katalytische Aktivität aufgrund des Semichinons und dessen Kupfer(II)-Komplexes gehemmt ist.

In der Tabelle 4.4.12 ist ein Vergleich der TON und TOF der drei Systeme zusammengefasst.

**Tabelle 4.4.12.** Vergleich der berechneten TON und TOF hinsichtlich der Bildung von 4-Methyl-*ortho*-chinon für die untersuchten **BPM**-Systeme.

Substrat: P-H	TON (6 h)	TOF@15 min s <sup>-1</sup>
<b>BPM</b> -System	14	0.11
<b>mBPM</b> -System	12	0.03
<b>dmBPM</b> -System	10	0.005

#### 4.4.3.8 Tieftemperaturoxygenierungen

Im Hinblick auf die eindeutige Charakterisierung der neuen **BPM**-Modellsysteme stand die UV/Vis-spektroskopische Untersuchung des reaktiven Kupfer-Sauerstoff-Intermediates im Vordergrund. Die Studien der **L<sub>hpz</sub>X**-Systeme zeigten, dass für sehr reaktive Systeme wie das **L<sub>bzm</sub>1**-System sowie die **L<sub>hpz</sub>X**-Systeme ein  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxointermediat nicht detektiert werden konnte. Dieser Aspekt wurde mit der schnellen Reaktionsgeschwindigkeit und der damit verbundenen Instabilität der reaktiven Intermediate begründet.<sup>[172]</sup>

Die Reaktivität der symmetrischen **BPM**-Systeme befindet sich ungefähr in dem Bereich des **L<sub>py</sub>1**-Systems, für das das  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxointermediat eindeutig nachgewiesen werden konnte (vgl. Abbildung 4.2.14 und Abbildung 4.2.15). In diesem Zusammenhang wurden die **BPM**-Systeme mittels Tieftemperaturoxygenierungen bei -90 °C auf die Bildung des Kupfer-Sauerstoff-Intermediates untersucht. Diesbezüglich erfolgte die Präparation 3 mM Lösungen der Kupfer(I)-Komplexe  $[\text{Cu}^{\text{I}}\mathbf{BPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$ ,  $[\text{Cu}^{\text{I}}\mathbf{mBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  und  $[\text{Cu}^{\text{I}}\mathbf{dmBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  unter Sauerstoffausschluss in Dichlormethan und Aceton. Die verwendeten Einwaagen sind in der nachstehenden Tabelle 4.4.13 zusammengefasst.

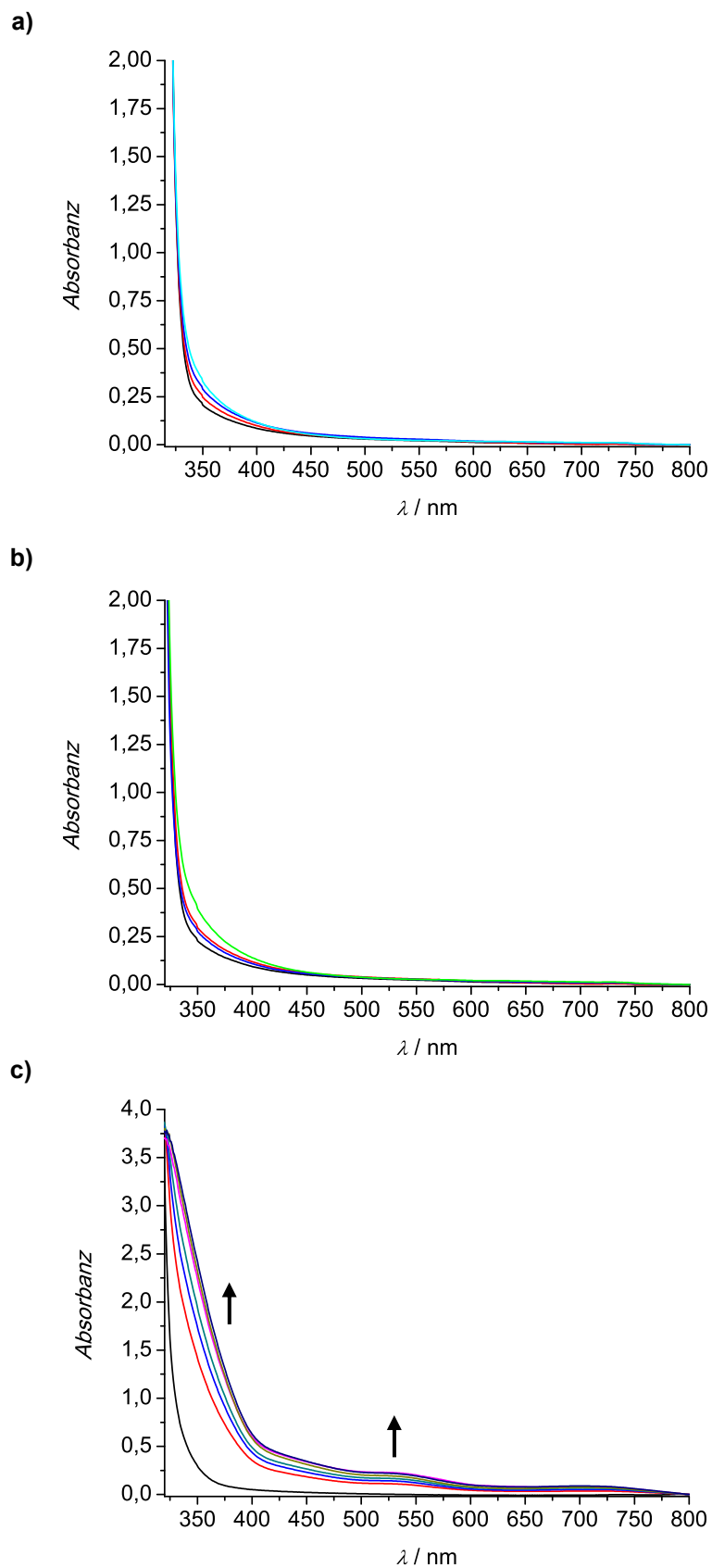
**Tabelle 4.4.13.** Einwaagen für die Tieftemperaturoxygenierungen der **BPM**-Systeme

3 mM / 10 mL	$[\text{Cu}^{\text{I}}\mathbf{BPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$	$[\text{Cu}^{\text{I}}\mathbf{mBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$	$[\text{Cu}^{\text{I}}\mathbf{dmBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$
Aceton			
Dichlormethan	13.2 mg	14.0 mg	14.8 mg

Die blassgelben Lösungen wurden anschließend bei -90 °C oxygeniert und mittels *in situ* UV/Vis-Spektroskopie, unter Verwendung eines CryoVAC KONTI Kryostaten, konnten mögliche Änderungen in den Absorptionsspektren detektiert werden. Die Oxygenierungen der Lösungen erfolgten über einen Zeitraum von zehn Minuten.

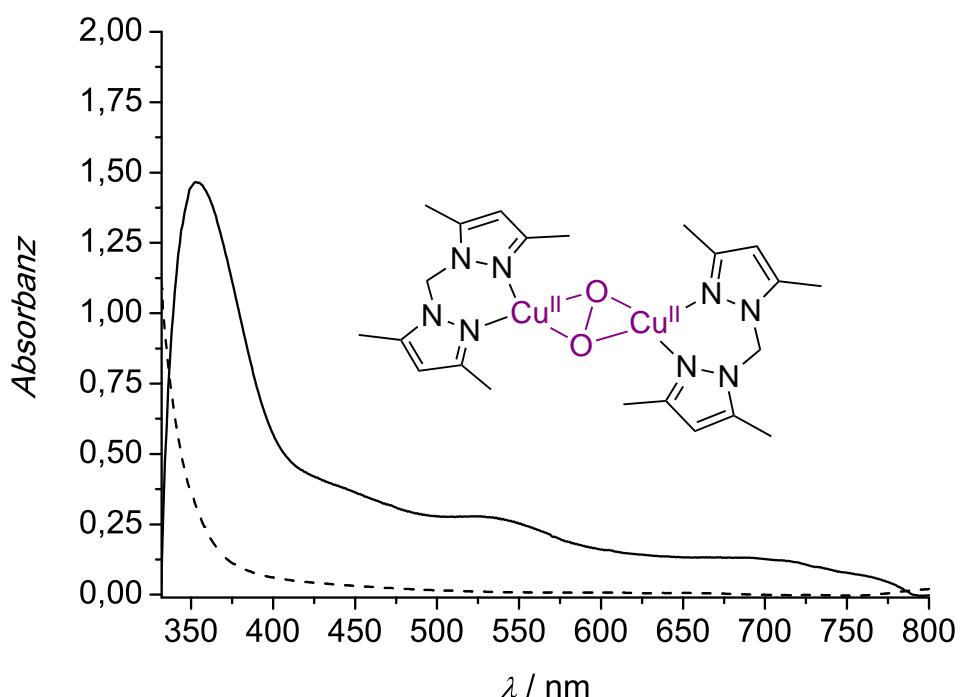
Die Messungen der UV/Vis-Spektren für die Komplexe  $[\text{Cu}^{\text{I}}\mathbf{BPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  und  $[\text{Cu}^{\text{I}}\mathbf{mBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  zeigten über den Verlauf der Tieftemperaturoxygenierungen keine Änderungen in den Absorptionen (Abbildung 4.4.17 a) + b)), wohingegen in den Spektren des Komplexes  $[\text{Cu}^{\text{I}}\mathbf{dmBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  eine Verschiebung der Banden sowie eine schwache Bande im Bereich um 550 nm zu erkennen war (Abbildung 4.4.17 c)).





**Abbildung 4.4.17.** UV/Vis-Spektren der Tieftemperatur-oxygenierung einer 3 mM Lösung des Katalysatorkomplexes a)  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{BPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$ , b)  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{mBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  und c)  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{dmBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  bei  $-90\text{ }^\circ\text{C}$ ;  $l = 1\text{ cm}$ .

Um einen genaueren Einblick in die Ausbildung möglicher Absorptionsbanden zu erhalten, wurden für das **dmBPM**-System die Differenzspektren aufgetragen (Abbildung 4.4.18). Die Differenzspektren zeigen sehr deutlich, dass im Bereich um 350 nm eine intensive Absorptionsbande detektiert werden konnte sowie zwei weitere Bande geringerer Intensität bei 550 nm und 700 nm auftreten. Aufgrund der Form und der Lage der Absorptionsbanden kann bei den Differenzspektren des **dmBPM**-Systems auf das Vorliegen eines  $\mu$ - $\eta^2$ : $\eta^2$ -Peroxointermediates geschlossen werden, dass sich jedoch bezogen auf den Extinktionskoeffizienten von  $\epsilon = 20\,000\text{ M}^{-1}\text{ cm}^{-1}$  lediglich zu  $\sim 3\%$  ausbildet.<sup>[13]</sup>



**Abbildung 4.4.18.** Differenzspektren der Tieftemperatur-oxygenierung einer 3 mM Lösung von  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{dmBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  in Aceton bei  $-90\text{ }^\circ\text{C}$ ; unoxygenierter Komplex  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{dmBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  (gestrichelte Kurve) und nach der Oxygenierung für 10 min (schwarze Kurve);  $l = 1\text{ cm}$ .

Der Aspekt, dass für das **BPM**- sowie für das **mBPM**-System kein reaktives Kupfer-Sauerstoff-Intermediat detektiert werden konnte, stimmt sehr gut mit den Ergebnissen der katalytischen Oxygenierungen überein. Das **BPM**- und **mBPM**-System unterschieden sich in ihren Reaktivitäten und insbesondere in ihren Reaktionsgeschwindigkeiten sehr deutlich von dem **dmBPM**-System. Das **dmBPM**-System zeigte in allen Oxygenierungsreaktionen aufgrund der sterisch anspruchsvollen Methylsubstituenten an den Pyrazolringen eine deutlich geringere katalytische Aktivität und eine damit verbundene langsamere Reaktionsgeschwindigkeit. Folglich kann daher für das **dmBPM**-System das Peroxointermediat UV/Vis-spektroskopisch abgefangen

werden, da das System deutlich langsamer reagiert als das strukturell verwandte **BPM**- bzw. **mBPM**-System.

#### 4.4.4 NMR-spektroskopische Studien der BPM-Systeme

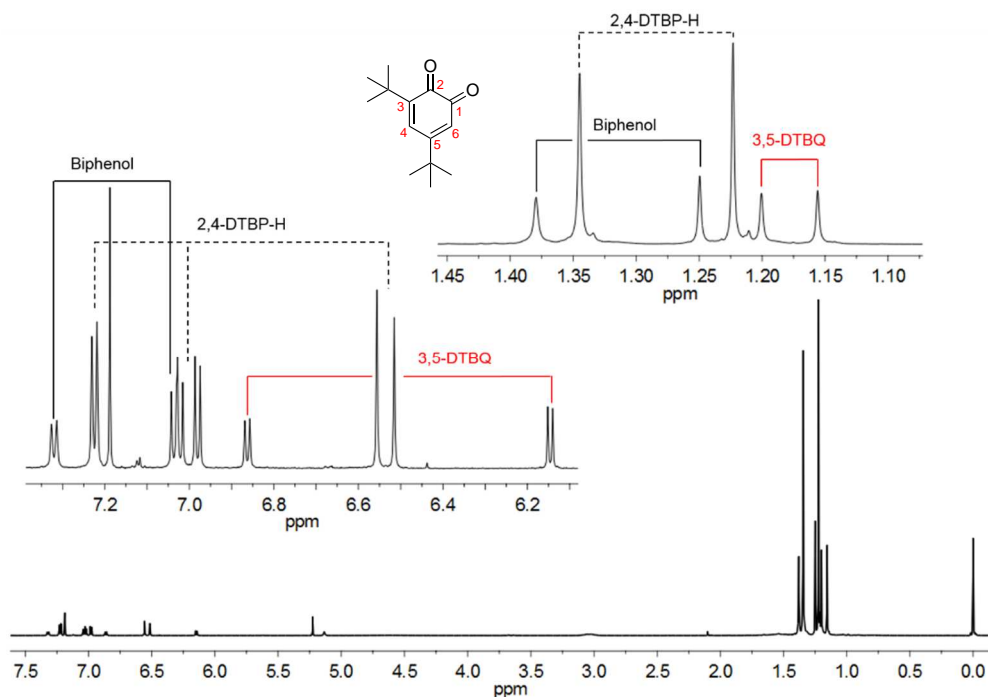
Die NMR-spektroskopischen Studien der **L<sub>hpz</sub>X**-Systeme in Abschnitt 4.2.3 zeigten bereits die Wichtigkeit der strukturellen Untersuchung der Oxygenierungslösungen. Im Fall des Substrats 2,4-DTBP-H zeigte sich so beispielsweise das Vorliegen des C-C-Kupplungsproduktes 3,3',5,5'-Tetra-*tert*-butyl-biphenyl-2,2'-diol als Nebenprodukt der Oxygenierung. Insbesondere bei den erstmals verwendeten Substraten NATEE, 4-Methoxyphenol und 4-Methylphenol war die NMR-spektroskopische Untersuchung von großem Interesse, da diese Substrate ein ungewöhnliches Verhalten in der katalytischen Oxygenierungsreaktion zeigten.

In Anlehnung an der in Abschnitt 4.2.3 vorgestellten präparativen Aufarbeitung der Oxygenierungslösungen erfolgte bei den **BPM**-Systemen ebenfalls die Eliminierung der Kupfer(II)-Ionen unter Verwendung eines Salzsäure-Quenchs. Für alle Substrate erfolgte die Untersuchung der organischen Phase nach dem Ende der katalytischen Aktivität. Die NMR-spektroskopische Untersuchung der organischen Phasen erfolgte für alle drei **BPM**-Systeme; der Übersicht halber werden im Folgenden lediglich die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren des reaktivsten **BPM**-Systems [Cu<sup>1</sup>**BPM**(NCCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> abgebildet.

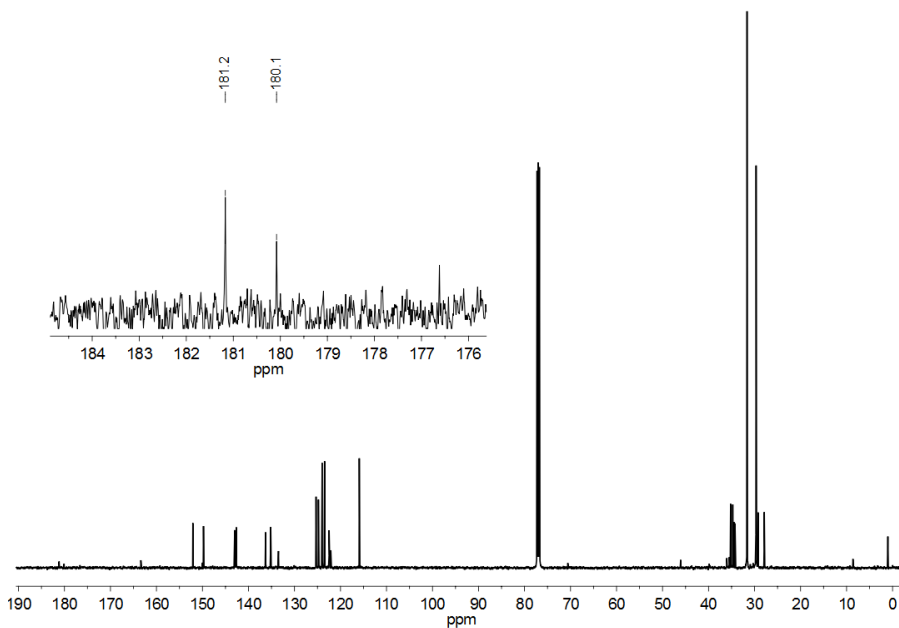
##### 4.4.4.1 2,4-Di-*tert*-butylphenol

Die Oxygenierungslösungen unter Verwendung des Substrats 2,4-DTBP-H wurden bereits in zahlreichen Studien unserer Arbeitsgruppe NMR-spektroskopisch untersucht.<sup>[169,171,172,174,175,213]</sup> Dabei zeigte sich stets, dass neben dem Oxygenierungsprodukt 3,5-DTBQ das Nebenprodukt 3,3',5,5'-Tetra-*tert*-butyl-biphenyl-2,2'-diol vorliegt. Dieser Aspekt konnte auch durch die NMR-spektroskopische Untersuchung der Oxygenierungslösungen der symmetrischen Bis(pyrazolyl)methan-basierten Modellsysteme bestätigt werden. Die erhaltenen NMR-Spektren zeigten jeweils ein Gemisch der Signale des unoxxygenierten Substrats 2,4-DTBP-H und des Oxygenierungsproduktes 3,5-DTBQ sowie die Signale des Biphenols. Für das **BPM**-System konnte das Verhältnis der drei Verbindungen nach acht Stunden Oxygenierungszeit zu 52:20:28 bestimmt werden. Folglich liegt nach dem Ende der katalytischen Bildung des 3,5-DTBQ noch gut die Hälfte des Substrats unverbraucht in der Lösung vor.

Die gemessenen  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren der Oxygenierung von 2,4-DTBP-H unter Verwendung des Katalysatorkomplexes  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{BPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  sind in der folgenden Abbildung 4.4.19 und Abbildung 4.4.20 dargestellt und die Zuordnung der Signale im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ist entsprechend gekennzeichnet.



**Abbildung 4.4.19.**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Oxygenierungslösung nach Aufarbeitung mit HCl (organische Phase) für das BPM-System, gemessen in  $\text{CDCl}_3$ ; Expansion: Zuordnung der Signale des 3,5-DTBQ.



**Abbildung 4.4.20.**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Oxygenierungslösung nach Aufarbeitung mit HCl (organische Phase) für das BPM-System, gemessen in  $\text{CDCl}_3$ ; Expansion: C=O-Signale für das *ortho*-Chinon.

In dem  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der organischen Phase (Abbildung 4.4.20) sind in dem Bereich um 180 ppm deutlich die Signale der Carbonyl-Kohlenstoffe des *ortho*-Chinons 3,5-DTBQ sichtbar.

Nachstehend ist die Auswertung der NMR-Spektren mit der entsprechenden Zuordnung der Signale aufgeführt:

**$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

**3,5-DTBQ:**  $\delta_{\text{H}} = 6.93$  (d, 1H,  $\text{H}^4$ ), 6.21 (d, 1H,  $\text{H}^6$ ), 1.26 (s, 9H,  $^t\text{Butyl}$ ), 1.20 (s, 9H,  $^t\text{Butyl}$ ) ppm.

**2,4-DTBP-H:**  $\delta_{\text{H}} = 7.29$  (d, 1H,  $\text{H}^3$ ), 7.06 (dd, 1H,  $\text{H}^5$ ), 6.64 (d, 1H,  $\text{H}^6$ ), 1.41 (s, 9H,  $^t\text{Butyl}$ ), 1.29 (s, 9H,  $^t\text{Butyl}$ ) ppm.

**3,3',5,5'-Tetra-*tert*-butyl-biphenyl-2,2'-diol:**  $\delta_{\text{H}} = 7.39$  (d, 2H,  $\text{H}^6/\text{H}^{6'}$ ), 7.11 (d, 2H,  $\text{H}^4/\text{H}^{4'}$ ), 1.45 (s, 9H,  $^t\text{Butyl}$ ), 1.32 (s, 9H,  $^t\text{Butyl}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

**3,5-DTBQ:**  $\delta_{\text{C}} = 181.2$  ( $\text{C}^1$ ), 180.1 ( $\text{C}^2$ ), 163.4 ( $\text{C}^5$ ), 150.0 ( $\text{C}^3$ ), 133.5 ( $\text{C}^4$ ), 122.1 ( $\text{C}^6$ ), 36.0 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ,  $^t\text{Butyl}$ ), 35.5 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ,  $^t\text{Butyl}$ ), 29.2 ( $^t\text{Butyl}$ ), 27.9 ( $^t\text{Butyl}$ ) ppm.

**2,4-DTBP-H:**  $\delta_{\text{C}} = 152.1$  ( $\text{C}^1$ ), 142.6 ( $\text{C}^4$ ), 135.2 ( $\text{C}^2$ ), 124.0 ( $\text{C}^5$ ), 123.5 ( $\text{C}^3$ ), 115.9 ( $\text{C}^6$ ), 35.5 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ,  $^t\text{Butyl}$ ), 31.6 ( $^t\text{Butyl}$ ) ppm.

**3,3',5,5'-Tetra-*tert*-butyl-biphenyl-2,2'-diol:**  $\delta_{\text{C}} = 149.8$  ( $\text{C}^2$ ), 143.0 ( $\text{C}^5$ ), 136.3 ( $\text{C}^3$ ), 125.3 ( $\text{C}^6$ ), 124.8 ( $\text{C}^1$ ), 122.5 ( $\text{C}^4$ ), 34.5 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ,  $^t\text{Butyl}$ ), 34.3 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ,  $^t\text{Butyl}$ ), 29.7 ( $^t\text{Butyl}$ ), 29.6 ( $^t\text{Butyl}$ ) ppm.

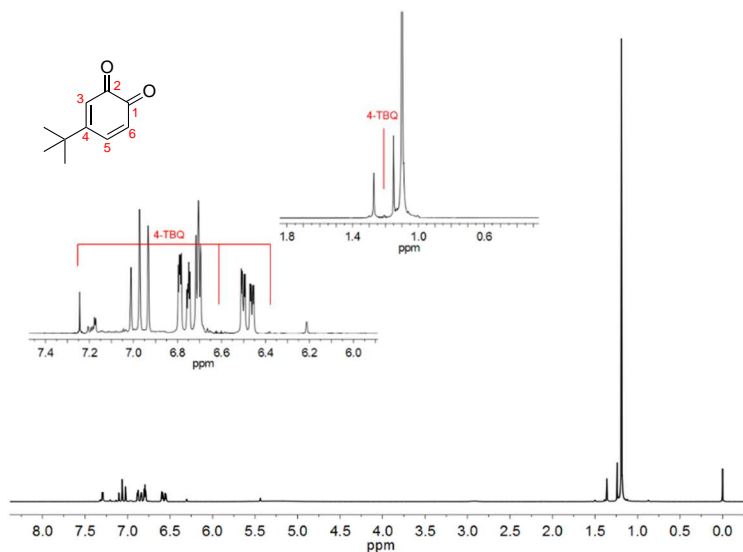
Die Auswertung der NMR-Spektren zeigte, dass es auch unter der Verwendung der symmetrischen **BPM**-Systeme zur Bildung des C-C-Kupplungsproduktes kommt, welches eine Nebenreaktion darstellt, die die Katalyse möglicherweise hemmt. Die Bildung des C-C-Kupplungsproduktes ist literaturbekannt für kupferkatalysierte Reaktionen des 2,4-DTBP-H in Gegenwart von  $\text{O}_2$ .<sup>[218,219]</sup>

Interessanterweise können in den NMR-Spektren, wie auch bei den **L<sub>hpz</sub>X**-Systemen, keine Signale für das entsprechende Catecholderivat 3,5-Di-*tert*-butylcatechol gefunden werden. Es wäre zu erwarten, dass bei der Katalyse teilweise nur ein Schritt abläuft und ein Teil des Substrats lediglich *ortho*-hydroxyliert wird. Basierend auf den Ergebnissen der NMR-spektroskopischen Untersuchung der Oxygenierungslösungen erfolgen offenbar beide Schritte der Katalyse, die *ortho*-Hydroxylierung zum Catechol und die anschließende Zweielektronenoxidation zum *ortho*-Chinon, gleichermaßen.

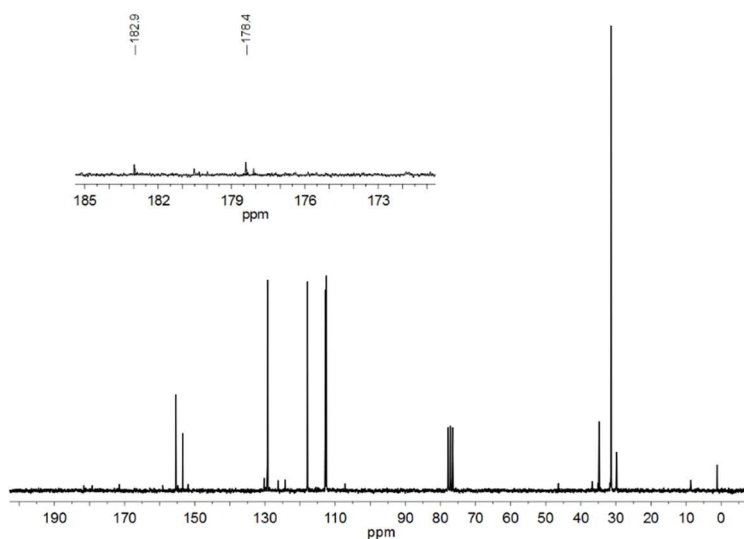
#### 4.4.4.2 3-*tert*-Butylphenol

In Anlehnung an die NMR-spektroskopischen Studien des **L<sub>hpz1</sub>**-Systems wurden in weiteren Studien ebenfalls die Reaktionslösungen der katalytischen Oxygenierungen von 3-*tert*-Butylphenol aufgearbeitet und untersucht. Die Ergebnisse des **L<sub>hpz1</sub>**-Systems zeigten, dass das gewünschte Oxygenierungsprodukt 4-*tert*-Butyl-*ortho*-chinon in äußerst geringen Mengen mittels NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden konnte. Die UV/Vis-spektroskopische Untersuchung der Bildung des 4-TBQ zeigte eine gute katalytische Aktivität. Daher ist die geringe Signalintensität des Produktes zunächst überraschend, lässt sich aber mit der möglichen Instabilität und nicht vollständigen Isolierung des einfach substituierten *ortho*-Chinons erklären. Wie zuvor beschrieben, neigen reaktive *ortho*-Chinone zu Polymerisationsreaktionen. In sehr guter Übereinstimmung mit diesem Aspekt ist die Tatsache, dass neben den Signalen des Produktes und des unverbrauchten Eduktes die NMR-Spektren die Signale weiterer undefinierter Nebenprodukte zeigten. In der Literatur ist für die Reaktion des Monophenols 3-*tert*-Butylphenol mit Sauerstoff unter katalytischen Bedingungen die mögliche Bildung eines gekoppelten *ortho*-Chinonderivates, dem 4-(*tert*-Butyl)-5-(3-(*tert*-butyl)phenoxy)cyclohexa-3,5-dien-1,2-dion, bekannt, welches eine Absorbanz bei höheren Wellenlängen als das 4-*tert*-Butyl-*ortho*-chinon aufweist.<sup>[213,230-232]</sup> Bei der Auswertung der NMR-Spektren wurde die mögliche Bildung dieses Nebenproduktes berücksichtigt. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass bei der Oxygenierung des 3-TBP-H, katalysiert durch das **L<sub>hpz1</sub>**-System, ein entsprechendes Nebenprodukt nicht eindeutig identifiziert werden (vgl. Abbildung 4.2.20 und Abbildung 4.2.21) konnte.

Nach Erreichen des Sättigungsbereiches und damit dem Ende der katalytischen Aktivität erfolgte die Aufarbeitung der Oxygenierungslösungen mit verdünnter Salzsäure und einer Kieselgelfiltration. Die Aufarbeitung der organischen Phase resultierte in einem tiefbraunen Rückstand, der anschließend NMR-spektroskopisch charakterisiert wurde. Die gemessenen NMR-Spektren der Oxygenierungslösungen von 3-TBP-H zeigen sehr gute Übereinstimmungen mit den zuvor gemessenen NMR-Spektren der entsprechenden Oxygenierungslösung des **L<sub>hpz1</sub>**-Systems. Speziell im Hinblick auf die Lage der Signale zeigen sie ein vergleichbares Verhalten, sodass auf eine ähnliche Produktbildung, das 4-TBQ, geschlossen wird (Abbildung 4.4.21). Allerdings sind die Intensitäten der Signale des 4-TBQ lediglich sehr schwach zu identifizieren, wohingegen die Signale des unverbrauchten Substrats 3-*tert*-Butylphenol sehr deutlich in den Vordergrund treten (Abbildung 4.4.21).



**Abbildung 4.4.21.**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Oxygenierungslösung (mit 3-TBP-H) nach Aufarbeitung mit HCl (organische Phase) für das **BPM**-System, gemessen in  $\text{CDCl}_3$ ; Expansion: Zuordnung der Signale.



**Abbildung 4.4.22.**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Oxygenierungslösung (mit 3-TBP-H) nach Aufarbeitung mit HCl (organische Phase) für das **BPM**-System, gemessen in  $\text{CDCl}_3$ ; Expansion: C=O-Signale für das *ortho*-Chinon.

Die Auswertung der entsprechenden  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Signale für das 4-*tert*-Butyl-*ortho*-chinon sind nachfolgend aufgeführt:

**$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

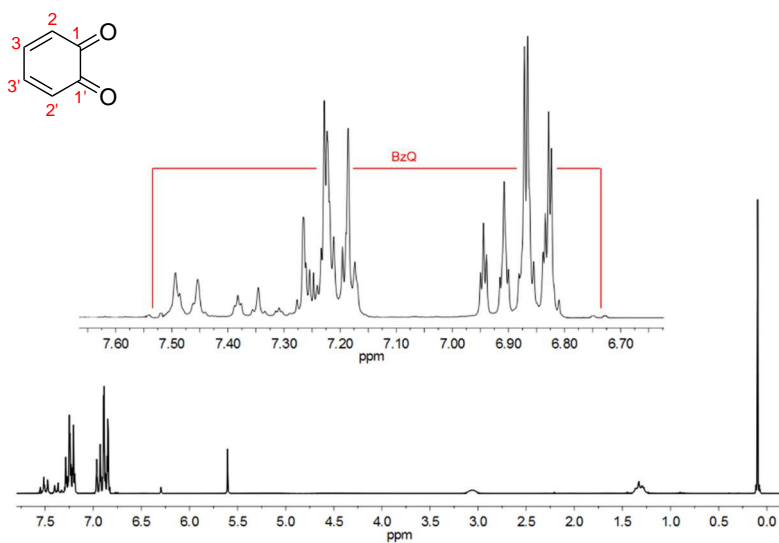
**4-TBQ:**  $\delta_{\text{H}} = 7.27$  (d, 1H, H<sup>5</sup>), 6.61 (d, 1H, H<sup>6</sup>), 6.38 (s, 1H, H<sup>3</sup>), 1.26 (s, 9H, <sup>t</sup>Butyl) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

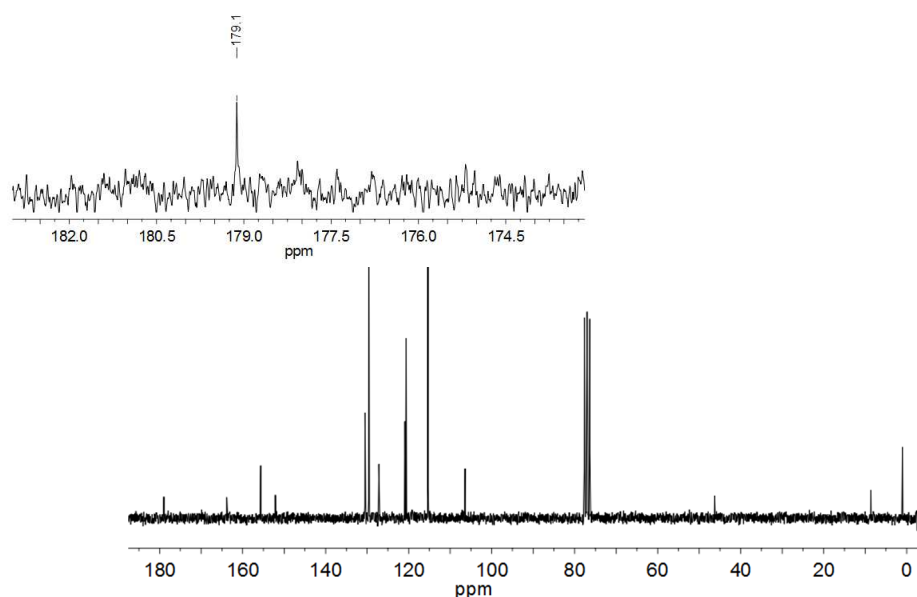
**4-TBQ:**  $\delta_{\text{C}} = 182.9$  (C<sup>1</sup>), 178.4 (C<sup>2</sup>), 156.2 (C<sup>4</sup>), 130.8 (C<sup>5</sup>), 130.4 (C<sup>6</sup>), 122.1 (C<sup>3</sup>), 34.1 (C<sub>q</sub>, <sup>t</sup>Butyl), 30.7 (<sup>t</sup>Butyl) ppm.

#### 4.4.4.3 Phenol

Neben den substituierten *ortho*-Chinonen 3,5-DTBQ und 4-TBQ stand auch der strukturelle Nachweis des *ortho*-Benzochinons (BzQ) im Vordergrund. Die erhaltenen NMR-Spektren (Abbildung 4.4.23 und Abbildung 4.4.24) sollten zur genauen Charakterisierung mit den NMR-Spektren der Oxygenierung des Phenols unter Verwendung des **L<sub>hpz1</sub>**-Systems verglichen werden.



**Abbildung 4.4.23.** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Oxygenierungslösung (mit P-H) nach Aufarbeitung mit HCl (organische Phase) für das **BPM**-System, gemessen in CDCl<sub>3</sub>; Expansion: Zuordnung der Signale des BzQ.



**Abbildung 4.4.24.** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der Oxygenierungslösung (mit P-H) nach Aufarbeitung mit HCl (organische Phase) für das **BPM**-System, gemessen in CDCl<sub>3</sub>; Expansion: C=O-Signal für das *ortho*-Chinon.



In Übereinstimmung mit der Auswertung der gemessenen NMR-Spektren des **L<sub>hpz</sub>1**-Systems sind die Signale des *ortho*-Benzochinons erkennbar, allerdings nur sehr schwach. Ein Blick auf das <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum zeigt das Signal für die Carbonylgruppe (179.1 ppm, Abbildung 4.4.24). Hinsichtlich des strukturellen Nachweises des *ortho*-Chinons ist die Verwendung der NMR-Spektroskopie unabdingbar. Zur Bestimmung einer prozentualen Ausbeute ist sie jedoch nicht geeignet, da das Produkt zwar identifiziert werden kann, allerdings sind weitere sehr deutliche Signale des Eduktes zu erkennen sowie zusätzliche Signale unbekannter Nebenprodukte. Nachfolgend ist die Zuordnung der Signale für das *ortho*-Benzochinon angegeben:

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

**BzQ:**  $\delta_{\text{H}} = 7.53$  (d, 2H, H<sup>3</sup>/H<sup>3'</sup>),  $6.73$  (d, 2H, H<sup>2</sup>/H<sup>2'</sup>) ppm.

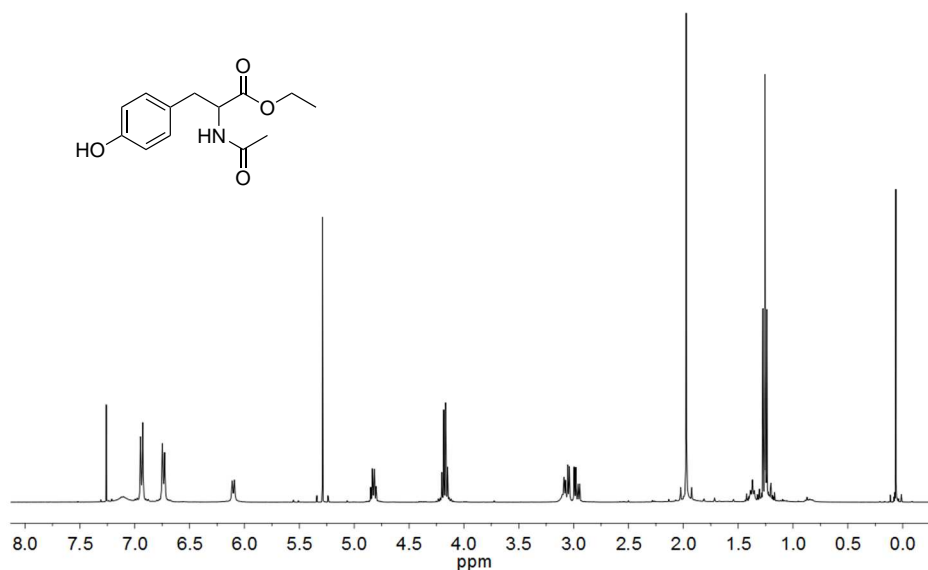
**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

**BzQ:**  $\delta_{\text{C}} = 179.1$  (C<sup>1</sup>/C<sup>1'</sup>),  $152.5$  (C<sup>2</sup>/C<sup>2'</sup>),  $130.6$  (C<sup>3</sup>/C<sup>3'</sup>) ppm.

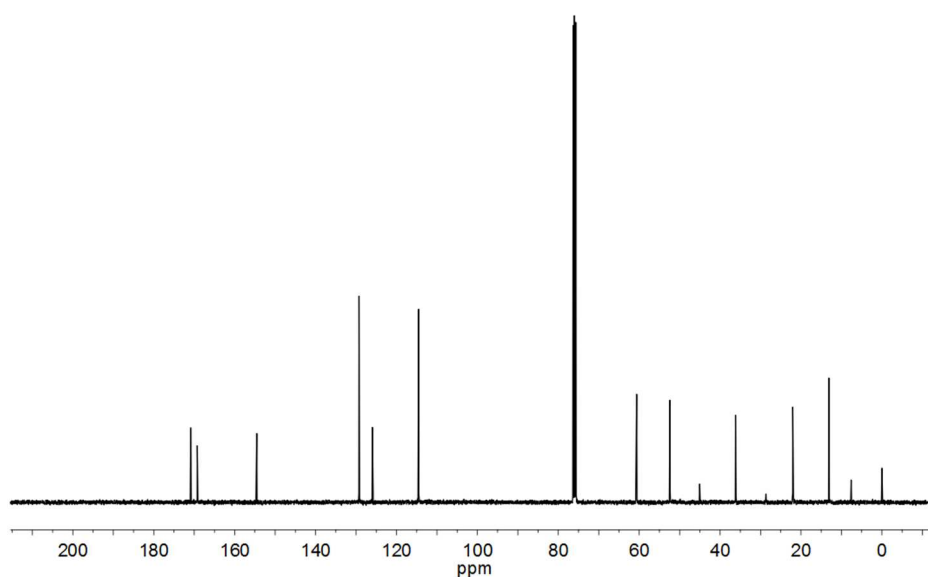
#### 4.4.4.4 NATEE

Das Monophenol NATEE stellte ein neues Substrat für die in der Arbeitsgruppe Tucek durchgeführten katalytischen Oxygenierungsreaktionen dar. Das Substrat wurde bereits in Studien von der Arbeitsgruppe Herres-Pawlis verwendet, jedoch zeigte deren Oxygenierungsprodukt keine Zersetzung nach zwei Stunden, wie es bei der UV/Vis-spektroskopischen Untersuchung beobachtbar war (vgl. Abbildung 4.4.8).<sup>[170]</sup> Daher war die NMR-spektroskopische Untersuchung der Oxygenierungslösung von NATEE von besonderem Interesse.

Analog der zuvor beschriebenen präparativen Aufarbeitung der Oxygenierungslösungen mit verdünnter Salzsäure, wurde auch die Lösung der katalytischen Oxygenierung von NATEE entsprechend gequench, jedoch bereits nach einer Stunde Oxygenierungszeit bevor die Zersetzung des Produktes begann. Der erhaltene Rückstand wurde anschließend NMR-spektroskopisch charakterisiert. Die erhaltenen NMR-Spektren sind in Abbildung 4.4.25 und Abbildung 4.4.26 dargestellt. Die Auswertung der gemessenen Spektren ergab, dass lediglich die Signale des unoxygenierten Substrats NATEE vorlagen. Obwohl im UV/Vis-Spektrum zu dem Zeitpunkt des Quenchs die intensive Absorptionsbande des *ortho*-Chinons beobachtbar war (vgl. Abbildung 4.4.8), zeigte die NMR-spektroskopische Untersuchung nicht entsprechende Signale des Oxygenierungsproduktes. Insbesondere im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum hätte das Signal der Carbonylgruppen im Bereich um 180 ppm deutlich erkennbar sein müssen.



**Abbildung 4.4.25.** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Oxygenierungslösung (NATEE) nach Aufarbeitung mit HCl (organische Phase) für das **BPM**-System, gemessen in CDCl<sub>3</sub>.



**Abbildung 4.4.26.** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der Oxygenierungslösung (mit NATEE) nach Aufarbeitung mit HCl (organische Phase) für das **BPM**-System, gemessen in CDCl<sub>3</sub>.

Als mögliche Ursache für die nicht vorhandenen Signale des *ortho*-Chinons wurde die präparative Aufarbeitung mit Salzsäure diskutiert. Während zuvor die Zersetzung des Oxygenierungsproduktes durch die steigende Wasserkonzentration vermutet wurde, begünstigt offenbar eine wässrig-saure Aufarbeitung den Aspekt der Produktzersetzung. Diesbezüglich wurde die Oxygenierungslösung in folgenden katalytischen Studien nicht mehr gequench,

sondern nach einer Stunde Oxygenierungszeit wurde die Oxygenierungslösung massenspektrometrisch untersucht.

Die Untersuchung der NATEE-Oxygenierungslösung mittels MALDI-TOF-MS zeigte einen charakteristischen Massenpeak bei einem Masse-zu-Ladungsverhältnis ( $m/z$ ) von 268.1. Dieser Massenpeak konnte dem Catecholderivat von NATEE zugeordnet werden. Folglich konnte mit massenspektrometrischen Studien das Vorliegen des *N*-Acetyl-L-DOPA-ethylesters identifiziert werden. Es ist davon auszugehen, dass möglicherweise vorher noch das entsprechende *ortho*-Chinon vorlag, durch die Bedingungen der MALDI-Messmethode und der Ionisierung die Chinonstruktur jedoch nicht stabil geblieben ist.

Die strukturelle Charakterisierung des *ortho*-Chinons *N*-Acetyl-DOPACHinon-ethylester mittels NMR-spektroskopischer Untersuchungen war im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich, da das Oxygenierungsprodukt eine sehr hohe Instabilität aufweist. Durch Verwendung von massenspektrometrischen Studien konnte hingegen das Catecholderivat identifiziert werden, was den Aspekt belegt, dass die *ortho*-Hydroxylierung erfolgreich abgelaufen ist.

#### **4.4.4.5 4-Methoxyphenol**

Da für das Substrat 4-Methoxyphenol, basierend auf den UV/Vis-spektroskopischen Studien und literaturbekannten Studien, eine Reaktivität hinsichtlich der Bildung eines *para*-Chinons angenommen wurde, stellte die NMR-spektroskopische Charakterisierung des Oxygenierungsproduktes einen wichtigen Aspekt dar (Abbildung 4.4.11 und Abbildung 4.4.12).

Die UV/Vis-spektroskopischen Untersuchungen deuteten bereits eine Reaktivität gemäß dem von Riley *et al.* postulierten Mechanismus für die Bildung von 2-Hydroxy-5-methoxy-1,4-benzochinon (**4<sup>OMe</sup>**) an (vgl. Abbildung 4.4.12).<sup>[224]</sup> Nach einer Stunde Oxygenierungszeit wurde daher zur NMR-spektroskopischen Untersuchung der Oxygenierungslösung ein HCl-Quench mit 6 M Salzsäure sowie eine Kieselgelfiltration durchgeführt und der Rückstand der organischen Phase untersucht.

Die Auswertung der gemessenen NMR-Spektren zeigte, dass zum einen große Mengen des eingesetzten Substrats (intensivste Signale) vorliegen und als Oxygenierungsprodukt das *para*-Chinon 2-Hydroxy-5-methoxy-1,4-benzochinon (**4<sup>OMe</sup>**, sehr schwache Signale; fallen mit denen des Edukts zusammen) sowie ein Kupplungsprodukt (4-Methoxy-5-(4-methoxyphenoxy)cyclohexa-3,5-dien-1,2-dion) erhalten wurde, womit die Reaktivität nach Riley

*et al.* bestätigt wurde (Abbildung 4.4.27 und Abbildung 4.4.28).<sup>[213,224,231]</sup> Folglich führt die Umsetzung des 4-Methoxyphenols mit Sauerstoff in Gegenwart von Kupfer(I)-Verbindungen über das *ortho*-Chinon 4-Methoxy-*ortho*-chinon (**2<sup>OMe</sup>**) und zu der Bildung des *para*-Chinons **4<sup>OMe</sup>**.

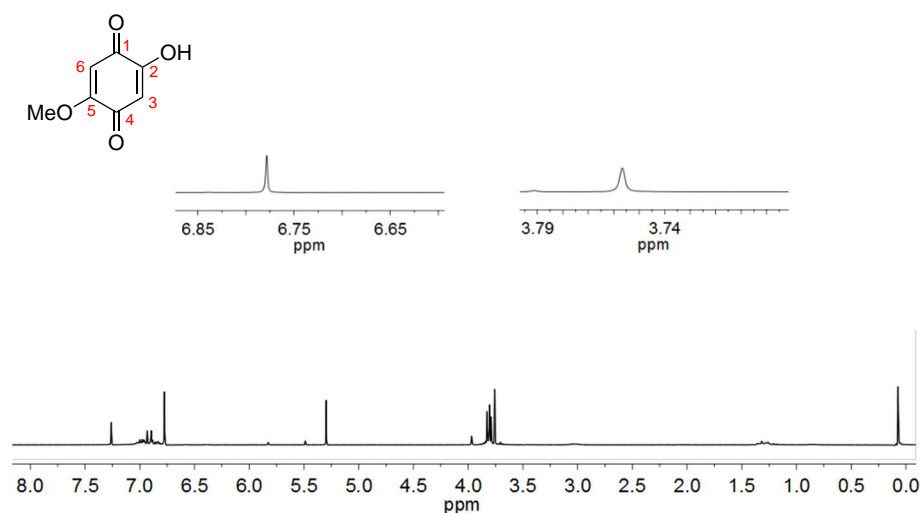
Nachfolgend ist die Zuordnung der Signale für das 2-Hydroxy-5-methoxy-1,4-benzochinon angegeben:

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

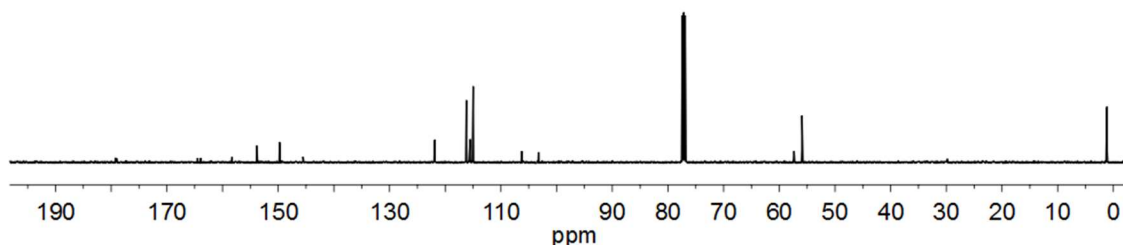
***para*-Chinon:**  $\delta_{\text{H}} = 6.78$  (s, 2H, H<sup>6</sup>, H<sup>3</sup>), 3.76 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

***para*-Chinon:**  $\delta_{\text{C}} = 180.5$  (C<sup>4</sup>), 179.1 (C<sup>1</sup>), 158.3 (C<sup>5</sup>), 106.4 (C<sup>3</sup>), 58.2 (-OCH<sub>3</sub>) ppm.



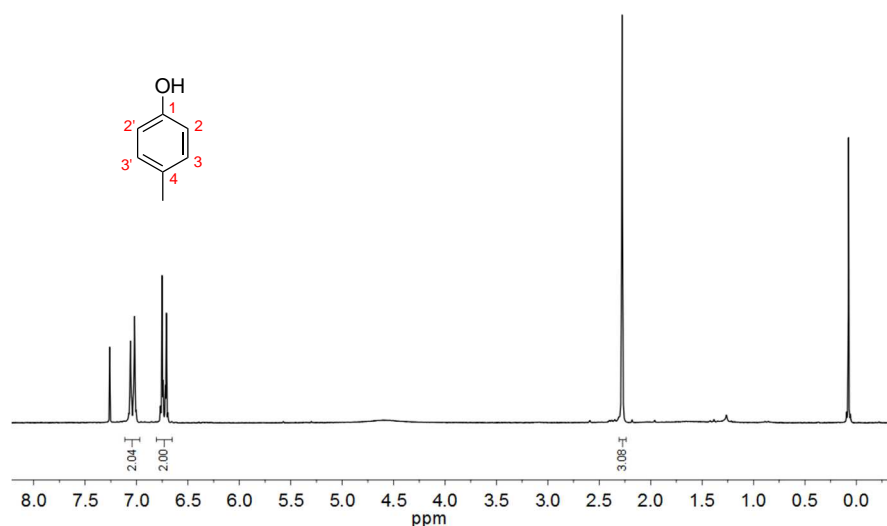
**Abbildung 4.4.27.** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Oxygenierungslösung (mit 4-OMeP-H) nach Aufarbeitung mit HCl (organische Phase) für das **BPM**-System, gemessen in CDCl<sub>3</sub>. Expansion: Vergrößerte Ansicht der Signale.



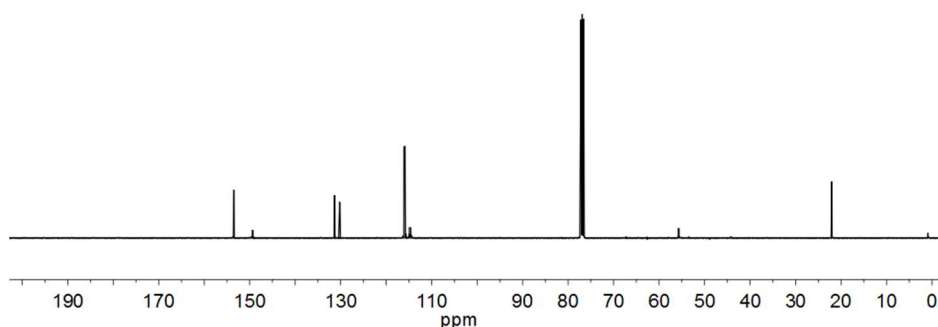
**Abbildung 4.4.28.** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der Oxygenierungslösung (mit 4-OMeP-H) nach Aufarbeitung mit HCl und Kieselgelfiltration für das **BPM**-System, gemessen in CDCl<sub>3</sub>.

#### 4.4.4.6 4-Methylphenol

Während der Oxygenierung von 4-Methylphenol in Gegenwart der **BPM**-Modellsysteme zeigten die UV/Vis-spektroskopischen Untersuchungen die Bildung eines Kupfer(II)-Semichinonkomplexes (vgl. Abbildung 4.4.16). Folglich weist das methylsubstituierte Substrat eine deutlich andere Reaktivität als die zuvor untersuchten Substrate auf. In diesem Zusammenhang war die NMR-spektroskopische Untersuchung des Oxygenierungsproduktes von besonderem Interesse. Diesbezüglich erfolgte der HCl-Quench der Oxygenierungslösung nach sechs Stunden Oxygenierungszeit. Zu diesem Zeitpunkt hatte die Absorptionsbande des Kupfer(II)-Semichinonkomplexes wieder abgenommen und die Absorptionsbande des *ortho*-Chinons hatte ihr Maximum erreicht. Die gemessenen NMR-Spektren sind in der Abbildung 4.4.29 und der Abbildung 4.4.30 gezeigt.



**Abbildung 4.4.29.**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Oxygenierungslösung (mit 4-MeP-H) nach Aufarbeitung mit HCl (organische Phase) für das **BPM**-System, gemessen in  $\text{CDCl}_3$ .



**Abbildung 4.4.30.**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Oxygenierungslösung (mit 4-MeP-H) nach Aufarbeitung mit HCl (organische Phase) für das **BPM**-System, gemessen in  $\text{CDCl}_3$ .

Die Auswertung der erhaltenen  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren zeigte, dass nach dem Aufarbeiten mit verdünnter Salzsäure nur das unverbrauchte Substrat 4-Methylphenol isoliert werden konnte. Im Hinblick auf die intensive Absorptionsbande des *ortho*-Chinons im UV/Vis-Spektrum ist dieser Aspekt zunächst sehr ungewöhnlich. Offenbar weist das *ortho*-Chinon entweder derart instabile Eigenschaften auf, sodass es sich sehr leicht durch Säure zersetzt; oder was sehr wahrscheinlich ein Grund für die nicht vorhandenen Signale des *ortho*-Chinons in den NMR-Spektren ist, ist der Aspekt der Bildung eines Kupfer(II)-Chinon-Komplexes, wodurch das *ortho*-Chinon vermutlich stets in koordinierter Form in der wässrigen Phase vorliegt. Die Intensität des Kupfer(II)-Semichinonkomplexes bei 655 nm nimmt zwar im Laufe der weiteren Oxygenierungszeit ab und die Absorptionsbande des *ortho*-Chinons bei 445 nm nimmt weiter zu, doch offenbar liegt das Chinon in Form eines Kupfer-*ortho*-Chinon-Komplexes vor (vgl. Abbildung 4.4.13 und Abbildung 4.4.14). Ein weiterer Beleg für diesen Aspekt wäre auch der deutlich höhere Wellenlängenbereich des *ortho*-Chinons.

Das UV/Vis-spektroskopisch detektierte *ortho*-Chinon, welches infolge der durch die **BPM**-Systeme katalysierten Oxygenierung von 4-Methylphenol erhalten wurde, konnte somit mittels der NMR-spektroskopischen Untersuchung nicht charakterisiert werden. Dieses Ergebnis wird mit dem Vorliegen eines kupferkoordinierten *ortho*-Chinons begründet, welches nicht als rein organisches Produkt isoliert werden kann.

#### **4.4.5 Röntgenkristallographische Studien der BPM-Systeme**

In der Reihe der symmetrischen **BPM**-Systeme konnte die Kristallstruktur eines **dmBPM**-Derivates erhalten werden. Infolge der Reaktion des Liganden **dmBPM** mit Kupfer(II)perchlorat-Hexahydrat ( $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{ClO}_4)_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_6$ ) in Acetonitril resultierten intensiv grüne Kristalle, die für die Einkristallstrukturanalytik geeignet waren (Anhang A.1).

Die Kristallstruktur in der Abbildung 4.4.31 zeigt einen homoleptischen mononuklearen Kupfer(II)-Komplex des Liganden **dmBPM**. Das Kupfer(II)-Zentrum des Komplexes wird dabei schaufelradförmig von zwei **dmBPM**-Liganden koordiniert und zusätzlich ist ein Wassermolekül mit einer sehr langen Bindungslänge von 2.0 Å an das Zentralatom koordiniert (Abbildung 4.4.31). Der homoleptische Komplex mit der Summenformel  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{C}_{12}\text{CuN}_8\text{O}_9$  kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe  $\text{P}2_1/\text{n}$ .

Die N-Cu-N-Winkel der gebundenen Stickstoffatome des Pyrazolgrundgerüsts liegen mit  $90.3^\circ$  bzw.  $90.7^\circ$  in dem Bereich eines rechten Winkels. Der Winkel zwischen den verbrückenden Stickstoffatomen der Bis(pyrazolyl)methan-Einheit beträgt  $109.6^\circ$ , wodurch die Ligandengerüste eine gebogene, dachartige Struktur aufweisen (Abbildung 4.4.31).

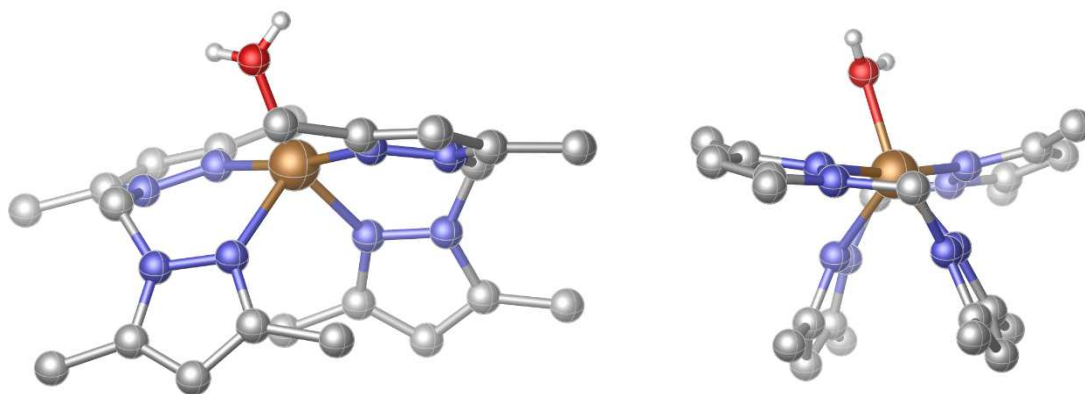


Abbildung 4.4.31. Die Kristallstruktur des homoleptischen **dmBPM**-Komplexes in zwei verschiedenen Ansichten.

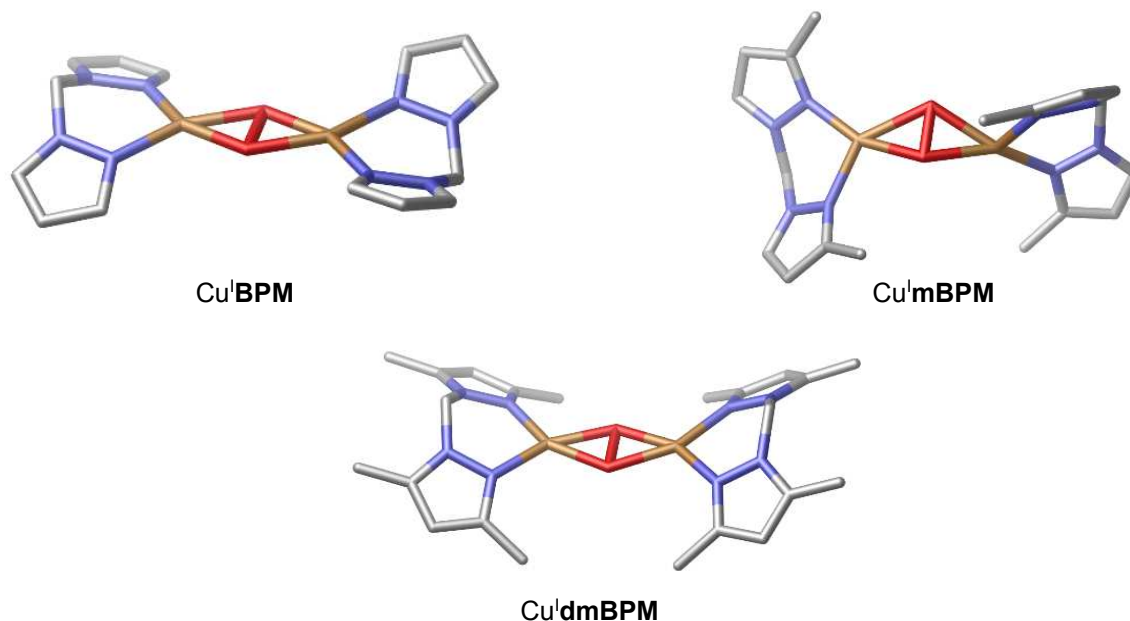
#### 4.4.6 DFT-Studien der BPM-Systeme

Mittels dichtefunktionaltheoretischer Studien sollten zur Charakterisierung der **BPM**-Modellsysteme weitere Einblicke in die elektronischen und sterischen Eigenschaften der Kupfer(I)-Komplexe sowie möglicher Intermediate des Katalyse-Zyklus erhalten werden. In diesem Zusammenhang wurden unter Verwendung von *Gaussian 09* die optimierten Strukturen der  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxo-Intermediate der drei Kupfer(I)-Komplexe  $[\text{Cu}^{\text{I}}\mathbf{BPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$ ,  $[\text{Cu}^{\text{I}}\mathbf{mBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  und  $[\text{Cu}^{\text{I}}\mathbf{dmBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  berechnet.<sup>[201]</sup> Weiterhin wurden die strukturoptimierten Intermediate  $2^{\text{BPM}}$  und  $4^{\text{BPM}}$  des reaktivsten Komplexes  $[\text{Cu}^{\text{I}}\mathbf{BPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  betrachtet. Insbesondere bei dem Intermediat  $4^{\text{BPM}}$  war die Geometrie der asymmetrischen Koordination des Catecholato-Addukts von großem Interesse.

In der Abbildung 4.4.32 sind die berechneten Peroxo-Intermediate der Katalysatorkomplexe  $[\text{Cu}^{\text{I}}\mathbf{BPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  (oben links),  $[\text{Cu}^{\text{I}}\mathbf{mBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  (oben rechts) und  $[\text{Cu}^{\text{I}}\mathbf{dmBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  (unten) gezeigt.

Wie der Abbildung 4.4.32 zu entnehmen ist, unterscheiden sich die strukturoptimierten Peroxo-Intermediate der symmetrischen Modellsysteme sehr deutlich.

Das  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxointermediat des reaktivsten Systems  $\text{Cu}^{\text{I}}\mathbf{BPM}$  zeigt eine planare Kupfer-Sauerstoff-Verbrückung mit einem Kupfer-Kupfer-Abstand von 3.62 Å. Die Kupfer-Sauerstoff-Bindungslänge beträgt dabei 1.96 Å. Auffällig ist jedoch die Anordnung der unsubstituierten Bis(pyrazolyl)methan-Einheiten, die zueinander verdreht in einer  $C_2$ -Symmetrie vorliegen, sodass die dachartigen Strukturen in entgegengesetzte Richtungen zeigen.



**Abbildung 4.4.32.** DFT-optimierte Strukturen der Peroxointermediate der Komplexe  $\text{Cu}^{\text{I}}\mathbf{BPM}$  (oben links),  $\text{Cu}^{\text{I}}\mathbf{mBPM}$  (oben rechts) und  $\text{Cu}^{\text{I}}\mathbf{dmBPM}$  (unten); O = rot, C = silber, N = blau, Cu = messingfarben. Die Protonen wurden der Übersicht halber ausgeblendet.

Im Vergleich dazu zeigt das in 3-Position substituierte  $\mathbf{mBPM}$ -System eine *butterflyartige* Struktur des Peroxokerns, wodurch sich der Kupfer-Sauerstoff-Abstand zu 3.42 Å verkürzt. Weiterhin fällt auf, dass die dachstrukturartigen Ligandengerüste der  $\mathbf{mBPM}$ -Einheiten sehr stark gegeneinander verdrillt sind. Im Gegensatz dazu zeigt das  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxointermediat des  $\mathbf{dmBPM}$ -Systems ( $\text{Cu}^{\text{I}}\mathbf{dmBPM}$ ) eine nahezu vollständig planare Kupfer-Sauerstoff-Einheit, in der die Kupfer-Ionen sich in einem Abstand von 3.63 Å zueinander befinden. Im Gegensatz zu den strukturoptimierten Kupfer-Sauerstoff-Intermediaten des  $\mathbf{BPM}$ - und  $\mathbf{mBPM}$ -Systems sind bei dem des zweifach substituierten  $\mathbf{dmBPM}$ -Systems die Ligandeneinheiten identisch angeordnet, sodass beide Einheiten eine Dachform in der gleichen Ebene ausbilden. Dieser Aspekt basiert offenbar auf der sterisch anspruchsvolleren Koordinationsumgebung der Kupferionen, wodurch die Liganden in die gleiche Geometrie gedrängt werden. Das unsubstituierte  $\mathbf{BPM}$ - und das einfach substituierte  $\mathbf{mBPM}$ -System sind im Vergleich weniger sterisch anspruchsvoll, daher können sich die Einheiten flexibler drehen.



Ausgehend von dem strukturoptimierten Peroxointermediat des **dmBPM**-Systems wurde weiterhin das theoretische UV/Vis-Spektrum des Kupfer-Sauerstoff-Intermediates berechnet und mit dem experimentellen Spektrum (vgl. Abbildung 4.4.18) verglichen. Das berechnete UV/Vis-Spektrum ist in der Abbildung 4.4.33 gezeigt.

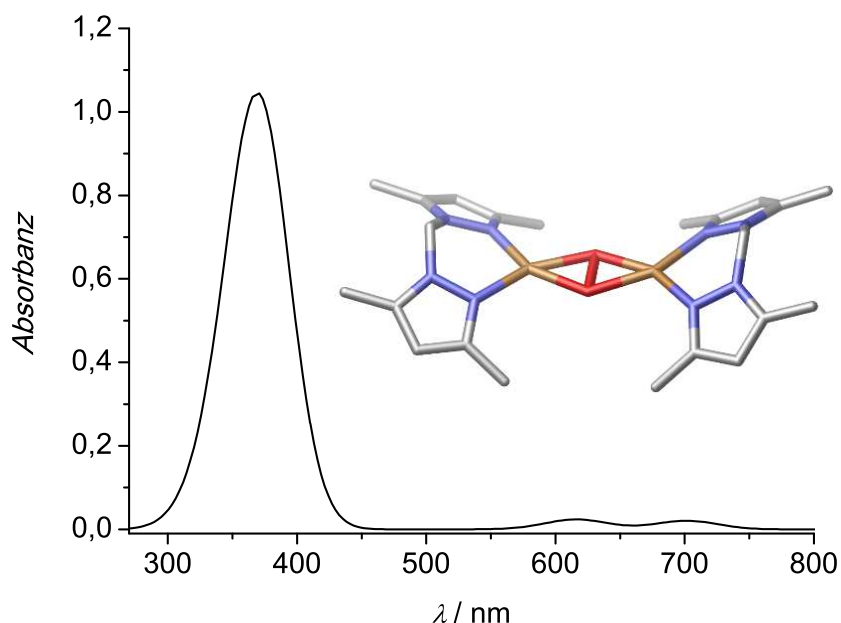


Abbildung 4.4.33. Berechnetes UV/Vis-Spektrum des strukturoptimierten Peroxointermediates von Cu<sup>I</sup>dmBPM.

Ein Vergleich des experimentellen und theoretischen UV/Vis-Spektrums zeigt, dass die Absorptionsspektren sehr gut hinsichtlich der Lage und Anzahl der Banden übereinstimmen. Im experimentellen Spektrum war das Auftreten der zusätzlichen Bande im Bereich um 700 nm auffällig. Diese Bande, die durch  $O_2^{2-}(\pi^*_\sigma) \rightarrow Cu^{II}$  und  $O_2^{2-}(\pi^*_\nu) \rightarrow Cu^{II}$  Übergänge hervorgerufen wird, ist ebenfalls in dem theoretischen UV/Vis-Spektrum zu finden.

Neben der theoretischen Betrachtung der Peroxointermediate der relevanten Katalysatorkomplexe lag ein weiterer Fokus der DFT-Studien auf der Strukturoptimierung der in der Abbildung 4.4.34 gezeigten Intermediate **2<sup>BPM</sup>** und **4<sup>BPM</sup>**.

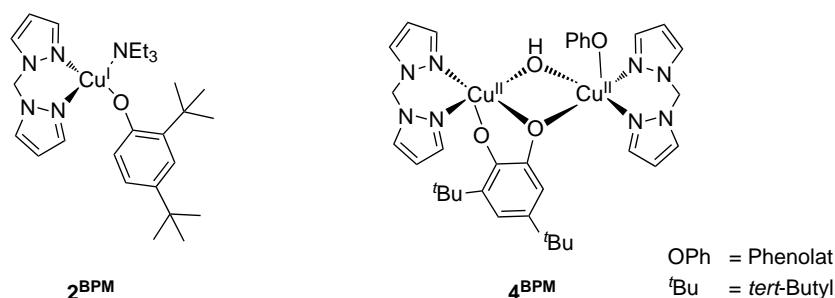
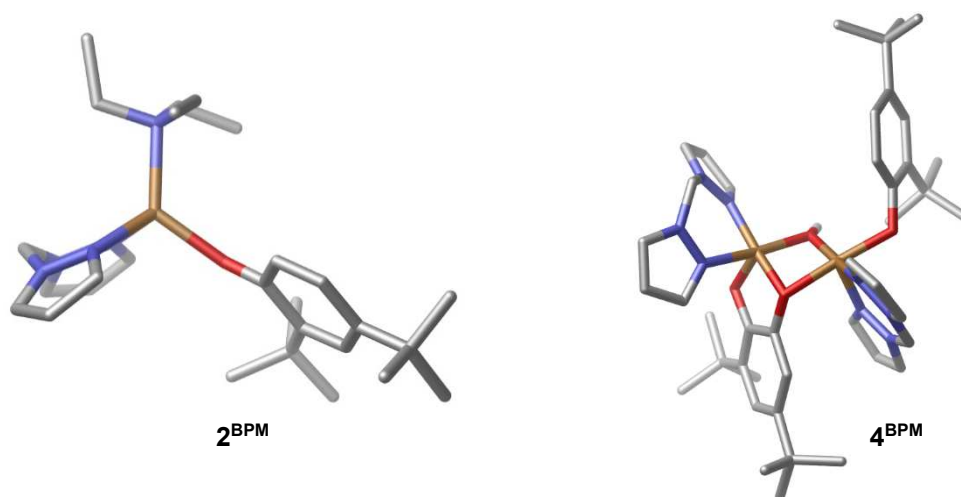


Abbildung 4.4.34. Strukturen der interessanten Intermediate **2<sup>BPM</sup>** und **4<sup>BPM</sup>**.

Die Intermediate  $2^{\text{BPM}}$  und  $4^{\text{BPM}}$  stellen wichtige Intermediate im katalytischen Zyklus der untersuchten Modellsysteme dar. Besonders die asymmetrische Koordination im Intermediat  $4^{\text{BPM}}$  ist für den aromatischen *ortho*-Hydroxylierungsschritt essentiell. In diesem Zusammenhang wurden die strukturoptimierten Intermediate des **BPM**-Systems betrachtet. Die DFT-Ergebnisse sind in der Abbildung 4.4.35 gezeigt.



**Abbildung 4.4.35.** DFT-optimierte Strukturen der Intermediate  $2^{\text{BPM}}$  (links) und  $4^{\text{BPM}}$  (rechts); C = silber, N = blau, Cu = messingfarben. Die Protonen wurden der Übersicht halber ausgeblendet.

Das Intermediat  $2^{\text{BPM}}$  in der Abbildung 4.4.35 (links) zeigt eine sehr günstige tetraedrische Koordinationsgeometrie, in der der Triethylaminligand die Spitze des Tetraeders bildet. Die Grundfläche des Tetraeders wird durch die Bis(pyrazolyl)methan-Einheit sowie durch das koordinierte Phenolat aufgespannt. Die Geometrie weist keine verzerrte Struktur auf, die Winkel zum Zentralatom betragen  $109.4^\circ$ . Weiterhin koordiniert das Phenolat über das Sauerstoffatom der Hydroxygruppe in einem Winkel von  $147.9^\circ$  an das Zentralatom. Durch die Koordination der Bis(pyrazolyl)methan-Einheit am Kupferatom wird das Ligandenrückgrat auch nicht eingeschränkt und die Methylbrücke weist mit einem Winkel von  $113.2^\circ$  eine spannungsfreie Geometrie auf. Die Winkel und Abstände der Strukturoptimierung lassen somit den Schluss zu, dass die Verbindung  $2^{\text{BPM}}$  eine sehr günstige Geometrie aufweist.

Das Intermediat  $4^{\text{BPM}}$  ist die für die Chinonbildung bedeutende Zwischenstufe. Trotz intensiver Forschungen in den letzten Jahren, konnte bisher kein definierter struktureller Nachweis dieses Intermediates erhalten werden. Diesbezüglich lassen quantenchemische Studien erste Einblicke in die mögliche Koordinationsgeometrie zu. Das für das **BPM**-System strukturoptimierte Intermediat

**4<sup>BPM</sup>** ist in der Abbildung 4.4.35 (rechts) gezeigt. Zwischen zwei Kupferionen wird die  $\mu$ -Catecholato- $\mu$ -hydroxo-Einheit aufgespannt, die den elektrophilen Angriff in *ortho*-Position des Substrats vermittelt. Die asymmetrische Koordination des Catecholato-Addukts zeigt eine günstige Geometrie für den Hydroxylierungsschritt. Das Substrat koordiniert in einem Winkel von  $105.1^\circ$  an die ( $\mu$ -oxo)-Brücke. Das zweite koordinierte Substrat ist in einem Winkel von  $119.6^\circ$  über dem  $\mu$ -Catecholato- $\mu$ -hydroxo-Kern vororientiert für eine nachfolgende *ortho*-Hydroxylierung. Das unsubstituierte Bis(pyrazolyl)methan-Ligandengerüst ist für das Catecholato-Intermediat begünstigt, das es keine sterisch anspruchsvollen Reste trägt. Somit können sich die Ligandeneinheiten aus der Ebene drehen, um den elektrophilen Angriff in *ortho*-Position zu ermöglichen.

Die DFT-Studien der **BPM**-Systeme zeigen einen theoretischen Einblick in die wichtigen Intermediate des katalytischen Zyklus. Insbesondere die verschiedenen Strukturen der Peroxointermediate lassen darauf schließen, dass die Substituenten der Bis(pyrazolyl)methan-Einheit einen immensen Einfluss ausüben. Darüber hinaus zeigten die Strukturoptimierungen der Intermediate **2<sup>BPM</sup>** und **4<sup>BPM</sup>**, dass die symmetrischen Modellsysteme für die Ausbildung entsprechender Intermediate geeignet sind, sodass der postulierte katalytische Zyklus sehr wahrscheinlich durchlaufen wird.

#### 4.4.7 Mechanistische Studien der BPM-Systeme

In dem Kapitel 4.2.6 der **L<sub>hpzX</sub>**-Systeme wurde bereits ein möglicher katalytischer Zyklus der mononuklearen Modellsysteme vorgestellt. Dieser Katalysezyklus berücksichtigt einen dinuklearen Mechanismus für die *ortho*-Chinonbildung über ein  $\mu$ - $\eta^2$ : $\eta^2$ -Peroxointermediat als reaktive Kupfer-Sauerstoff-Spezies (vgl. Abbildung 4.2.29) und wurde bereits für das **L<sub>bzm1</sub>**-, das **L<sub>py1</sub>**- sowie die **L<sub>hpzX</sub>**-Systeme etabliert.<sup>[169,171,172]</sup> Dieser Katalysezyklus wurde jeweils für die Bildung des 3,5-DTBQ ausgehend vom 2,4-DTBP-H postuliert und für die Reaktivität der **BPM**-Systeme darf ein vergleichbarer Zyklus angenommen werden.

Die Oxygenierungsreaktionen der **BPM**-Systeme unter Verwendung des Substrats 4-Methylphenol (4-MeP-H) zeigten während der UV/Vis-spektroskopischen Studien eine Besonderheit im Hinblick auf die anfängliche Bildung eines Kupfer(II)-Semichinonkomplexes (vgl. Kapitel 4.4.3.7). Die neben der Bildung des *ortho*-Chinons ablaufende Bildung des Kupfer(II)-Semichinonkomplexes war während der ersten zwei Stunden der Oxygenierung beobachtbar, bis sich dieser Komplex wieder zersetzte und die Chinonbildung weiter zunahm. Für

diese Reaktivität des Substrats 4-Methylphenol soll nachfolgend ein katalytischer Zyklus formuliert werden (Abbildung 4.4.36).

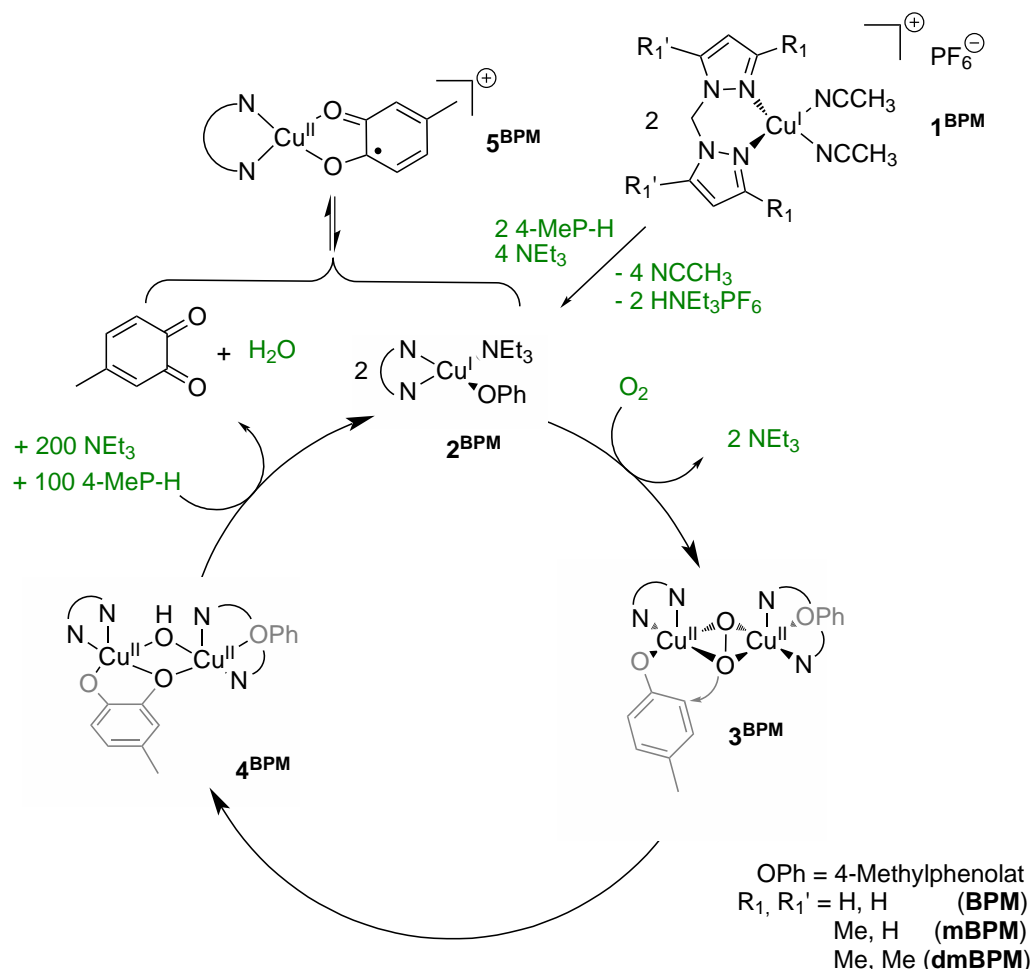


Abbildung 4.4.36. Vorgeschlagener Katalysezyklus für die **BPM**-Systeme über ein  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxointermediat.

Ausgehend von dem mononuklearen Katalysatorkomplex  $1^{\text{BPM}}$  erfolgt durch die Zugabe des Substrats 4-Methylphenol und der Base Triethylamin die Bildung eines Phenolato-Triethylamin-Komplexes ( $2^{\text{BPM}}$ ). Dabei werden die zuvor koordinierten Acetonitrilliganden durch das Phenolat und das Triethylamin ausgetauscht. Die Reaktion des Komplexes  $2^{\text{BPM}}$  mit molekularem Sauerstoff resultiert in der Bildung des ternären Intermediates  $3^{\text{BPM}}$ , ein dinuklearer Komplex, in dem die Kupferionen über einen Peroxidliganden in einer  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Geometrie vorliegen. Das Substrat 4-Methylphenol ist auf dieser Stufe des Zyklus bereits für die *ortho*-Hydroxylierung an den Kupferzentren vorkoordiniert. Die nachfolgende Bildung des  $\mu$ -Catecholato- $\mu$ -hydroxo-verbrückenden Intermediates  $4^{\text{BPM}}$  induziert die *ortho*-Hydroxylierung des asymmetrisch koordinierten Substrats.

Ausgehend von dem Catecholato-Intermediat **4<sup>BPM</sup>** wird das 4-Methyl-*ortho*-Chinon gebildet, was UV/Vis-spektroskopisch durch eine intensive Bande bei 445 nm detektiert wird. Das freigesetzte *ortho*-Chinon und der regenerierte Katalysatorkomplexe **2<sup>BPM</sup>** gehen eine Konkurrenzreaktion ein, die zu der Bildung des Kupfer(II)-Semichinonkomplexes **5<sup>BPM</sup>** führt. Dieser Komplex wird UV/Vis-spektroskopisch mit einer Absorbanz bei 655 nm beobachtet. Zerfällt der Kupfer(II)-Semichinonkomplex nach geraumer Zeit wieder, kann folglich mehr freies Chinon gebildet werden, da mehr Katalysator für den katalytischen Durchlauf zur Verfügung steht. Interessanterweise wird ab einer gewissen Oxygenierungszeit kein Kupfer(II)-Semichinonkomplex mehr UV/Vis-spektroskopisch beobachtet.

#### 4.5 Fazit

Die symmetrischen Modellsysteme, aufgebaut aus den Kupfer(I)-Komplexen  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{BPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$ ,  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{mBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  und  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{dmBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$ , wurden über mehrstufige Synthesen hergestellt und charakterisiert. Die drei Kupfer(I)-Komplexe wurden als Katalysatorkomplexe hinsichtlich der *ortho*-Hydroxylierung sechs verschiedener monophenolischer Substrate untersucht. Die erhaltenen Oxygenierungsprodukte stellen *ortho*- und *para*-Chinone dar, die mittels UV/Vis-spektroskopischer und NMR-spektroskopischer Untersuchungen charakterisiert wurden. Dabei zeigte sich, dass sich die Oxygenierungsreaktionen der verschieden substituierten externen Substrate deutlich unterscheiden. Zum Vergleich der verschiedenen Substrate wurde jeweils die TON und TOF der katalytischen Chinonbildung betrachtet. Die Ergebnisse der drei untersuchten Modellsysteme, kombiniert mit der Untersuchung der sechs Substrate, sind in der Abbildung 4.5.1 und der Abbildung 4.5.2 dargestellt.

Wie bereits die Untersuchungen der **L<sub>hpz</sub>X**-Systeme zeigten, konnten die besten Ergebnisse im Hinblick auf die größte Selektivität mit der Verwendung des Substrats 2,4-DTBP-H erreicht werden. Der Vergleich der TON in Abbildung 4.5.1 zeigt, dass die höchste TON (21) mit dem 2,4-DTBP-H in Gegenwart des **BPM**-Systems als Katalysatorkomplex erreicht wurde. Das Ergebnis ist vergleichbar mit dem des **L<sub>py</sub>1**- und **L<sub>hpz</sub>2**-Systems.<sup>[169,172]</sup>

Der Aspekt, dass die symmetrischen **BPM**-basierten Modellsysteme eine katalytische Aktivität aufweisen steht in direktem Kontrast zu dem bereits früher untersuchten symmetrischen Pyridin-System  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L3}(\text{NCCH}_3)]\text{PF}_6$  (vgl. Abbildung 4.4.1), was auf eine höhere Reaktivität des Pyrazolkerns schließen lässt.<sup>[169,175]</sup> Innerhalb der Reihe der Bis(pyrazolyl)methan-basierten Modellsysteme zeigte das **BPM**-System die höchste katalytische Aktivität, dicht gefolgt von dem

einfach substituierten **mBPM**-System. Im Gegensatz dazu führt die 3,5-dimethyl-Substitution im **dmBPM**-System zu einer deutlich geringeren katalytischen Aktivität, da aufgrund des sterischen Anspruchs des Ligandengerüsts die Koordination des Substrats gehindert ist. Einhergehend mit diesem Ergebnis konnte lediglich für den schwächsten Katalysatorkomplex ein  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-}$ Peroxo-Intermediat UV/Vis-spektroskopisch detektiert werden.

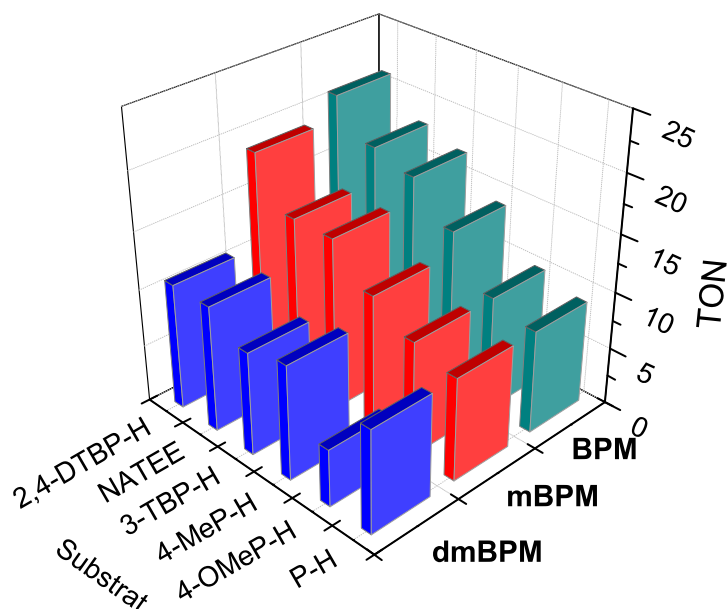


Abbildung 4.5.1. Zusammenstellung der erhaltenen TON für die Oxygenierung sechs verschiedener Substrate unter Verwendung der symmetrischen **BPM**-Modellkomplexe.

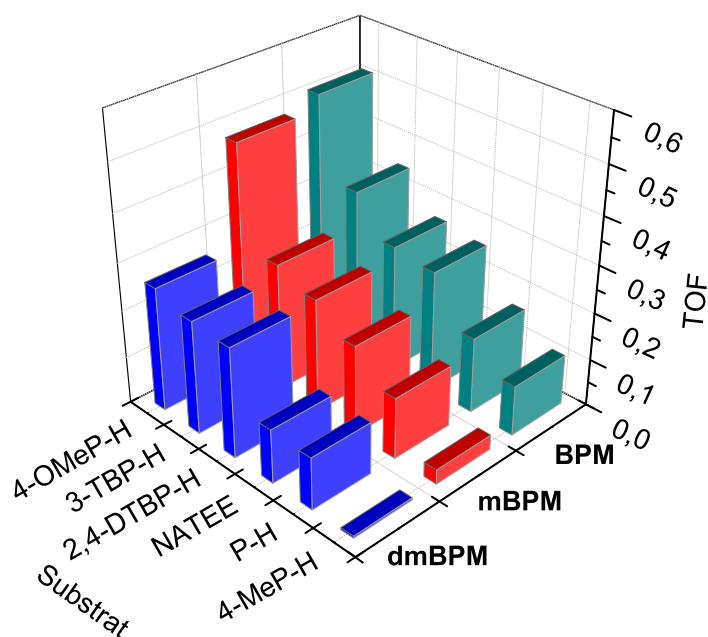


Abbildung 4.5.2. Zusammenstellung der erhaltenen TOF für die Oxygenierung sechs verschiedener Substrate unter Verwendung der symmetrischen **BPM**-Modellkomplexe.

Dieser Aspekt basiert auf der langsameren Reaktionsgeschwindigkeit und der damit verbundenen erhöhten Stabilität der reaktiven Kupfer-Sauerstoff-Spezies, was durch die sterisch anspruchsvollen Methylsubstituenten induziert wird.<sup>[175]</sup>

Im Hinblick auf die Substratvariation zeigten die elektronenreichen Monophenole 2,4-DTBP-H and 3-TBP-H die größte Ausbeute hinsichtlich der Bildung des entsprechenden *ortho*-Chinons. Im Gegensatz dazu zeigten die Oxygenierungen des 2,4-DTBP-H zwar die höchste TON, die größte Reaktionsgeschwindigkeit wurde jedoch mit dem Monophenol 4-Methoxyphenol erreicht (Abbildung 4.5.2). Allerdings wird die Produktbildung in dieser Reaktion durch die Bildung eines Nebenproduktes limitiert.

Die katalytische Oxygenierung des L-Tyrosinderivates *N*-Acetyl-L-tyrosinethylester zeigte hinsichtlich der TON ebenfalls sehr gute Ergebnisse, jedoch ist die Reaktionszeit auf zwei Stunden begrenzt, da das gebildete *ortho*-Chinon sich mit steigender Wasserkonzentration zersetzt.

Weitere Besonderheiten zeigte die Verwendung des Monophenols 4-Methylphenol als externes Substrat im Hinblick auf die anfängliche Bildung des Kupfer(II)-Semichinonkomplexes sowie des möglichen Vorliegens des *ortho*-Chinons in kupferkoordinierter Form.

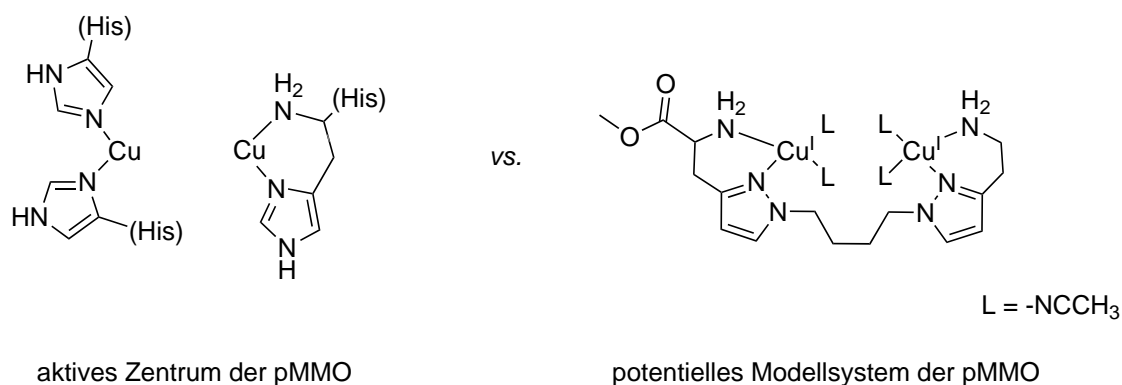
Die Studien an den symmetrischen **BPM**-Systemen zeigten, dass sich auch die Modellsysteme *ohne* Iminfunktion als Katalysatorkomplexe für katalytische Oxygenierungsreaktionen eignen. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der **L<sub>hpz</sub>X**-Systeme zeigte sich, dass sterisch anspruchsvolle Substituenten im Ligandengerüst die katalytische Aktivität hemmen. Bezüglich der Variation des externen Substrats wurde deutlich, dass alle Kombinationen aus Substrat und Katalysator die Bildung der *ortho*-Chinone katalysieren, die Effizienz jedoch mit den verschiedenen Eigenschaften der Substrate im Zusammenhang steht (Abbildung 4.5.1).





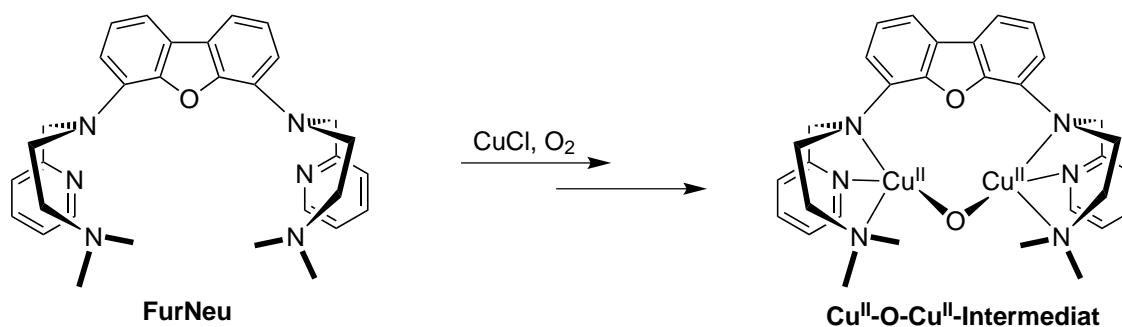
## 5 Modellsysteme der pMMO

### 5.1 Die Synthese asymmetrischer Liganden für kupferbasierte Modellsysteme der partikulären Methanmonooxygenase



#### 5.1.1 Einleitung

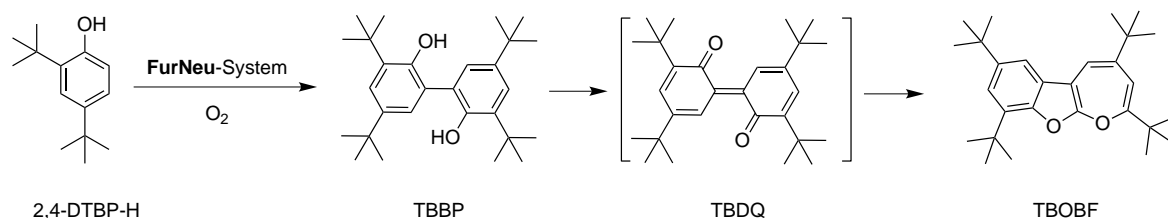
In Abschnitt 1.4.2.1 wurden bereits erste Modellsysteme für die Reaktivität der partikulären Methanmonooxygenase vorgestellt, die allerdings auf einem symmetrischen Ligandendesign basieren. Im Hinblick auf die koordinative Umgebung des aktiven Zentrums der pMMO steht die Modellierung der asymmetrischen Koordination ebenfalls im Fokus relevanter Modellsysteme. Ein erster Ansatz für ein unsymmetrisches Modellsystem der pMMO-Aktivität wurde 2013 von der Arbeitsgruppe Limberg etabliert.<sup>[131]</sup> Ihr Modellsystem, gezeigt in der Abbildung 5.1.1, basiert auf dem Liganden **FurNeu**, der aus zwei *N*-(*N*',*N*'-Dimethylaminoethyl)-(2-pyridylmethyl)amino-Bindungstaschen aufgebaut ist, die über eine Benzofuraneinheit miteinander verbrückt sind.



**Abbildung 5.1.1.** Modellsystem auf Basis des Liganden **FurNeu** von der Arbeitsgruppe Limberg; die Reaktion des  $\mu$ -Chlorido-verbrückten zweikernigen Kupfer(I)-Komplexes mit O<sub>2</sub> liefert eine *mono*( $\mu$ -*oxo*)-Spezies.<sup>[131]</sup>

Aufgrund der Geometrie des Liganden werden in einem möglichen dinuklearen Kupfer(I)-Komplex die Kupferionen sehr günstig für eine anschließende Reaktion vororientiert.

Die Reaktion des tridentaten Liganden führte infolge der Reaktion mit Kupfer(I)chlorid zu einem  $\mu$ -Chlorido-verbrückten dinuklearen Kupfer(I)-Komplex. Die anschließende Reaktion mit molekularem Sauerstoff resultierte in einer *mono*( $\mu$ -oxo)-verbrückten Kupfer-Sauerstoff-Spezies (Abbildung 5.1.1). Dieses Ergebnis steht in Analogie zur der Reaktivität des zuvor vorgestellten Cu-ZSM-5-Modellsystems (vgl. Abbildung 1.4.15). Die Ausbildung des  $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-O-Cu}^{\text{II}}$ -Intermediates konnte mit  $^{18}\text{O}_2$ -Experimenten und massenspektrometrischen Untersuchungen eindeutig nachgewiesen werden.<sup>[131]</sup> Hinsichtlich der Umsetzung der reaktiven Kupfer-Sauerstoff-Spezies wurde die Oxidation des Substrats 2,4-Di-*tert*-butylphenol untersucht. Die Autoren konnten die anfängliche Bildung des C-C-Kupplungsproduktes 3,3',5,5'-Tetra-*tert*-butylbiphenyl-2,2'-diol (TBBP) beobachten, welches weiterhin zu dem korrespondierenden Chinon 3,3',5,5'-Tetra-*tert*-butyl-2,2'-diphenochinon (TBDQ) oxidiert wurde. Dieses reaktive Zwischenprodukt isomerisiert spontan zu dem Produkt 2,4,7,9-Tetra-*tert*-butyloxepino[2,3-b]-benzofuran (TBOBF), dessen Struktur eindeutig mittels Einkristallstrukturanalyse bestimmt werden konnte (Abbildung 5.1.2).



**Abbildung 5.1.2.** Die Reaktivität des **FurNeu**-Systems; das Substrat 2,4-DTBP-H reagiert über mehrere Stufen zu dem Benzofuranderivat TBOBF.<sup>[131]</sup>

Mit der Entwicklung des **FurNeu**-Systems konnte ein weiterer wertvoller Beitrag zur Modellierung der pMMO-Aktivität geleistet werden, jedoch spiegelt das Ligandendesign im Hinblick auf einen biomimetischen Aspekt das aktive Zentrum der pMMO nicht exakt wider.

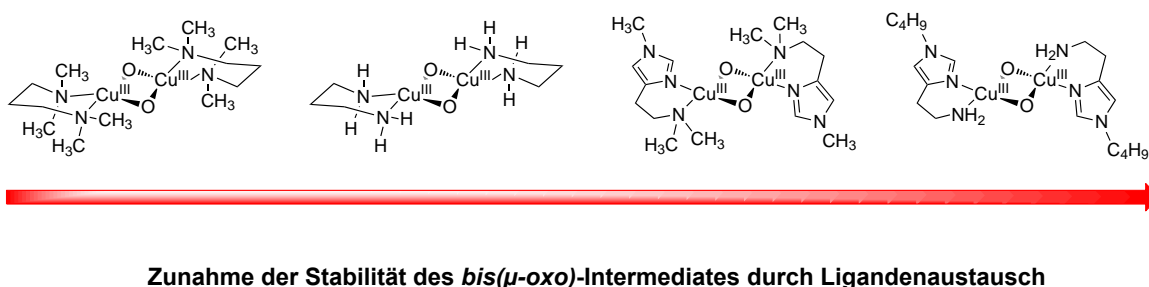
Ein deutlich biomimetischeres Design verfolgte die Arbeitsgruppe um Stack in kürzlich erschienenen Studien unter der Verwendung von primären Aminen in der Ligandenumgebung.<sup>[233-235]</sup> Im Fokus ihrer Untersuchungen stand die Modellierung eines reaktiven *bis*( $\mu$ -oxo)-Intermediates, das durch die koordinative Stärke primärer Amine stabilisiert werden soll. Diesbezüglich stand die Synthese von Kupfer(I)-Komplexen auf Basis der Liganden

1,3-Diaminopropan und *N,N*-Dimethyl-1,3-diaminopropan sowie verschiedenen substituierten Histamin- und Imidazol-derivate im Vordergrund.

In einer ersten Studie aus dem Jahre 2014 untersuchten die Autoren die Stabilität und Selektivität einer *bis*( $\mu$ -*oxo*)-Spezies, ausgehend von verschiedenen Kupfer(I)-Präkursoren und dem Liganden *N,N,N',N'*-Tetramethyl-1,3-diaminopropan.<sup>[233]</sup>

Bei -125 °C wurde der *in situ* gebildete Kupfer(I)-Komplex in 2-Methyltetrahydrofuran (2-Me-THF) durch Einleiten von molekularem Sauerstoff oxygeniert und mittels UV/Vis-Spektroskopie untersucht. Das erhaltene Absorptionsspektrum zeigte keinen eindeutigen Hinweis auf das Vorliegen der erwarteten Kupfer-Sauerstoff-Spezies. Diesbezüglich wurde auf die Bildung verschiedener reaktiver Kupfer-Sauerstoff-Addukte geschlossen. Die anschließende Zugabe von zwei Äquivalenten *N,N*-Dimethyl-1,3-diaminopropan bei tiefen Temperaturen führte zu einer Ligandenaustauschreaktion, und die Bildung des *bis*( $\mu$ -*oxo*)-Intermediates war beobachtbar.<sup>[233]</sup> Eine nachfolgende Zugabe von 1,3-Diaminopropan zu dem *bis*( $\mu$ -*oxo*)-Intermediat resultierte in einem erneuten Ligandenaustausch und der Bildung eines thermodynamisch stabileren Kupfer-Sauerstoff-Intermediates in Form des *bis*( $\mu$ -*oxo*)-Kerns (Abbildung 5.1.3).

In einer weiteren Studie der Arbeitsgruppe Stack aus dem Jahr 2015 wurde die Ligandenaustauschreaktion ebenfalls untersucht, als Liganden wurden dabei verschieden substituierte Histaminderivate eingesetzt.<sup>[234]</sup> Dabei zeigte sich, dass mit dem Liganden *N*<sub>τ</sub>-*n*-butyl-histamin, der ein primäres Amin als funktionelle Gruppe trägt, die größte thermodynamische Stabilität des *bis*( $\mu$ -*oxo*)-Intermediates bei -125 °C erzielt werden konnte (rechts, Abbildung 5.1.3).<sup>[234,236]</sup>

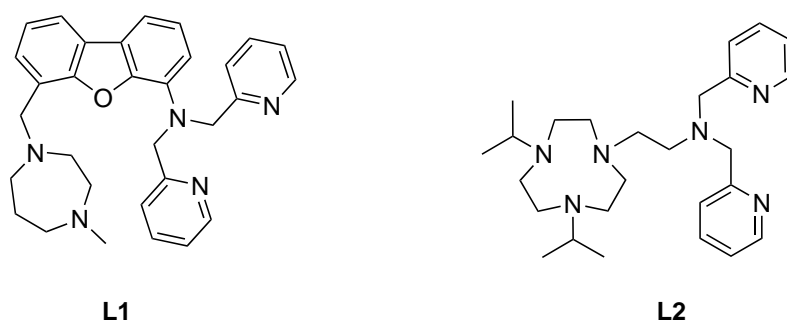


**Abbildung 5.1.3.** Die Ergebnisse der Ligandenaustauschreaktionen von der Arbeitsgruppe Stack. Mit dem Liganden *N*<sub>τ</sub>-*n*-butyl-histamin konnte die größte thermodynamische Stabilität des *bis*( $\mu$ -*oxo*)-Intermediates bei -125 °C erzielt werden.<sup>[233,234,236]</sup>

Die Verwendung primärer Amine im Ligandenrückgrat, insbesondere die natürlich vorkommenden Imidazol- und Histamingrundgerüste, eignet sich somit sehr gut für die

Modellierung des reaktiven *bis*( $\mu$ -*oxo*)-Kupfer-Sauerstoff-Kerns, der als ein mögliches Intermediat für die Reaktivität der partikulären Methanmonooxygenase diskutiert wird.<sup>[132]</sup>

Ein weiterer Beitrag zur Modellchemie der pMMO-Aktivität erfolgte mit einer aktuellen Studie der Arbeitsgruppe Limberg.<sup>[237]</sup> Die Autoren publizierten einen neuen Dibenzofuran-verbrückten Liganden (L1), der über ein asymmetrisches Grundgerüst verfügt (Abbildung 5.1.4). Der Fokus des Ligandendesigns lag dabei auf der Modellierung einer bidentaten- und einer tridentaten Koordinationseinheit innerhalb des Ligandengerüsts. Weiterhin präsentierten die Autoren in ihrer Studie ein mögliches Modellsystem der pMMO-Aktivität, das zwei tridentate Bindungseinheiten enthält und auf einem ethylenverbrückenden Spacer (L2) basiert (Abbildung 5.1.4).<sup>[237]</sup>



**Abbildung 5.1.4.** Neue asymmetrische Ligandendesigns für Modellsysteme der pMMO-Aktivität von der Arbeitsgruppe Limberg; L1 weist ein bi- und tridentates Ligandendesign der Seitenarme auf, L2 enthält zwei tridentate Koordinationseinheiten.<sup>[237]</sup>

Die Umsetzung der Liganden mit verschiedenen Kupfer(I)-Präkursoren führte zu der Bildung dinuklearer Kupfer(I)-Komplexe, die mittels verschiedener spektroskopischer Methoden charakterisiert wurden. Interessanterweise wurden die Komplexierungsreaktionen des bidentaten-tridentaten Liganden L1 mit verschiedenen Kupfer(I)-Salzen bei -40 °C durchgeführt.

Die Reaktion der erhaltenen dinuklearen Kupfer(I)-Komplexe mit molekularem Sauerstoff wurde bei -90 °C mittels UV/Vis-spektroskopischer und massenspektrometrischer Studien verfolgt. Während mit keinem der L1-basierten Komplexe mittels UV/Vis-Spektroskopie ein Kupfer-Sauerstoff-Intermediat nachgewiesen werden konnte, bildeten die Kupfer(I)-Komplexe des Liganden L2 ein entsprechendes Addukt aus, das bei 390 nm eine intensive Absorptionsbande zeigte. Die Intensität der Absorbanz nahm jedoch innerhalb von drei Minuten vollständig ab, was auf ein sehr instabiles Kupfer-Sauerstoff-Intermediat schließen ließ. Basierend auf vorherigen Studien mit ähnlichen Ligandensystemen postulierten die Autoren die Bildung eines äußerst instabilen *bis*( $\mu$ -*oxo*)-Intermediates.<sup>[237]</sup> Die *in situ* massenspektrometrischen Untersuchungen bei kryogenen Temperaturen ließen jedoch keine eindeutige Aussage über die Struktur des Kupfer-

Sauerstoff-Intermediates zu, da die erhaltenen Daten auf die Bildung des Cu<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Kerns auf inter- und intramolekularer Ebene mehrkerniger Koordinationscluster hindeuteten.<sup>[237]</sup>

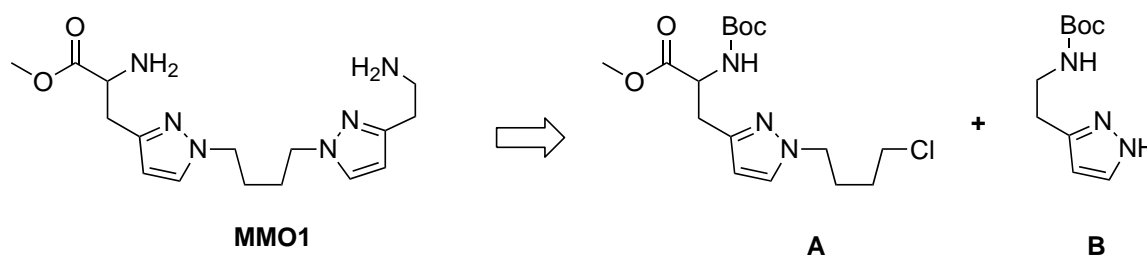
Somit konnte nach dem aktuellen Stand der Forschung noch kein definiertes asymmetrisches Modellsystem der pMMO-Aktivität etabliert werden, welches sowohl ein reaktives Kupfer-Sauerstoff-Intermediat ausbildet als auch die C-H-Aktivierung von entsprechenden Substraten katalysiert.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollten entsprechende kupferbasierte dinukleare Modellsysteme der pMMO-Aktivität unter Berücksichtigung einer (i) asymmetrischen und (ii) biomimetischen Ligandenumgebung synthetisiert und charakterisiert werden. Dabei wurde hinsichtlich des Ligandendesigns der Fokus auf die Verwendung einer aminosäurebasierten Struktur sowie einer primären Aminfunktion gelegt. Die Ergebnisse, insbesondere im Hinblick auf die anspruchsvolle synthetische Herausforderung zur Realisierung solcher sogenannten **MMO**-Modellsysteme, werden im weiteren Verlauf dieses Kapitels vorgestellt.

### 5.1.2 Synthetische Studien zur Darstellung der MMO-Systeme

Für die Darstellung biomimetischer Modellsysteme der pMMO-Aktivität wurde zunächst ein dinuklearer Kupfer(I)-Komplexe auf Basis des Liganden **MMO1** gewählt (Abbildung 5.1.5).

Der Ligand **MMO1** basiert auf zwei Pyrazoleinheiten, die mit einer C4-Kette über die Stickstoffatome der Heterozyklen miteinander verbrückt sind. Während eine modifizierte Pyrazoleinheit in 3-Position des Heterozyklus eine veresterte Aminosäureeinheit trägt, ist die zweite Pyrazoleinheit in 3-Position durch einen Ethylamin-Rest modifiziert (Abbildung 5.1.5). Die Pyrazolgrundstruktur der Heterozyklen wurde gewählt, da sie im Vergleich zum imidazolbasierten Histidin synthetisch leichter zugänglich ist und dennoch vergleichbare elektronische Eigenschaften aufweist.



**Abbildung 5.1.5.** Das gewählte Design des asymmetrischen Liganden **MMO1** für ein hoch biomimetisches Modellsystem der pMMO-Aktivität; retrosynthetische Zerlegung in die modifizierten Pyrazoleinheiten **A** und **B**.

Die Koordinationseinheit der veresterten Aminosäure soll den Histidinrest des aktiven Zentrums imitieren, welches im natürlichen System das Kupferion sowohl über die terminale Aminfunktion als auch über das Stickstoffatom des Heterozyklus koordiniert (vgl. Abbildung 1.4.8).

Zur Realisierung des anspruchsvollen Designs des neuen asymmetrischen Liganden **MMO1** wurde eine konvergente Syntheseroute über mehrere Syntheseschritte gewählt. Die Synthesen erfolgten teilweise in Anlehnung an literaturbekannte Verbindungen und Vorschriften. Im Fokus stand dabei, dass zunächst die Funktionalisierung der einzelnen Pyrazoleinheiten erfolgt und der Schlüsselschritt die anspruchsvolle Verbrückung der beiden in Abbildung 5.1.5 gezeigten modifizierten Heterozyklen **A** ( $\beta$ -(1-Chlorbutyl-3-Pyrazolyl)-Boc-L-alanin-methylester) und **B** (3-(2-(*N*-Boc)aminoethyl)-1*H*-pyrazol) darstellt. Die Verbrückung der beiden Bausteine **A** und **B** erst in den letzten Schritten der Syntheseroute durchzuführen, soll den asymmetrischen Aufbau des Ligandengerüsts gewährleisten.

### 5.1.2.1 Synthetische Studien zur Darstellung von $\beta$ -(1-Chlorbutyl-3-pyrazolyl)-Boc-L-alanin-methylester, Baustein A

Die Darstellung des  $\beta$ -(1-Chlorbutyl-3-pyrazolyl)-Boc-L-alanin-methylester (**A**) konnte über eine mehrstufige, lineare Syntheseroute realisiert werden (Abbildung 5.1.6).

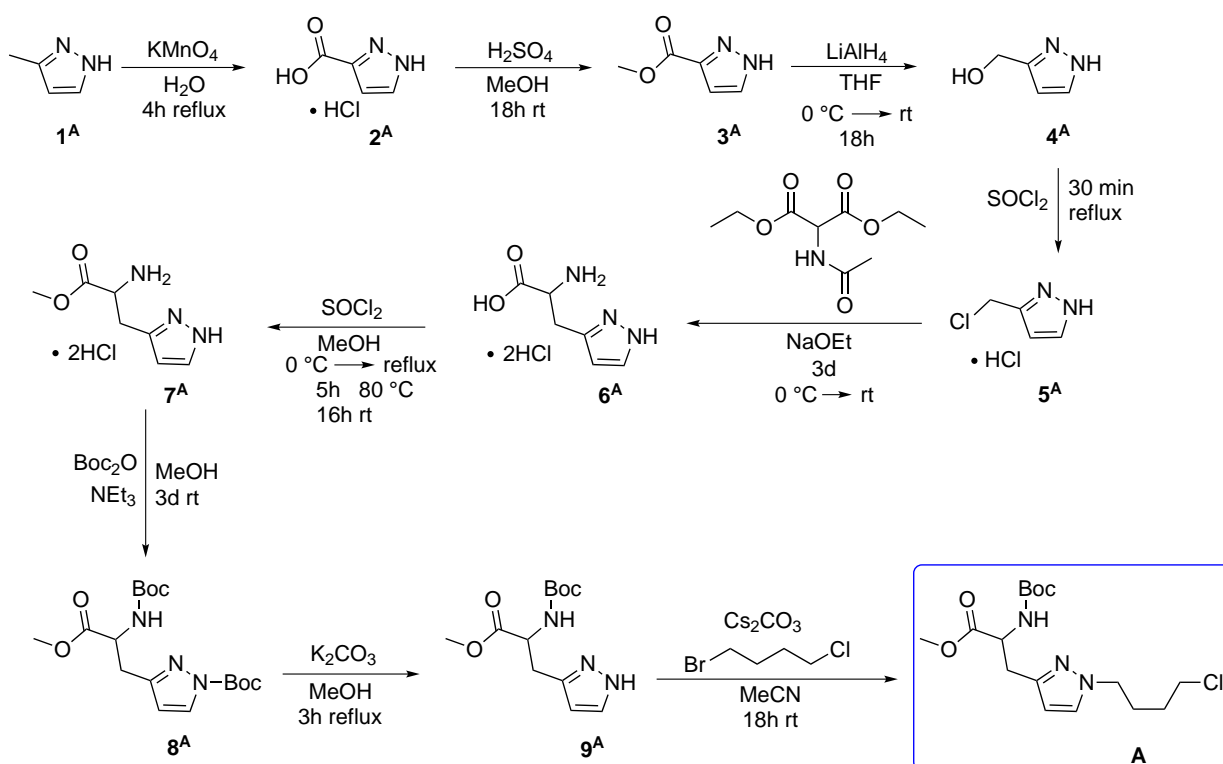


Abbildung 5.1.6. Mehrstufige Syntheseroute zur Darstellung der Verbindung **A**.<sup>[240-248]</sup>

Im Vordergrund der Synthese des neuen Bausteins **A** stand dabei der Aufbau der  $\alpha$ -Aminosäureeinheit  $\beta$ -(1*H*-Pyrazol-3-yl)-L-alanin (**6<sup>A</sup>**), um ein hoch biomimetisches Ligandendesign des möglichen Modellsystems zu gewährleisten. Bei der Verbindung **6<sup>A</sup>** handelt es sich um eine natürlich, in den Kernen der Wassermelone (*Citrullus vulgaris*) vorkommende  $\alpha$ -Aminosäure.<sup>[238]</sup> Die Verbindung  $\beta$ -(1*H*-Pyrazol-3-yl)-L-alanin ist zwar kommerziell erhältlich, stellt jedoch mit einem Preis von knapp 990 Euro pro 500 mg Substanz eine derart teure Chemikalie dar, dass diese Verbindung im Rahmen dieser Arbeit selbst synthetisiert wurde.<sup>[239]</sup>

Die Abbildung 5.1.6 veranschaulicht die Syntheseroute zur Darstellung der alkylierten Pyrazolkomponente **A** über die Synthese von  $\beta$ -(1*H*-Pyrazol-3-yl)-L-alanin (**6<sup>A</sup>**). Die detaillierten Synthesevorschriften werden in dem Kapitel 8.4 behandelt.

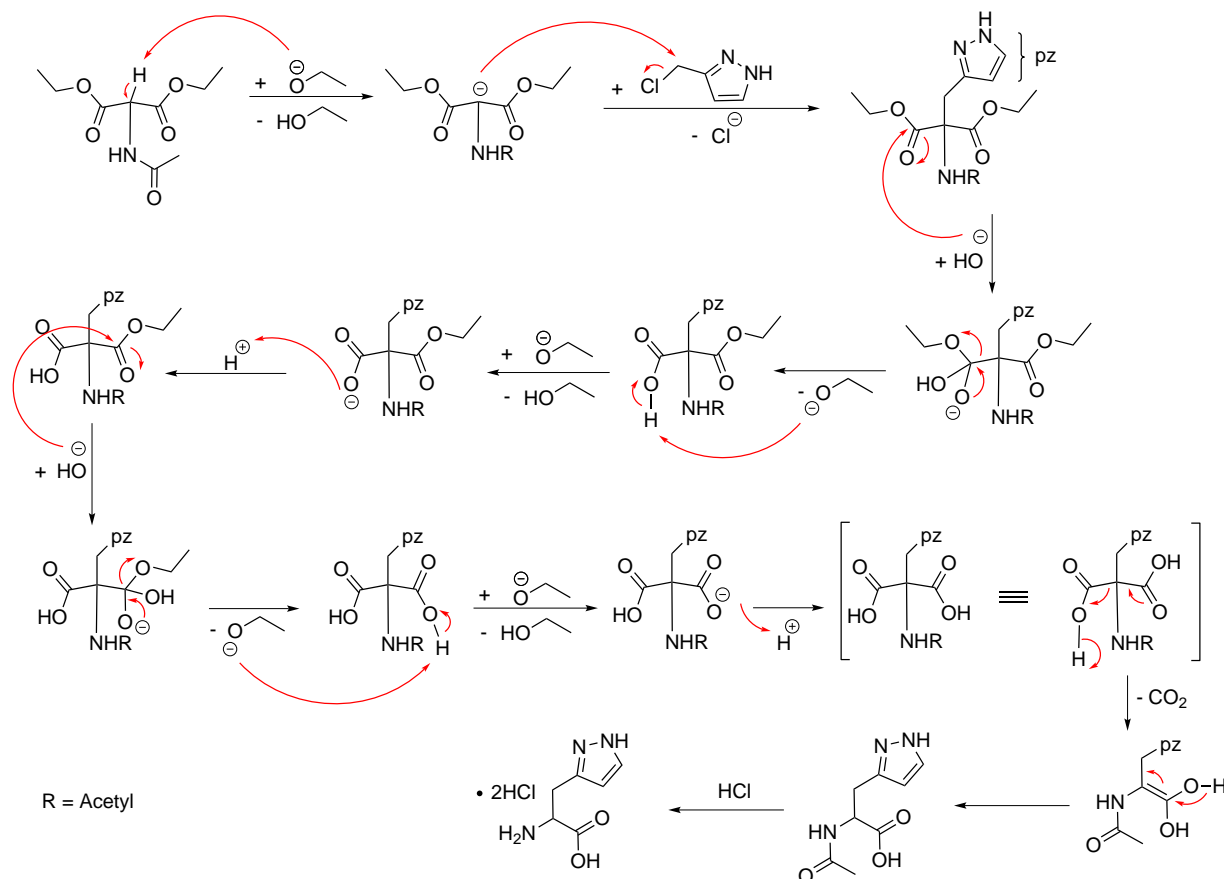
Ausgehend von dem kommerziell erhältlichen 3-Methyl-1*H*-pyrazol (**1<sup>A</sup>**) wurde nach einer Vorschrift von Moriyama *et al.* über eine Oxidation der Methylgruppe mittels Kaliumpermanganat (KMnO<sub>4</sub>) die entsprechende Carbonsäure **2<sup>A</sup>** nach präparativer Aufarbeitung in zufriedenstellender Ausbeute und Reinheit als Hydrochlorid erhalten.<sup>[240]</sup>

Die Carbonsäure **2<sup>A</sup>** wurde anschließend ohne weitere Aufreinigung in einer säurekatalysierten Veresterung in Gegenwart von konz. Schwefelsäure (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und Methanol (MeOH) in den entsprechenden Carbonsäuremethylester 1*H*-Pyrazol-3-carbonsäuremethylester (**3<sup>A</sup>**) überführt. Die Synthese erfolgte ebenfalls nach einer literaturbekannten Vorschrift von Moriyama *et al.*, und der Carbonsäuremethylester **3<sup>A</sup>** konnte in nahezu quantitativer Ausbeute als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten werden.<sup>[240]</sup> Eine anschließende Reduktion der Carbonylverbindung **3<sup>A</sup>** mit einer 1 M Lithiumaluminiumhydridlösung (LiAlH<sub>4</sub>) lieferte nach wässriger Aufarbeitung den primären Alkohol **4<sup>A</sup>** als farbloses Öl.<sup>[241]</sup> Da sich die Verbindung **3<sup>A</sup>** nur sehr schlecht in Tetrahydrofuran (THF) löste, wurde eine kommerziell erhältliche LiAlH<sub>4</sub>-Lösung verwendet, um das notwendige Volumen an Lösungsmittel zu minimieren. In Anlehnung an eine Vorschrift von Luijten *et al.* wurde schließlich der primäre Alkohol durch Umsetzung mit Thionylchlorid (SOCl<sub>2</sub>) in die chlorierte Spezies 3-Chlormethyl-1*H*-pyrazol-Hydrochlorid (**5<sup>A</sup>**) überführt.<sup>[242]</sup> Das Chlorid **5<sup>A</sup>** konnte nach mehrmaligem Waschen mit Dichlormethan in Form des entsprechenden Hydrochlorids als kristalliner, blassgelber Feststoff in sehr guter Reinheit isoliert werden. Das erhaltene Chlorid **5<sup>A</sup>** stellte ein elementares Edukt für die Synthese der Aminosäure  $\beta$ -(1*H*-Pyrazol-3-yl)-L-alanin (**6<sup>A</sup>**) dar.

In Anlehnung an literaturbekannte Vorschriften von Jones und Tolman *et al.* erfolgte die Synthese der  $\alpha$ -Aminosäure **6<sup>A</sup>** ausgehend von 3-Chlormethyl-1*H*-pyrazol-Hydrochlorid (**5<sup>A</sup>**).<sup>[243,244]</sup> Der

zugrundeliegende Mechanismus der Synthese von  $\beta$ -(1*H*-Pyrazol-3-yl)-L-alanin (**6<sup>A</sup>**) stellt eine Malonestersynthese zum Aufbau alkylierter Essigsäuren dar.<sup>[245,246]</sup>

Im ersten Schritt des Mechanismus wird Acetamidomalonsäurediethylester durch die starke Base Natriumethanolat in der  $\alpha$ -Position deprotoniert. Die Estergruppen weisen beide elektronenziehende Eigenschaften auf, wodurch die Deprotonierung aufgrund der aciden Eigenschaften des Wasserstoffatoms in dieser Position sehr begünstigt ist (Abbildung 5.1.7).



**Abbildung 5.1.7.** Mechanismus der Malonestersynthese zur Darstellung von  $\beta$ -(1*H*-Pyrazol-3-yl)-L-alanin (**6<sup>A</sup>**), ausgehend von Acetamidomalonsäurediethylester.<sup>[245,246]</sup>

Im nächsten Schritt, gezeigt in Abbildung 5.1.7, erfolgt der nukleophile Angriff des deprotonierten Kohlenstoffatoms auf das 3-Chlormethyl-1*H*-pyrazol **5<sup>A</sup>** über einen  $S_N2$ -Mechanismus, wodurch der  $\alpha$ -alkylierte *N*-acetylgeschützte Malonsäurediethylester erhalten wird (Abbildung 5.1.7). Die Anwesenheit der im deutlichen Überschuss eingesetzten Base Natriumethanolat induziert anschließend eine basenkatalysierte Hydrolyse der endständigen Estergruppen. Infolge einer Decarboxylierungsreaktion durch Refluxieren wird ein Molekül Kohlenstoffdioxid abgespalten, sodass aus der vorherigen Dicarbonsäure eine *N*-acetylgeschützte  $\alpha$ -Aminosäure erhalten wird. Im letzten Schritt erfolgt die Entschützung der geschützten Aminfunktion durch eine saure Hydrolyse in Gegenwart von konzentrierter Salzsäure (HCl). Als finales Produkt wurde  $\beta$ -(1*H*-Pyrazol-3-yl)-



L-alanin ( $6^A$ ) als Dihydrochlorid in Form eines farblosen, kristallinen Feststoffs mit sehr charakteristischem Geruch erhalten. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung  $6^A$  ist in Abbildung 5.1.8 gezeigt.

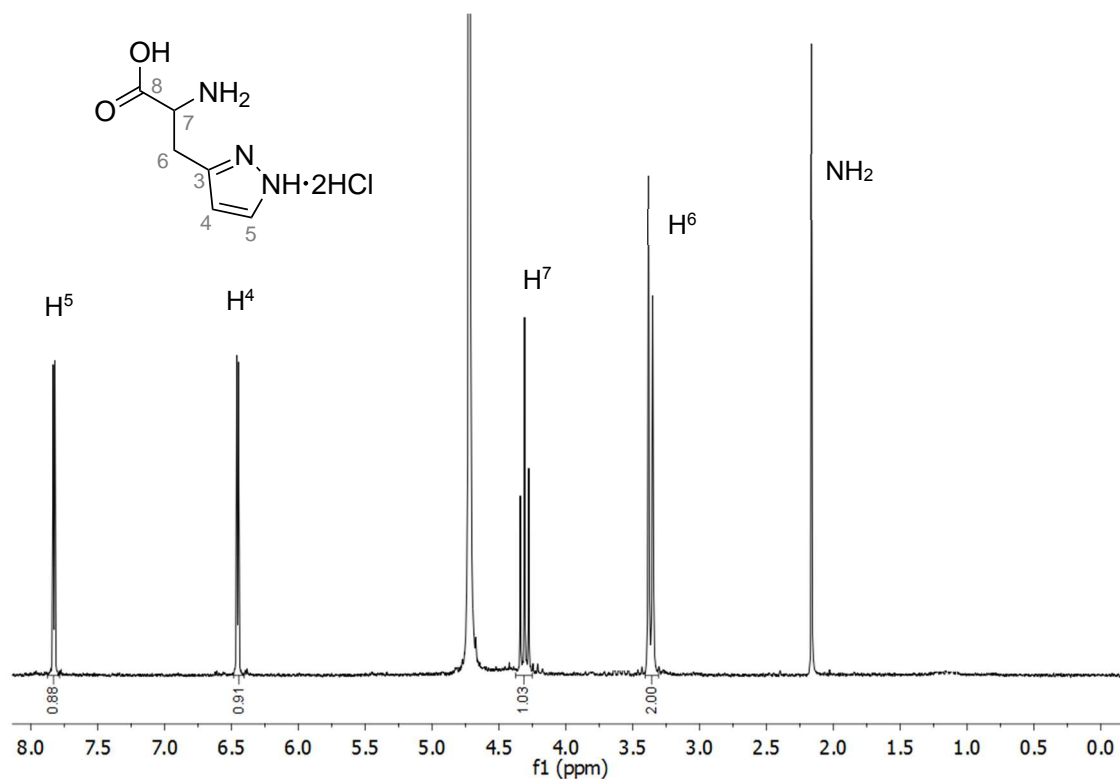
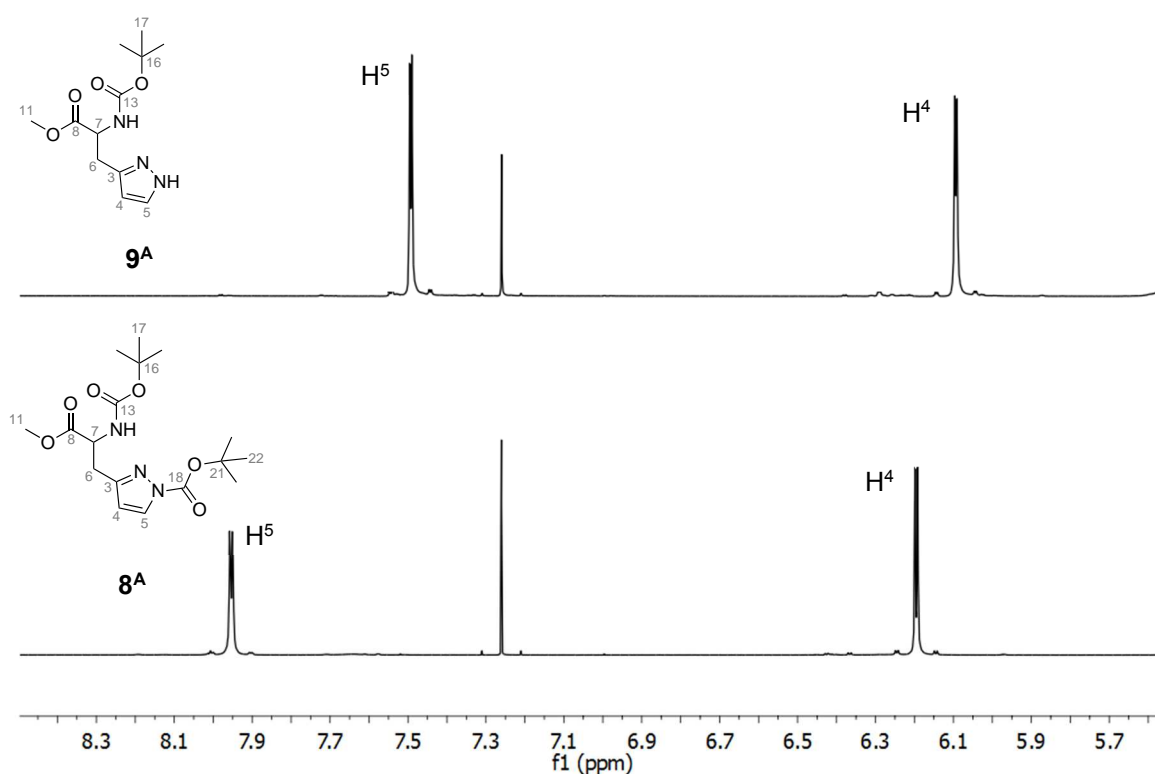


Abbildung 5.1.8.  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung  $\beta$ -(1H-Pyrazol-3-yl)-L-alanin ( $6^A$ ); gemessen in  $\text{D}_2\text{O}$ .

Zur Vermeidung einer Deprotonierung der Carbonsäurefunktion erfolgte im weiteren Verlauf der Synthese des Bausteins **A** die Veresterung der Aminosäure  $6^A$  zum Methylester  $7^A$ . Da die Aminosäurestruktur nicht stabil gegenüber den Bedingungen einer säurekatalysierten Veresterung ist, wurde ein Umweg über eine *in situ* Generierung eines Carbonsäurechlorides gewählt. Diesbezüglich wurde die Aminosäure  $6^A$  in Anlehnung an eine Vorschrift von Sagheer *et al.* bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  durch Zugabe von Thionylchlorid intermediär in das entsprechende Carbonsäurechlorid überführt. Durch Refluxieren in Methanol konnte nach präparativer Aufarbeitung der Methylester  $7^A$  als blassgelber Feststoff in sehr guter Reinheit und Ausbeute isoliert werden.<sup>[247]</sup>

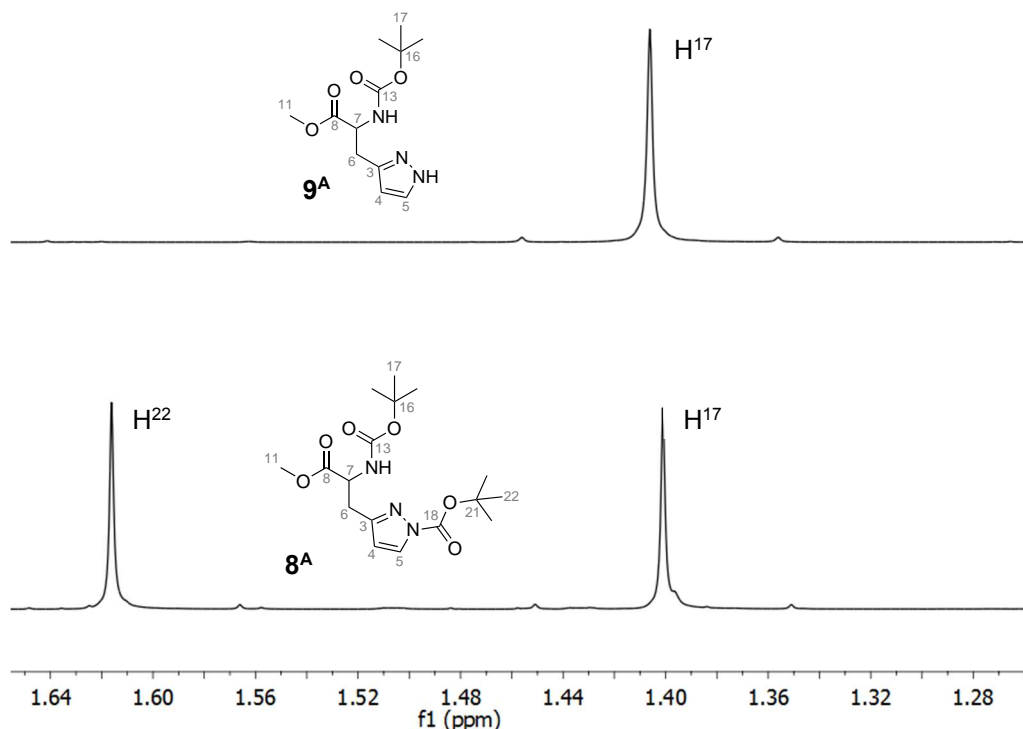
Um die primäre Aminfunktion der Aminosäurestruktur gegenüber weiteren harschen Reaktionsbedingungen und möglichen unerwünschten Nebenreaktionen zu schützen, erfolgte die Schützung mit Di-*tert*-butyldicarbonat ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ). Das sekundäre Amin innerhalb der Pyrazolringstruktur stellt die reaktivste Stelle der Verbindung  $\beta$ -(1H-Pyrazol-3-yl)-L-alanin-methylester-Dihydrochlorid ( $7^A$ ) dar, sodass die Umsetzung mit Di-*tert*-butyldicarbonat stets zu

einer zusätzlichen Schützung des sekundären Amins führte. Die Wahl von 2.3 Äquivalenten des Schützungsreagenz  $\text{Boc}_2\text{O}$  lieferte ein Gemisch aus den einfach und zweifach geschützten Verbindungen  $\beta$ -(1*H*-*N*-Boc-3-Pyrazolyl)-Boc-L-alanin-methylester (**8<sup>A</sup>**) und  $\beta$ -(1*H*-3-Pyrazolyl)-Boc-L-alanin-methylester (**9<sup>A</sup>**).<sup>[248]</sup> Aufgrund ihrer sehr unterschiedlichen Polaritäten konnten die Verbindungen mittels säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel sehr gut voneinander getrennt werden. Als Hauptprodukt wurde dabei das einfach geschützte Derivat **9<sup>A</sup>** erhalten. Das zweifach geschützte Produkt konnte nach einer Vorschrift von Abdo *et al.* selektiv am Stickstoffatom des Pyrazolrings entschützt werden; durch Refluxieren in Methanol in Anwesenheit katalytischer Mengen Kaliumcarbonat ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ).<sup>[248]</sup> Die erfolgreiche Umwandlung des zweifach-geschützten Produktes **8<sup>A</sup>** zu dem einfach geschützten Produkt **9<sup>A</sup>** konnte sehr gut mittels NMR-spektroskopischer Untersuchungen verfolgt werden. Während das Dublett des  $\text{H}^5$ -Atoms der Pyrazoleinheit in dem zweifach geschützten Produkt **8<sup>A</sup>** weiter ins Tieffeld verschoben bei  $\sim 8$  ppm zu finden ist, ist das entsprechende Signal für das  $\text{H}^5$ -Atom im einfach geschützten **9<sup>A</sup>** aufgrund der erhöhten Elektronendichte und der damit verstärkten Abschirmung der Magnetfeldstärke lediglich bei  $\sim 7.5$  ppm zu finden (Abbildung 5.1.9).



**Abbildung 5.1.9.** Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der zweifach geschützten Verbindung **8<sup>A</sup>** (unten) und der einfach geschützten Verbindung **9<sup>A</sup>** (oben), gezeigt ist der aromatische Bereich; gemessen in  $\text{CDCl}_3$ .

Ein Vergleich des aliphatischen Bereichs der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren zeigte ebenfalls deutlich Unterschiede. Während das zweifach geschützte Produkt **8<sup>A</sup>** zwei Signale für die *tert*-Butylreste der Boc-Schutzgruppen bei  $\sim 1.6$  und  $1.4$  ppm zeigt, ist nach dem selektiven Entschützen am Heterozyklus mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  lediglich im Hochfeld das Singulett der *tert*-Butylgruppe am primären Amin bei  $\sim 1.4$  ppm zu finden. Ein entsprechender Ausschnitt der Singulets im aliphatischen Bereich ist in der Abbildung 5.1.10 gezeigt.



**Abbildung 5.1.10.** Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der zweifach geschützten Verbindung **8<sup>A</sup>** (unten) und der einfach geschützten Verbindung **9<sup>A</sup>** (oben), gezeigt ist der aliphatische Bereich; gemessen in  $\text{CDCl}_3$ .

Die Synthese des veresterten und Boc-geschützten Pyrazolalanin-Derivates **9<sup>A</sup>** gelang in zufriedenstellenden Ausbeuten und in sehr guter Reinheit. Zur Darstellung des angestrebten Bausteins **A** erfolgte abschließend eine *N*-Alkylierung des Pyrazol-Stickstoffatoms. Da der Ligand **MMO1** über eine C4-Kette verbrückt sein soll, wurde als entsprechendes Alkylierungsreagenz 1-Brom-4-chlorbutan gewählt. Die abgestufte Reaktivität des Dihalogenalkans soll eine symmetrische Verbrückung des Pyrazols **9<sup>A</sup>** verhindern, da die Verwendung von 1,4-Dibrombutan zu einem symmetrischen butyl-verbrückten Produkt von **9<sup>A</sup>** führen würde.

Für die *N*-Alkylierung von **9<sup>A</sup>** wurde als notwendige Base Cäsiumcarbonat ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) gewählt. Das Cäsiumcarbonat deprotoniert das Stickstoffatom des Pyrazols **9<sup>A</sup>**, wodurch dieses anschließend nukleophil an dem 1-Brom-4-chlorbutan angreifen kann. Infolge der nukleophilen Substitution

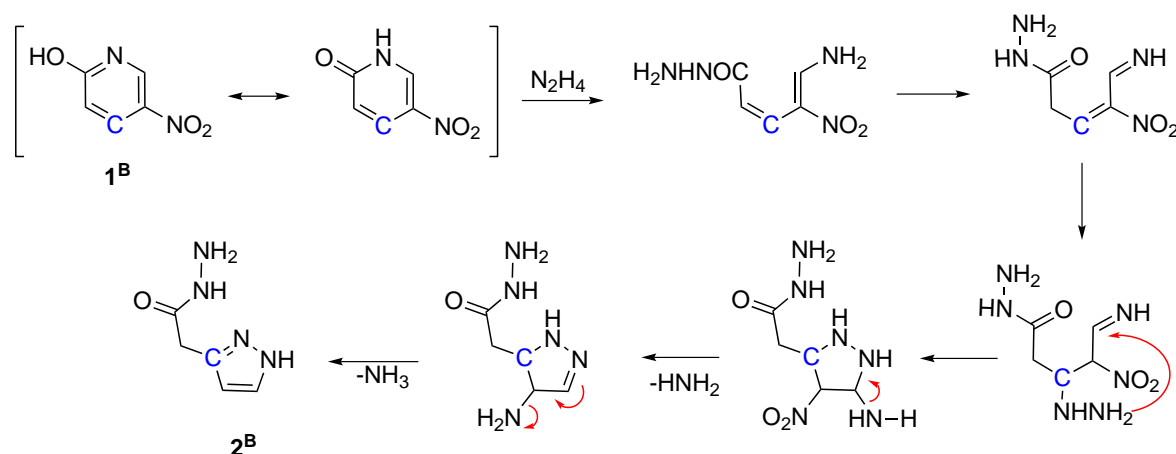
bildet sich Bromwasserstoffsäure, die mit vorhandenem Cäsiumcarbonat unter Bildung von Cäsiumbromid, Kohlenstoffdioxid und Wasser reagiert. Das finale Produkt  $\beta$ -(1-Chlorbutyl-3-pyrazolyl)-Boc-L-alanin-methylester (**A**) konnte nach präparativer Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung als sehr zähes, gelbes Öl isoliert werden.

Mit der erfolgreichen Synthese des neuen, nicht literaturbekannten Bausteins **A** über neun Stufen konnte ein elementares Edukt im Hinblick auf die Darstellung des Liganden **MMO1** erhalten werden (vgl. Abbildung 5.1.5

Abbildung 5.1.5).

### 5.1.2.2 Synthetische Studien zur Darstellung von 3-(2-(*N*-Boc)aminoethyl)-1*H*-pyrazol, Baustein **B**

Zur Darstellung des Synthesebausteins **B**, 3-(2-(*N*-Boc)aminoethyl)-1*H*-pyrazol, wurde eine Syntheseroute ausgehend von 2-Hydroxy-5-nitropyridin (**1<sup>B</sup>**) gewählt, um das in 3-Position ethylsubstituierte 1*H*-Pyrazolgrundgerüst aufzubauen. Nach einer literaturbekannten Vorschrift von Smolyar *et al.* kann durch eine Ringöffnungs- und Ringschlusskaskade mit Hydrazin die Pyridinstruktur von **1<sup>B</sup>** in das Acetohydrazid **2<sup>B</sup>** überführt werden (Abbildung 5.1.11).<sup>[249]</sup>



**Abbildung 5.1.11.** Mechanismus der Darstellung des Acetohydrazids **2<sup>B</sup>** ausgehend von dem Pyridinderivat 2-Hydroxy-5-nitropyridin (**1<sup>B</sup>**) über eine Ringöffnung und einen Ringschluss durch Anlagerung von Hydrazin.<sup>[249]</sup>

Die starken elektronenziehenden Effekte der Nitrogruppe des 2-Hydroxy-5-nitropyridin (**1<sup>B</sup>**) induzieren unter Hitzeeinwirkung einen nukleophilen Angriff durch ein Hydrazinmolekül, wodurch es zu einer Ringöffnung des PyridinGrundgerüsts an der C<sup>2</sup>-N-Bindung kommt. Über eine Aminodien-Enimin-Isomerisierung lagern sich die Doppelbindungen um, sodass die Carbonylgruppe der Amidstruktur gebildet wird. Durch Anlagerung eines weiteren Moleküls

Hydrazin bildet sich eine Nitroethyleneinheit, der eine intramolekulare Cyclisierung zu einem Tetrahydropyrazolderivat folgt. Anschließend wird ein Molekül Ammoniak freigesetzt sowie die Nitrogruppe am Ring zum primären Amin reduziert. Der finale Schritt der weiteren Freisetzung eines Moleküls Ammoniak resultiert in der Bildung des 1*H*-Pyrazol-3-acetohydrazid (**2<sup>B</sup>**). Das gewünschte Pyrazolderivat **2<sup>B</sup>** konnte über die Vorschrift von Smolyar *et al.* erfolgreich als gelber Feststoff erhalten werden und stellte damit ein wichtiges Edukt für die Darstellung des Bausteins **B** dar, der ausgehend von **2<sup>B</sup>** über eine sechsstufige, lineare Syntheseroute, gezeigt in Abbildung 5.1.12, dargestellt werden sollte.<sup>[249]</sup>

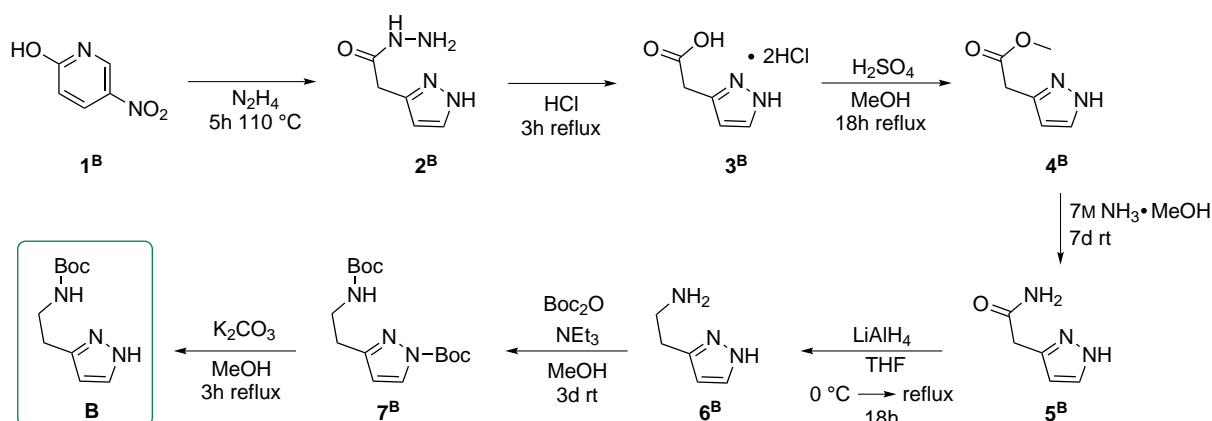


Abbildung 5.1.12. Mehrstufige Syntheseroute zur Darstellung der Verbindung **B** über das Acetohydrazid **2<sup>B</sup>**.<sup>[249-254]</sup>

Das Acetohydrazid **2<sup>B</sup>** wurde durch Refluxieren in konzentrierter Salzsäure in die entsprechende Carbonsäure 1*H*-Pyrazol-3-acetylsäure (**3<sup>B</sup>**) überführt, die als Dihydrochlorid in Form eines gelben Feststoffs erhalten werden konnte.<sup>[249]</sup> Eine anschließende säurekatalysierte Veresterung mit Methanol in Gegenwart katalytischer Mengen konzentrierter Schwefelsäure (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) führte zu der Bildung des entsprechenden Carbonsäuremethylesters **4<sup>B</sup>**, der in sehr guten Ausbeuten erhalten werden konnte. Im nächsten Schritt wurde der Carbonsäuremethylester **4<sup>B</sup>** nach einem Patent von Zhang *et al.* durch Reaktion mit einer 7 M methanolischen Ammoniaklösung in das Carbonsäureamid 2-(1*H*-Pyrazol-3-yl)acetamid (**5<sup>B</sup>**) überführt.<sup>[250]</sup> Das Amid **5<sup>B</sup>** konnte in quantitativer Ausbeute als beigefarbener, kristalliner Feststoff isoliert werden. Zur Synthese des primären Amins 3-(2-Aminoethyl)-1*H*-pyrazol (**6<sup>B</sup>**) sollte das Amid **5<sup>B</sup>** zu dem Histaminisomer **6<sup>B</sup>** reduziert werden. In diesem Zusammenhang wurde eine Reihe verschiedener Reduktionsmittel verwendet, um das gewünschte Produkt **6<sup>B</sup>** analog vergleichbarer literaturbekannter Verbindungen darzustellen.<sup>[241,251-254]</sup> Als Reduktionsmittel wurden Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH<sub>4</sub>) unter unterschiedlichen Bedingungen, eine Boran-Tetrahydrofuran-Komplexlösung (BH<sub>3</sub>•THF) sowie Natriumborhydrid (NaBH<sub>4</sub>) verwendet. Die Verwendung der Boran-THF-Komplexlösung

( $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ) führte zu der Bildung des primären Amins **6<sup>A</sup>**, jedoch zeigte die NMR-spektroskopische Charakterisierung des Produktes, dass neben dem 3-(2-Aminoethyl)-1*H*-pyrazol (**6<sup>B</sup>**) stets die Signale des  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ -Komplexes vorlagen. Eine säulenchromatographische Aufreinigung sowie mehrmaliges basisches Aufarbeiten des Rohproduktes führte nicht zu einer Abtrennung des Boran-Tetrahydrofuran-Komplexes, sodass dieser Syntheseansatz verworfen wurde.

Die Verwendung von  $\text{NaBH}_4$  als Reduktionsmittel führte zu der Bildung undefinierter Nebenprodukte, jedoch nicht zu dem gewünschten primären Amin **6<sup>B</sup>**; daher wurde auch dieser Syntheseansatz verworfen.

Die Reduktionen in Gegenwart von  $\text{LiAlH}_4$  unter verschiedenen Reaktionsbedingungen zeigten jeweils ein vergleichbares Ergebnis. Das gewünschte Amin **6<sup>B</sup>** bildete sich, jedoch in sehr geringen Mengen und lag zudem noch stark verunreinigt vor. Da die Synthese des essentiellen 3-(2-Aminoethyl)-1*H*-pyrazols (**6<sup>B</sup>**) über eine Reduktion des Amids **5<sup>B</sup>** nicht selektiv und insbesondere nicht in guten Ausbeuten realisierbar war, wurde diese Syntheseroute (vgl. Abbildung 5.1.12) verworfen.

Für die Synthese des Amins 3-(2-Aminoethyl)-1*H*-pyrazol (**6<sup>B</sup>**), das ein elementares Intermediat für die Synthese des Bausteins **B** darstellt, wurde daher ein alternativer Syntheseweg ausgehend von 1*H*-Pyrazol-3-acetylsäuremethylester (**4<sup>B</sup>**) über eine Gabriel-Synthese gewählt. Diese Syntheseroute ist in der Abbildung 5.1.13 gezeigt.

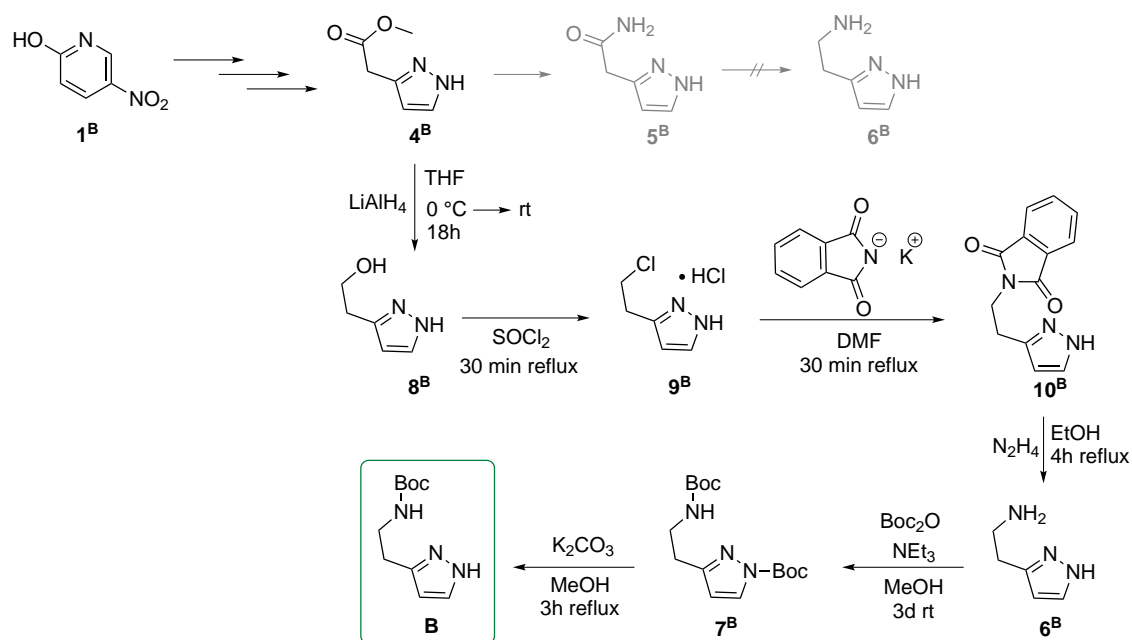


Abbildung 5.1.13. Alternative Syntheseroute zur Darstellung des wichtigen primären Amins **6<sup>B</sup>** für die weitere Synthese des Bausteins **B**.<sup>[249,250,255]</sup>

In Anlehnung an ein Patent von Gude *et al.* wurde der Carbonsäuremethylester **4<sup>B</sup>** mittels LiAlH<sub>4</sub> zu dem primären Alkohol 2-(1*H*-Pyrazol-3-yl)ethanol (**8<sup>B</sup>**) reduziert.<sup>[241]</sup> Bei der Wahl der Reaktionsbedingungen waren die verwendeten Äquivalente an LiAlH<sub>4</sub> von immenser Bedeutung, da ein geringer Überschuss des Reduktionsmittels bereits zur Bildung des Isomers 2-(1*H*-Pyrazol-5-yl)ethanol führt.

Der primäre Alkohol **8<sup>B</sup>** konnte nach präparativer Aufarbeitung als blassgelbes Öl in sehr guten Ausbeuten erhalten werden und wurde in einer Halogenierung mit Thionylchlorid (SOCl<sub>2</sub>) in das Chlorid 3-(2-Chlorethyl)-1*H*-pyrazol (**9<sup>B</sup>**) umgewandelt. Das Chlorid **9<sup>B</sup>** wurde als Hydrochlorid in Form eines gelben Feststoffs erhalten, der das wichtige Edukt für die anschließende Aminsynthese darstellt. Über einen S<sub>N</sub>2-Mechanismus reagiert im ersten Schritt der nachfolgenden Gabriel-Synthese das nukleophile Phthalimid mit dem Chlorid **9<sup>B</sup>** zu der *N*-alkylierten Verbindung 3-β-Phthalimidoethyl-1*H*-pyrazol (**10<sup>B</sup>**).<sup>[255]</sup> Dieser Reaktionsschritt der Gabriel-Synthese lief sehr selektiv ab, jedoch beliefen sich die erhaltenen Ausbeuten lediglich auf maximal 42 %.

Im zweiten Schritt der Gabriel-Synthese erfolgte in einer *Ing-Manske-Variante* die Spaltung des *N*-alkylierten Phthalimids **10<sup>B</sup>** über eine Hydrazinolyse zur Darstellung des primären Amins **6<sup>B</sup>** und Phthalhydrazid.<sup>[255]</sup> Das primäre Amin 3-(2-Aminoethyl)-1*H*-pyrazol (**6<sup>B</sup>**) konnte erfolgreich als gelbes Öl erhalten werden, das sehr gut in organischen Lösungsmitteln löslich ist. Durch Fällen mit konz. Salzsäure konnte das entsprechende Hydrochlorid als farbloser Feststoff isoliert werden.

Nach der in Abbildung 5.1.13 gezeigten alternativen Syntheseroute über eine Gabriel-Synthese konnte das primäre Amin **6<sup>B</sup>** synthetisch zugänglich gemacht werden (Abbildung 5.1.14).

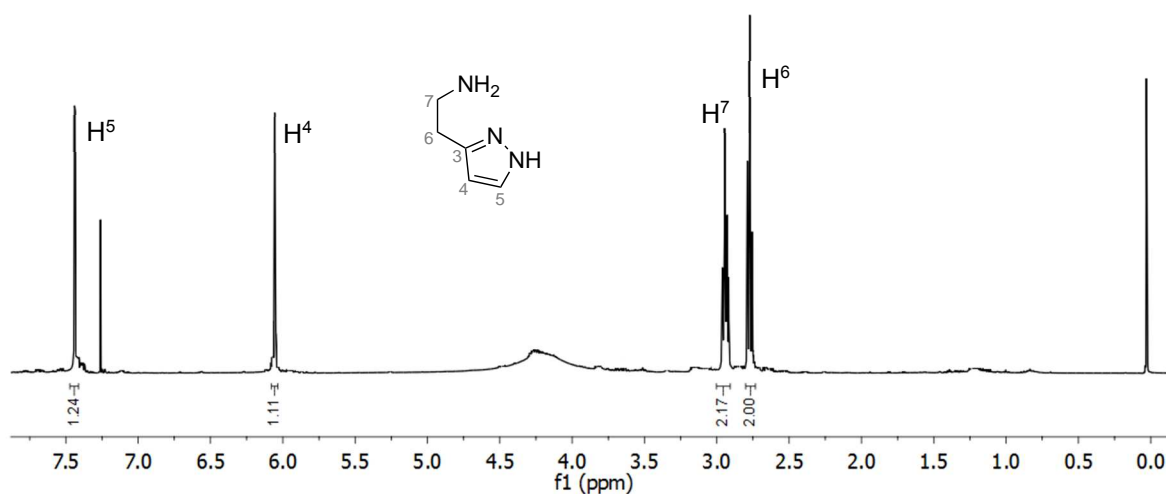


Abbildung 5.1.14. <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung 3-(2-Aminoethyl)-1*H*-pyrazol (**6<sup>B</sup>**); gemessen in CDCl<sub>3</sub>.

Bei dem synthetisierten Amin **6<sup>B</sup>** handelt es sich um ein Isomer des Histamins, welches kommerziell erhältlich ist unter dem Namen Betazol, jedoch einen Preis von gut 400 Euro pro 500 mg Substanz aufweist.<sup>[256]</sup>

In dem vorletzten Schritt der Syntheseroute zur Darstellung des Bausteins **B** erfolgte die Schützung der primären Aminfunktion mit Di-*tert*-butyldicarbonat (Boc<sub>2</sub>O). Unter Berücksichtigung der ähnlichen Molekülstruktur zu der im vorherigen Kapitel beschriebenen Verbindung **9<sup>A</sup>** (vgl. Abbildung 5.1.6) wurde eine vergleichbare Reaktivität hinsichtlich der zusätzlichen Boc-Schützung am sekundären Amin des Pyrazolrings erwartet.<sup>[248]</sup> Die NMR-spektroskopische Untersuchung des erhaltenen Rohproduktes bestätigte die Annahme, dass ein Gemisch aus den zweifach und einfach geschützten Verbindungen **7<sup>B</sup>** und **B** erhalten wurde. Das Hauptprodukt stellte dabei jedoch die gewünschte Verbindung 3-(2-(*N*-Boc)aminoethyl)-1*H*-pyrazol (**B**) dar. Mittels säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel konnten beide Verbindungen sehr gut voneinander getrennt werden, und das zweifach geschützte Produkt **7<sup>B</sup>** konnte analog der Synthese von Molekül **9<sup>A</sup>** aus dem vorherigen Kapitel durch katalytische Mengen Kaliumcarbonat selektiv am sekundären Amin des Pyrazolrings entschützt werden.<sup>[248]</sup>

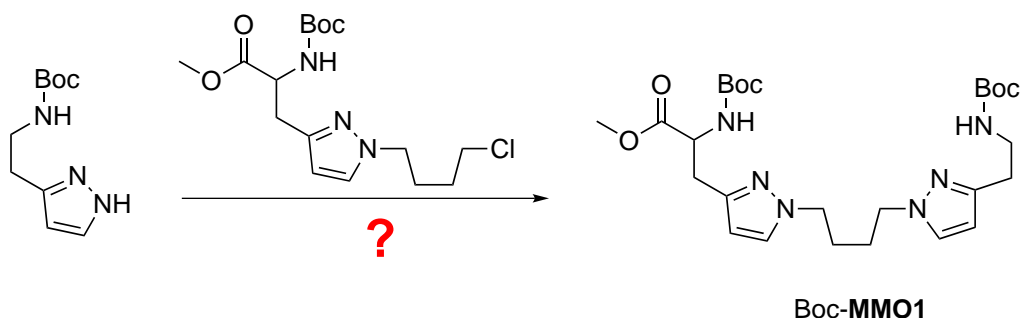
Somit konnte über eine neunstufige Syntheseroute erfolgreich der elementare Baustein **B** hergestellt werden, der neben der Verbindung ( $\beta$ -(1-Chlorbutyl-3-pyrazolyl)-Boc-L-alanin-methylester (**A**) das zweite wichtige Edukt für die Synthese des Liganden **MMO1** darstellt (vgl. Abbildung 5.1.5).

Nach der erfolgreichen Synthese beider notwendiger Bausteine **A** und **B** über zahlreiche Syntheseschritte, stellte der Schlüsselschritt für die Synthese des neuen Liganden **MMO1** die Verbrückung der beiden Edukte miteinander dar. Die Herangehensweise und Umsetzung dieses Schlüsselschrittes wird in dem nachfolgenden Abschnitt 5.1.2.3 vorgestellt.

### 5.1.2.3 Synthetische Studien zur Verbrückung der Bausteine **A** und **B** und der Synthese des Liganden **MMO1**

Die Synthese der beiden substituierten Pyrazolkomponenten  $\beta$ -(1-Chlorbutyl-3-pyrazolyl)-Boc-L-alanin-methylester (**A**) und 3-(2-(*N*-Boc)aminoethyl)-1*H*-pyrazol (**B**) konnte über zwei anspruchsvolle Syntheserouten realisiert werden. Die anschließende Verbrückung der beiden Verbindungen zum Aufbau des **MMO1**-Grundgerüsts stellt eine *N*-Alkylierungsreaktion sekundärer Amine dar (Abbildung 5.1.15).





**Abbildung 5.1.15.** *N*-Alkylierungsreaktion eines sekundären Amins zur Verbrückung der Bausteine **A** und **B** zum Boc-geschützten **MMO1**-Grundgerüst.

Über eine nukleophile Substitutionsreaktion soll die Komponente **A** mit der durch eine starke Base deprotonierten Form von **B** reagieren, um die Boc-geschützte Form des asymmetrischen Liganden **MMO1** zu erhalten (vgl. Abbildung 5.1.15). Dabei stellte die Wahl der entsprechenden Reaktionsparameter eine entsprechende Herausforderung dar. Für den Verbrückungsschritt wurden verschiedenste Kombinationen der verwendeten Base, dem Lösungsmittel und den Reaktionsbedingungen ausprobiert. Im Vordergrund stand dabei jeweils die Verwendung eines aprotisch-polaren Lösungsmittels sowie einer starken Base für den Deprotonierungsschritt. In Anlehnung an die *N*-Alkylierungsreaktion zur Darstellung der Verbindung **A** wurde beispielsweise in einigen Versuchsansätzen die Verwendung von Acetonitril und Cäsiumcarbonat ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) adaptiert. Die entsprechend variierten Reaktionsbedingungen für die *N*-Alkylierungsreaktion von Baustein **B** sind in der Tabelle 5.1.1 zusammengefasst.

**Tabelle 5.1.1.** Übersicht der verwendeten Reaktionsparameter für die *N*-Alkylierungsreaktion von **B** zur Synthese der Boc-geschützten Form des **MMO1**-Liganden; rot = keine Reaktion; orange = mäßig erfolgreiche Synthese, grün = erfolgreiche Synthese.

Variante	$\Delta / t$	Base	Lösungsmittel
I	reflux, 18h	NaH	THF
II	rt, 2d	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	MeCN
III	rt, 3d	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	DMF
IV	reflux, 18h	$\text{K}_2\text{CO}_3$	MeCN
V	rt, 4d	NaH	THF
VI	reflux, 3h	$\text{K}_2\text{CO}_3$	Aceton
VII	reflux, 1d	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , KI	MeCN
VIII	reflux, 1d	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , NaI	MeCN
IX	reflux, 1d	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , TBAI	MeCN

Wie die Tabelle 5.1.1 zeigt, wurden als starke Basen Natriumhydrid (NaH), Cäsiumcarbonat (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) sowie Kaliumcarbonat (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) verwendet. Als aprotisch-polare Lösungsmittel wurden Tetrahydrofuran (THF), Acetonitril (MeCN), Aceton und Dimethylformamid (DMF) in Betracht gezogen.<sup>[257-259]</sup> Bei der Wahl der verwendeten Base war der Erhalt der Esterfunktion von Baustein **A** zu berücksichtigen, sodass Basen wie Kaliumhydroxid oder Natriumhydroxid, die häufig zum Deprotonieren von 1*H*-Pyrazolen verwendet werden, nicht geeignet waren, da sie eine Verseifung des Esters begünstigen würden.<sup>[214,221,260]</sup>

Die Syntheseversuche erfolgten sowohl unter refluxierenden Bedingungen als auch bei Raumtemperatur. Darüber hinaus wurden die Reaktionszeiten von drei Stunden bis zu vier Tagen variiert. Die in Tabelle 5.1.1 rot markierten Reaktionsbedingungen führten nicht zu der erwarteten Reaktivität hinsichtlich der *N*-Alkylierung von **B**. Die NMR-spektroskopischen Untersuchungen dieser Syntheseansätze zeigten jeweils nur, dass die Edukte unverändert nebeneinander vorlagen. Aus diesen Ergebnissen wurde abgeleitet, dass (i) die Deprotonierung entweder nicht erfolgt oder (ii) das Alkylierungsreagenz **A** mit dem Chlorid als Abgangsgruppe nicht reaktiv genug ist.

Um die Reaktivität des Pyrazolderivates **A** als Alkylierungsreagenz für eine nukleophile Substitutionsreaktion zu erhöhen, wurde eine Finkelstein-Reaktion zur Generierung des korrespondierenden Iodids von **A** angewendet. Die Umhalogenierung erfolgte nach entsprechender Vorschrift mit Natriumiodid (NaI) in Aceton.<sup>[261]</sup> Gemäß der Unlöslichkeit des entstehenden Natriumchlorids in Aceton, welche die Triebkraft der Finkelstein-Reaktion darstellt, sollte das gebildete Salz ausfallen. Dies konnte jedoch nicht beobachtet werden, und auch die anschließende Aufarbeitung der Reaktionslösung führte nicht zu einer Isolierung des Iodids von **A** (Abbildung 5.1.16).

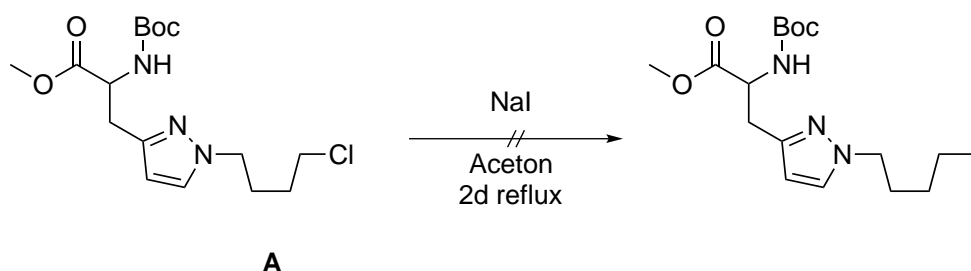


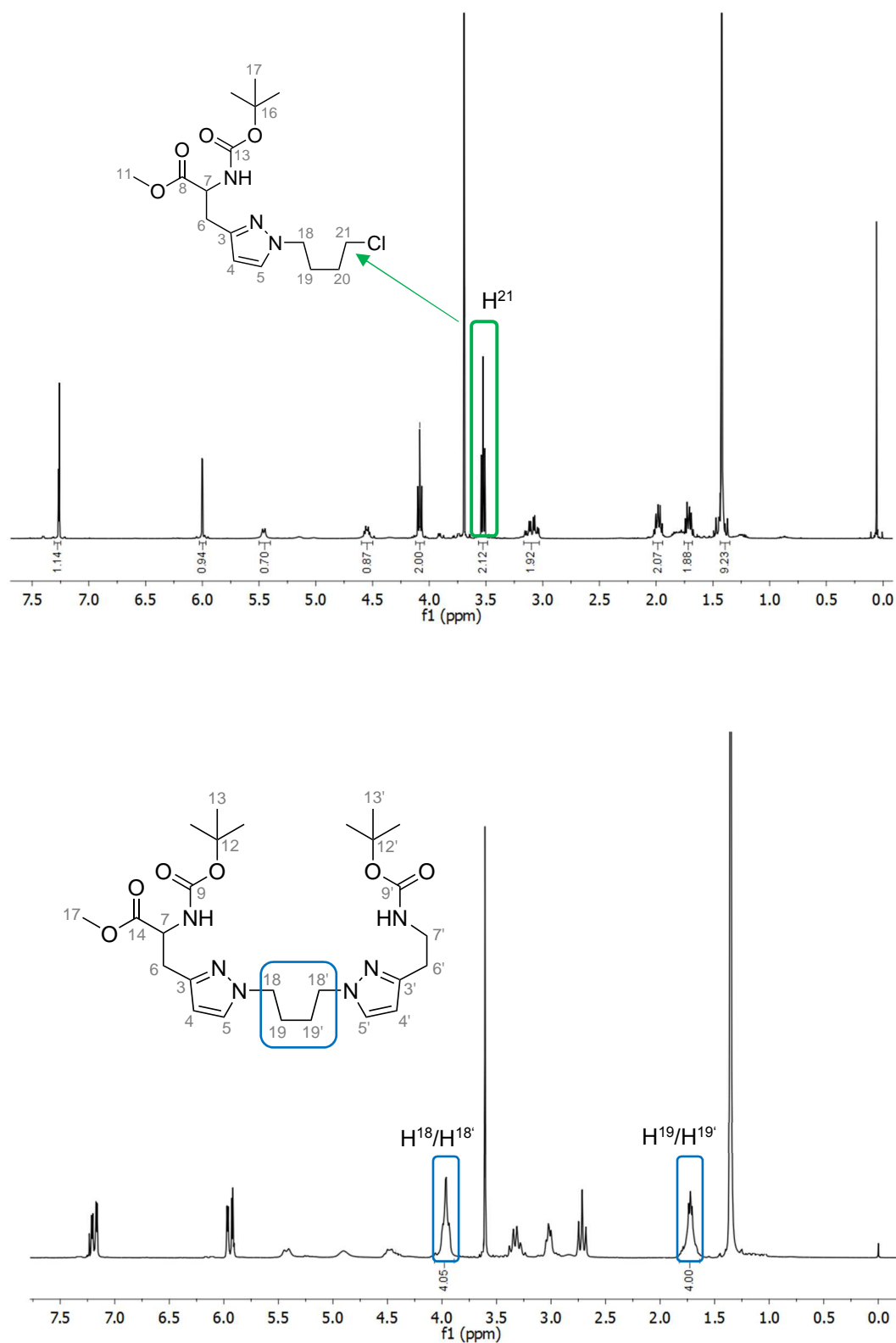
Abbildung 5.1.16. Die Isolierung des Iodids von **A** infolge einer Finkelstein-Reaktion war nicht erfolgreich.

In weiteren Syntheseversuchen zur erfolgreichen Verbrückung der Edukte  $\beta$ -(1-Chlorbutyl-3-pyrazolyl)-Boc-L-alanin-methylester (**A**) und 3-(2-(*N*-Boc)aminoethyl)-1*H*-pyrazol (**B**) (vgl. Abbildung 5.1.15) wurde daher eine *in situ* Finkelstein-Reaktion angewendet.

Für die Umsetzung der *in situ* Finkelstein-Reaktion wurde zu der Reaktionslösung der Verbrückungsreaktion eine Iodidkomponente in katalytischen Mengen hinzugegeben. In einem ersten Versuch wurde 3-(2-(*N*-Boc)aminoethyl)-1*H*-pyrazol (**B**) zunächst mit Cäsiumcarbonat (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) für eine halbe Stunde bei Raumtemperatur in Acetonitril deprotoniert. Anschließend wurde langsam  $\beta$ -(1-Chlorbutyl-3-pyrazolyl)-Boc-L-alanin-methylester (**A**), gelöst in Acetonitril, zu der Lösung zugetropft, und Kaliumiodid (KI) wurde als Feststoff hinzugegeben. Nach Refluxieren für 18 Stunden wurde das Reaktionsgemisch aufgearbeitet. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohproduktes deutete neben den intensiven Signalen der verwendeten Edukte **A** und **B** zum ersten Mal schwach die Signale einer erfolgreichen Verbrückung der Bausteine **A** und **B** an. Mittels einer säulenchromatographischen Trennung an Kieselgel konnte das Rohprodukt aufgereinigt werden, und die verbrückte Verbindung 2-((Boc)amino)-3-(1-(4-(3-(2-((Boc)amino)ethyl)-1*H*-pyrazolyl)-butyl)-1*H*-pyrazolyl)-propan-säuremethylester (Boc-**MMO1**, vgl. Abbildung 5.1.15) konnte erstmals erfolgreich isoliert werden, jedoch nur mit einer Ausbeute von lediglich 11 %.

Da nach der Verbrückung überwiegend die Edukte unverändert in dem Reaktionsgemisch vorlagen, konnte darauf geschlossen werden, dass die Verbrückung zu sehr geringen Mengen durch die *in situ* Finkelstein-Reaktion erfolgte, das Iodid sich jedoch nicht vollständig ausgebildet hat. Eine analoge Verbrückungsreaktion in Anwesenheit katalytischer Mengen Natriumiodid (NaI) anstelle von Kaliumiodid führte zu einer noch geringeren Ausbeute von nur 6 % der Verbindung Boc-**MMO1**. Als eine mögliche Ursache der schlechten Umsetzung konnte die schlechte Löslichkeit der Alkalihalogenide in dem Lösungsmittel Acetonitril identifiziert werden. Daher wurde in weiteren Verbrückungsreaktionen das sehr gut lösliche Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) eingesetzt. Die Verwendung von TBAI für die *in situ* Finkelstein-Reaktion resultierte in einer sehr guten Umsetzung, sodass die Verbindung Boc-**MMO1** stets als Hauptprodukt in dem Reaktionsgemisch vorlag. Nach mehrmaliger säulenchromatographischer Aufreinigung, um Reste der Edukte sowie weiterer Nebenprodukte abzutrennen, konnte Boc-**MMO1** mit einer Ausbeute von 49 % erhalten werden. Die Darstellung der Verbindung Boc-**MMO1** stellte den wichtigsten und gleichzeitig anspruchsvollsten Schritt zur Realisierung des asymmetrischen Ligandendesigns von **MMO1** dar. Mittels NMR-spektroskopischer Untersuchungen konnte die erfolgreiche Verbrückung der Edukte **A** und **B** sehr gut beobachtet und bestätigt werden, da sich signifikante Änderungen der Signale zeigten.

Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des verwendeten Eduktes  $\beta$ -(1-Chlorbutyl-3-pyrazolyl)-Boc-L-alanin-methylester (**A**) sowie des Produktes Boc-**MMO1** ist in der Abbildung 5.1.17 gezeigt.



**Abbildung 5.1.17.** Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **A** (oben) und Boc-MMO1 (unten); gemessen in CDCl<sub>3</sub>. Durch die Verbrückung verschwindet das Triplet bei ~3.5 ppm von **A** (oben), die entstehende C4-Kette von Boc-MMO1 weist charakteristische Multipletts bei ~4.0 und 1.8 ppm für die CH<sub>2</sub>-Gruppen auf (unten).

Bei  $\sim 3.5$  ppm ist das Triplett der  $\text{CH}_2$ -Gruppe in Nachbarschaft zum endständigen Chloratom zu finden (grüne Markierung Abbildung 5.1.17). Infolge der erfolgreichen Verbrückungsreaktion mit 3-(2-(*N*-Boc)aminoethyl)-1*H*-pyrazol (**B**) verschwindet dieses charakteristische Signal und bei  $\sim 4.0$  ppm ist ein neu entstandenes Multiplett mit einer Integralintensität von vier zu finden. Dieses Signal ist den  $\text{CH}_2$ -Gruppen zuzuordnen, die direkt an die Stickstoffatome der Pyrazolkomponenten gebunden sind. Aufgrund der unterschiedlichen Substitution der Pyrazolringe sind die  $\text{CH}_2$ -Gruppen nicht chemisch äquivalent, ihre jeweiligen Triplett-Signale fallen jedoch zu einem Multiplett zusammen. Ein gleiches Verhalten kann bei den Signalen der *mittleren*  $\text{CH}_2$ -Gruppen in der C4-Kette beobachtet werden. In der Verbindung **A** weisen die  $\text{CH}_2$ -Gruppen bei  $\sim 2.0$  und  $1.75$  ppm Multiplettsignale auf; durch die Verbrückung mit **B** entsteht ein einziges Multiplett bei  $\sim 1.8$  ppm (vgl. Abbildung 5.1.17). Die Ergebnisse der NMR-spektroskopischen Untersuchungen wurden hinsichtlich einer definierten Aussage über die Struktur von Boc-**MMO1** mittels weiterer  $^{13}\text{C}$ - und 2D-Korrelationspektren bestätigt. Dieser Aspekt war besonders im Hinblick auf die Bildung eines möglichen Isomers (Pyrazoleinheiten in 5-Position substituiert) von immenser Bedeutung.

Nachdem die gewünschte Verbindung Boc-**MMO1** über insgesamt 19 Stufen synthetisiert werden konnte, stand der finale Schritt der Entschützung der Boc-Schutzgruppen an. In Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift zur Entschützung von Boc-geschützten Aminosäuren, wurde für die Entschützung eine kommerziell erhältliche 4 M Salzsäurelösung in Dioxan gewählt.<sup>[262]</sup> Das primäre Diamin und damit der finale Ligand **MMO1** konnte schließlich als blassgelber, kristalliner Feststoff in Form des Dihydrochlorids erhalten werden. Der synthetischen Darstellung des neuen Liganden **MMO1** für ein biomimetisches und asymmetrisches Modellsystem der partikulären Methanmonooxygenase liegt damit eine anspruchsvolle, zwanzigstufige Syntheseroute zugrunde (Abbildung 5.1.18).

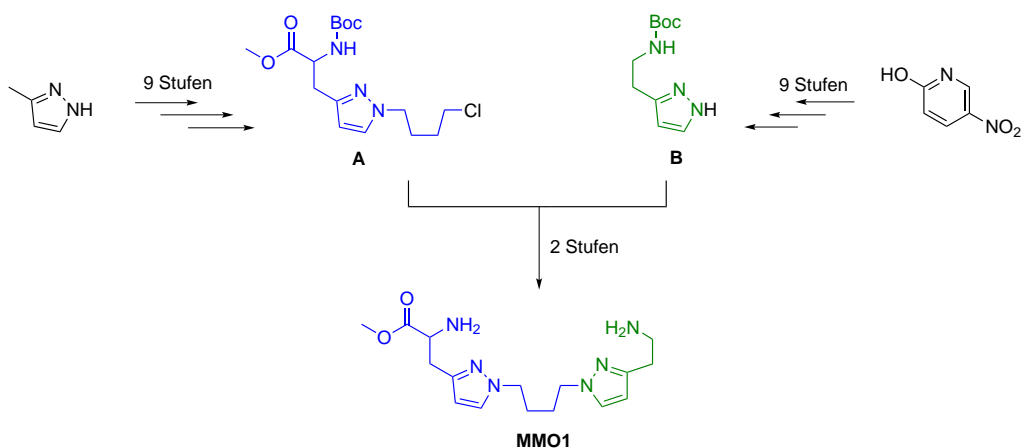


Abbildung 5.1.18. Schematische Darstellung des neuen Liganden **MMO1** über einen 20-stufigen Syntheseweg.

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren des finalen asymmetrischen Liganden **MMO1** sind in der nachfolgenden Abbildung 5.1.19 dargestellt und die Signale sind entsprechend gekennzeichnet.

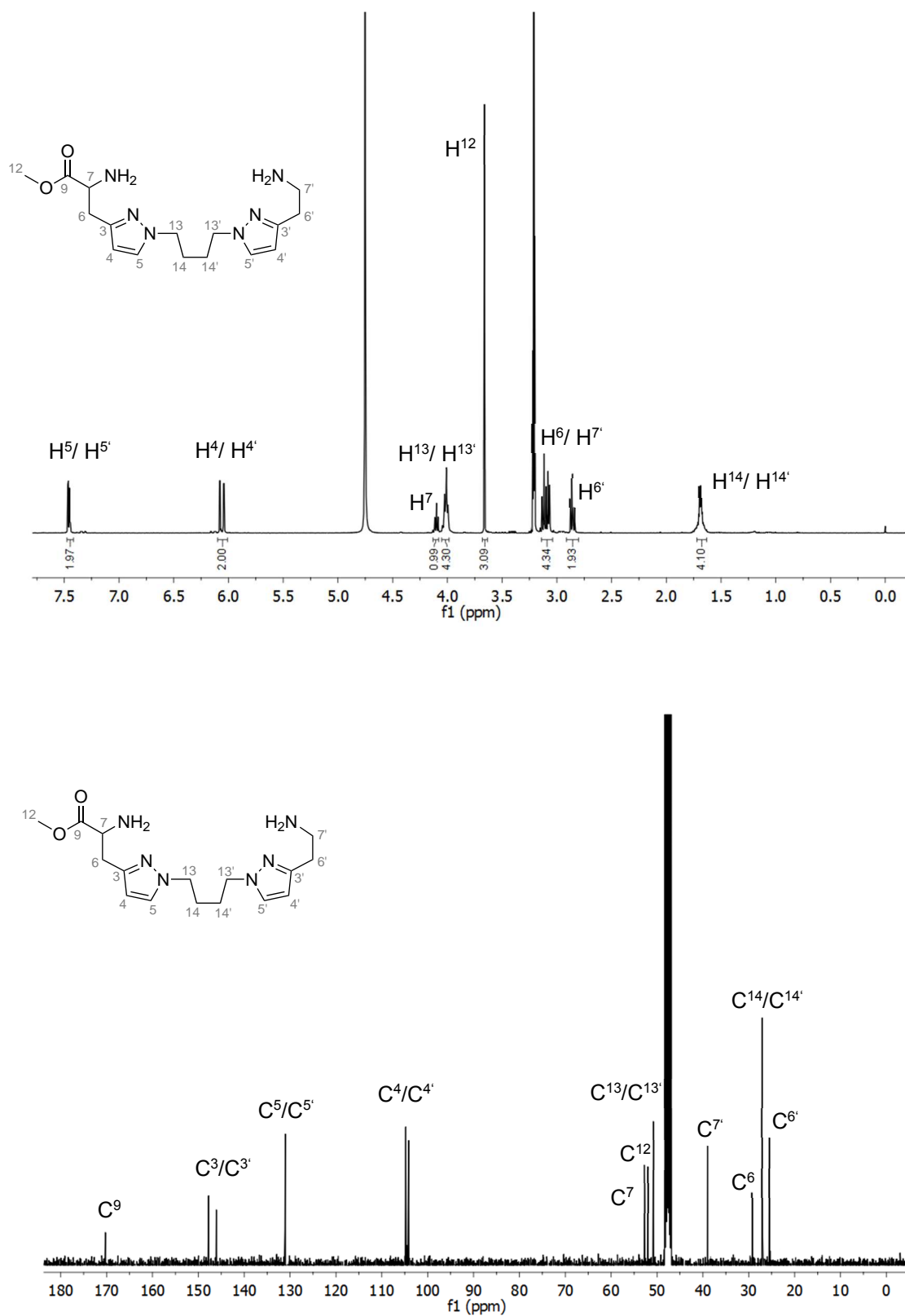


Abbildung 5.1.19.  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Liganden **MMO1**; gemessen in  $\text{CD}_3\text{OD}$ .

Nach der erfolgreichen Darstellung des Liganden **MMO1** war die Komplexierung mit einem geeigneten Kupfer(I)-Präkursor zu einem dinuklearen Kupfer(I)-Komplex von besonderer Bedeutung. Die Ergebnisse der Komplexierung werden im nächsten Abschnitt 5.1.2.4 diskutiert.

#### 5.1.2.4 Synthetische Studien zur Darstellung eines dinuklearen Kupfer-Komplexes von **MMO1**

Durch die Komplexierungsreaktion des asymmetrischen Liganden **MMO1** mit einem geeigneten Kupfer(I)-Präkursor sollte der finale dinukleare Kupfer(I)-Komplex und damit das Modellsystem der pMMO-Aktivität erhalten werden. Darum wurde der Ligand mit dem gängigen Kupfer(I)-Salz Tetrakis(acetonitril)kupfer(I)hexafluorophosphat unter Schutzgasatmosphäre in Acetonitril zu dem entsprechenden zweikernigen Kupfer(I)-Komplex umgesetzt. Als Produkt wurde ein leicht gelblicher Feststoff erhalten, der mittels NMR-spektroskopischer und massenspektrometrischer Untersuchungen charakterisiert wurde. Die Ergebnisse der massenspektrometrischen Studien zeigten jedoch sehr deutlich, dass sich eine andere Kupfer(I)-Spezies des Liganden **MMO1** gebildet haben muss. Basierend auf dem erhaltenen Isotopenmuster bei einem Masse-zu-Ladungsverhältnis ( $m/z$ ) von 397.2 wurde deutlich, dass eine mononukleare Kupfer(I)-Spezies von **MMO1** vorliegt (Abbildung 5.1.20). Ein dinuklearer Kupfer(I)-Komplex würde (i) Massenpeaks in einem anderen Bereich und (ii) insbesondere aufgrund des zweiten Kupfer(I)-Ions ein deutlich anderes Isotopenmuster hervorrufen.

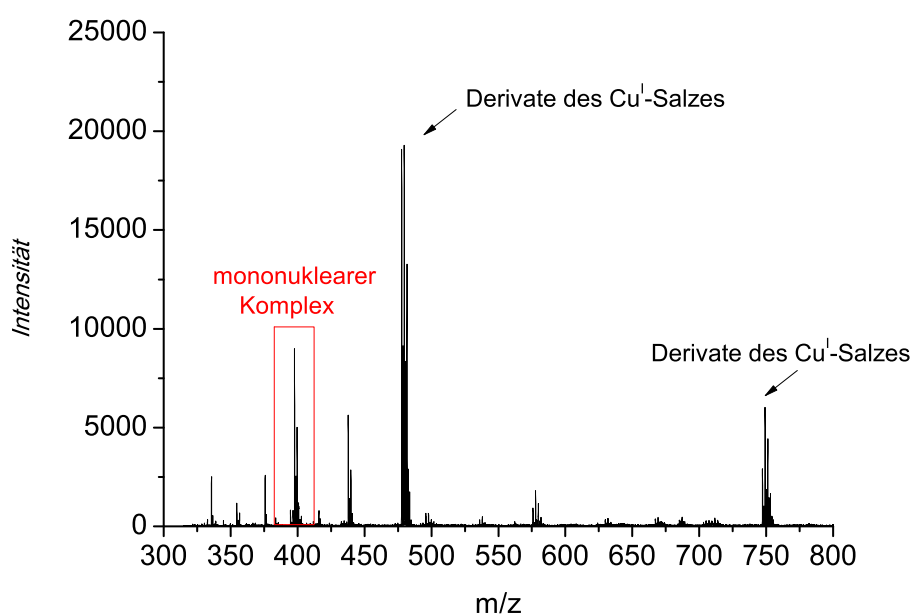
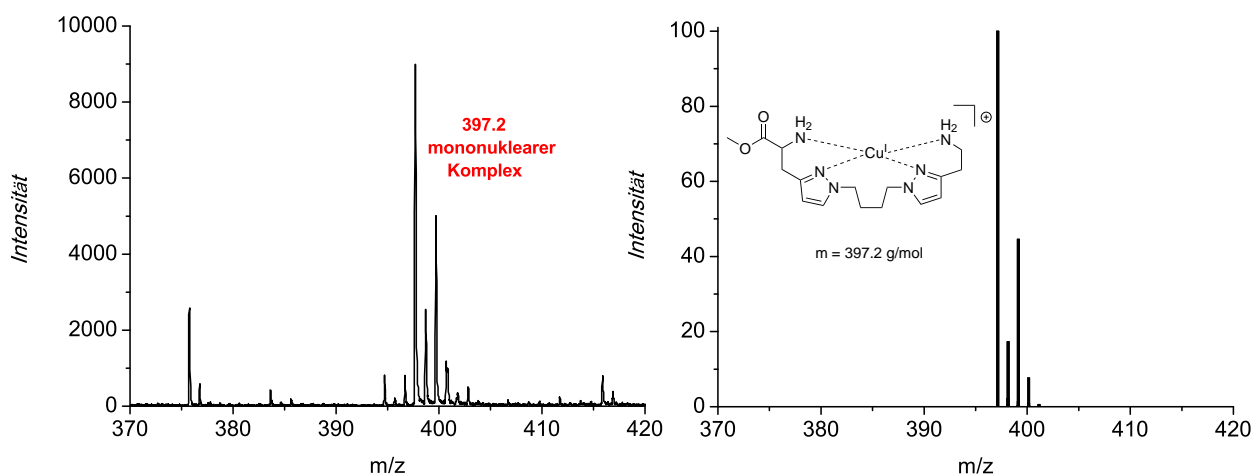


Abbildung 5.1.20. MALDI-Spektrum der erhaltenen Kupfer(I)-Spezies von **MMO1**.

Wie das MALDI-Spektrum in Abbildung 5.1.20 zeigt, sind deutlich die Massenpeaks von Derivaten des überschüssigen Kupfer(I)-Salzes Tetrakis(acetonitril)kupfer(I)hexafluorophosphat zu erkennen. Diese Tatsache bestätigt weiterhin das Vorliegen eines mononuklearen Kupfer(I)-Komplexes des Liganden **MMO1**. In der folgenden Abbildung 5.1.21 ist eine vergrößerte Ansicht des interessanten Massenbereiches sowie das berechnete Isotopenmuster für diese Verbindung gezeigt.<sup>[263]</sup>

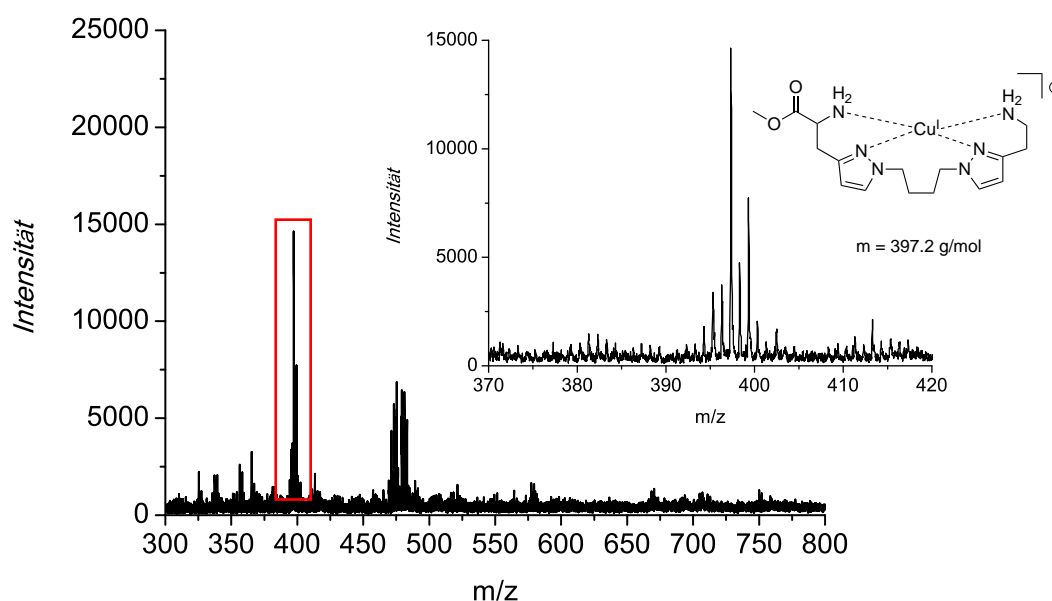


**Abbildung 5.1.21.** Vergrößerte Ansicht der Massenpeaks für die mononukleare Spezies (links) sowie das entsprechende berechnete Isotopenmuster der Verbindung (rechts).<sup>[263]</sup>

Aus den Massenspektren ging somit hervor, dass sich während der Reaktion des Liganden **MMO1** mit zwei Äquivalenten Tetrakis(acetonitril)kupfer(I)hexafluorophosphat lediglich ein mononuklearer Kupfer(I)-Komplex bildet und weiterhin unverbrauchtes Kupfer(I)-Salz vorliegt. Dieser Aspekt konnte ebenfalls mit den gemessenen NMR-Spektren bestätigt werden.

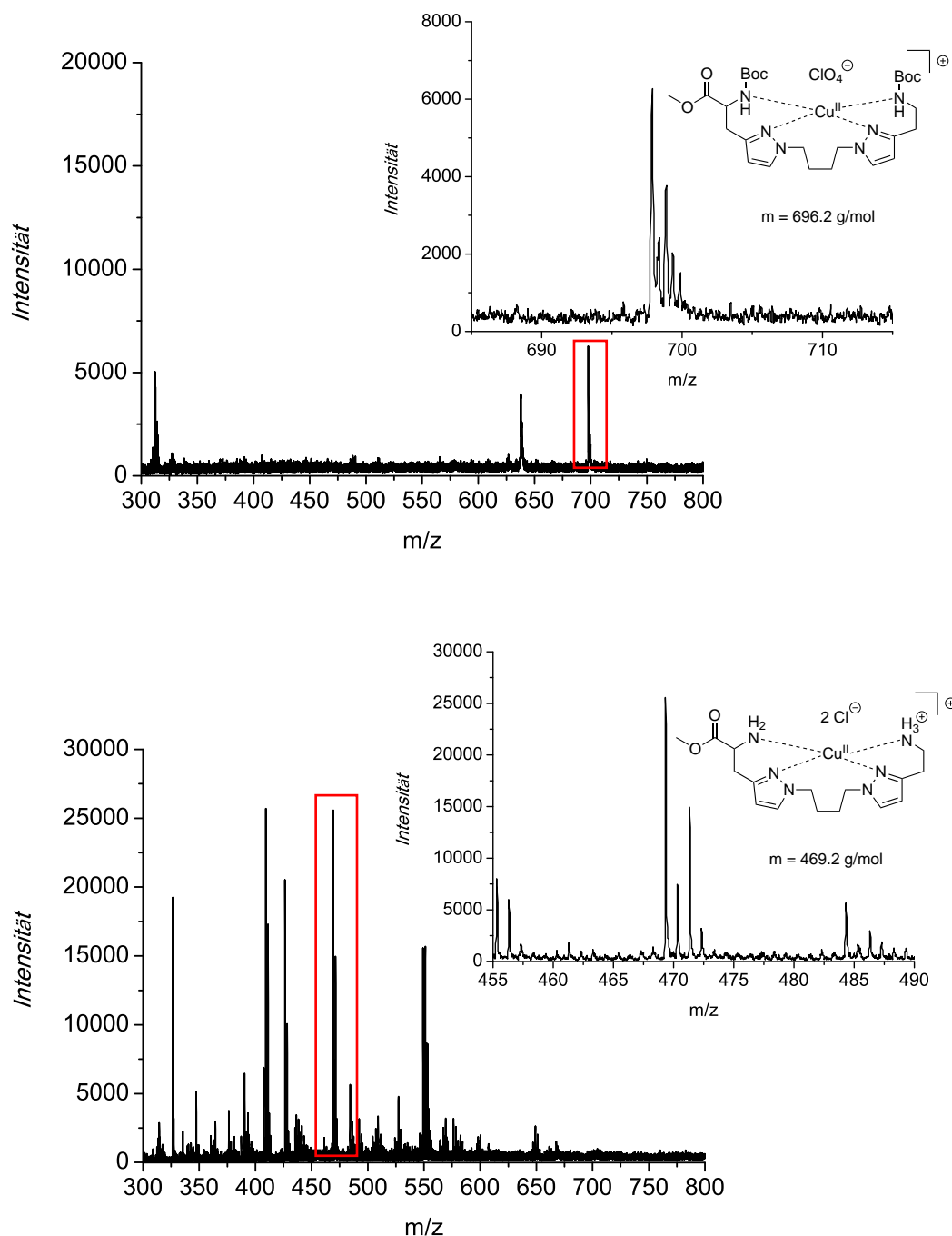
Für einen weiteren Beleg, dass sich lediglich der mononukleare Kupfer(I)-Komplex des Liganden **MMO1** bilden kann, wurde eine gezielte Synthese dieser Spezies durchgeführt. Die erhaltenen Massenspektren sollten dann mit dem zuvor in Abbildung 5.1.21 gezeigten MALDI-Spektrum verglichen werden. Das Ergebnis der direkten Synthese des mononuklearen Kupfer(I)-Komplexes von **MMO1** bestätigte zweifelsfrei, dass die anfangs beschriebene Umsetzung des Liganden **MMO1** mit zwei Äquivalenten des Tetrakis(acetonitril)kupfer(I)hexafluorophosphat ausschließlich in der Bildung des mononuklearen Komplexes resultiert. Das gemessene MALDI-Spektrum des gezielt synthetisierten mononuklearen Kupfer(I)-Komplexes von **MMO1** ist in der folgenden Abbildung 5.1.22 gezeigt. Bei einem Masse-zu-Ladungsverhältnis von 397.2 ist das gleiche Isotopenmuster zu finden wie bereits in der Abbildung 5.1.21 gezeigt wurde. Folglich liegt nach beiden Reaktionen das gleiche mononukleare Produkt vor.





**Abbildung 5.1.22.** Detektiertes MALDI-Spektrum des gezielt synthetisierten mononuklearen Komplexes von **MMO1**,  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{MMO1}]\text{PF}_6$ . Expansion: Vergrößerte Ansicht der Massenpeaks bei  $m/z = 397.2$ .

Als mögliche Gründe für die begünstigte Bildung des mononuklearen Kupfer(I)-Komplexes von **MMO1** wurden zum einen die nur bidentaten Bindungsseiten des Liganden postuliert, sowie andererseits die sehr hohe Flexibilität des Ligandengerüsts aufgrund der verbrückenden C4-Kette diskutiert. In diesem Zusammenhang wurde in weiteren synthetischen Studien zur Komplexbildungsreaktion des Liganden **MMO1** versucht, einen dinuklearen Kupfer(II)-Komplex zu synthetisieren, da die Kupferzentren in der Oxidationsstufe +II eine quadratisch-planare Koordinationsgeometrie ausbilden, die möglicherweise für das flexible Ligandendesign von **MMO1** günstiger ist. Die Syntheseveruche zur Darstellung eines zweikernigen Kupfer(II)-Komplexes wurden mit Kupfer(II)perchlorat-Hexahydrat ( $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{ClO}_4)_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_6$ ) in Methanol sowohl mit der Boc-geschützten Verbindung Boc-**MMO1** als auch mit dem primären Diamin **MMO1** durchgeführt. Die Synthese des Komplexes mit der Verbindung Boc-**MMO1** erfolgte aufgrund des sterischen Anspruchs der Boc-Schutzgruppen, wodurch eventuell eine dinukleare Koordination des Kupfers begünstigt wird. Die massenspektrometrischen Ergebnisse der Kupfer(II)-Komplexsynthesen sind in der Abbildung 5.1.23 gezeigt. Das Massenspektrum der Umsetzung von Boc-**MMO1** mit Kupfer(II)perchlorat-Hexahydrat zeigt im Bereich um  $m/z = 696.2$  ein Isotopenmuster, das dem entsprechenden mononuklearen Kupfer(II)-Komplex zuzuordnen ist. Insbesondere anhand der Isotopenmuster lässt sich sehr gut eine Aussage darüber treffen, ob eine entsprechende Verbindung mit einem oder zwei Kupferionen vorliegt.



**Abbildung 5.1.23.** Detektierte MALDI-Spektren der Syntheseversuche zur Darstellung eines dinuklearen Kupfer(II)-Komplexes von Boc-MMO1 (oben) und MMO1 (unten). Expansion: Vergrößerte Ansichten interessanter Massenpeaks.

Auch die Umsetzung von MMO1 mit Kupfer(II)perchlorat-Hexahydrat resultierte lediglich in der Bildung des mononuklearen Kupfer(II)-Komplexes, zu erkennen an dem Massenpeak bei  $\sim 469.2$  in der Abbildung 5.1.23 unten. Beide Syntheseansätze führten somit lediglich zu der Bildung der unerwünschten mononuklearen Kupfer(II)-Komplexe von MMO1 bzw. Boc-MMO1. Auch der sterische Anspruch der Boc-Schutzgruppen bewirkte nicht eine zweikernige Koordination. Diese

Ergebnisse unterstreichen damit die ungünstigen Eigenschaften des Liganden **MMO1** hinsichtlich der Bildung der mononuklearen Spezies. Diesbezüglich rückte die hohe Flexibilität der verbrückenden C4-Kette weiter in den Vordergrund.

Um die Flexibilität des Ligandengerüsts einzuschränken, wurde zunächst eine Verbrückung der Pyrazoleinheiten über einen Arylspacer angestrebt (**MMO1<sup>bz</sup>**, Abbildung 5.1.24)

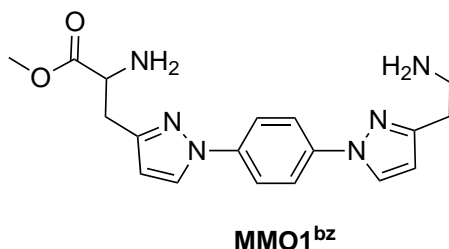


Abbildung 5.1.24. Verbrückung des Ligandengerüsts über einen Arylspacer, um die Flexibilität einzuschränken.

Da dieses Ligandendesign jedoch nicht synthetisch realisiert werden konnte, wurde als eine weitere Alternative zu dem Design des Liganden **MMO1** der Einbau zusätzlicher Koordinationstellen im Ligandenrückgrat angestrebt. In Anlehnung an das bidentate-bidentate Design des Liganden **MMO1** sollte durch den Einbau *einer* zusätzlichen Koordinationseinheit der bidentate-tridentate Ligand **MMO2** sowie durch Einbau von *zwei* zusätzlichen Koordinationseinheiten der tridentate-tridentate Ligand **MMO3** synthetisiert werden (Abbildung 5.1.25).

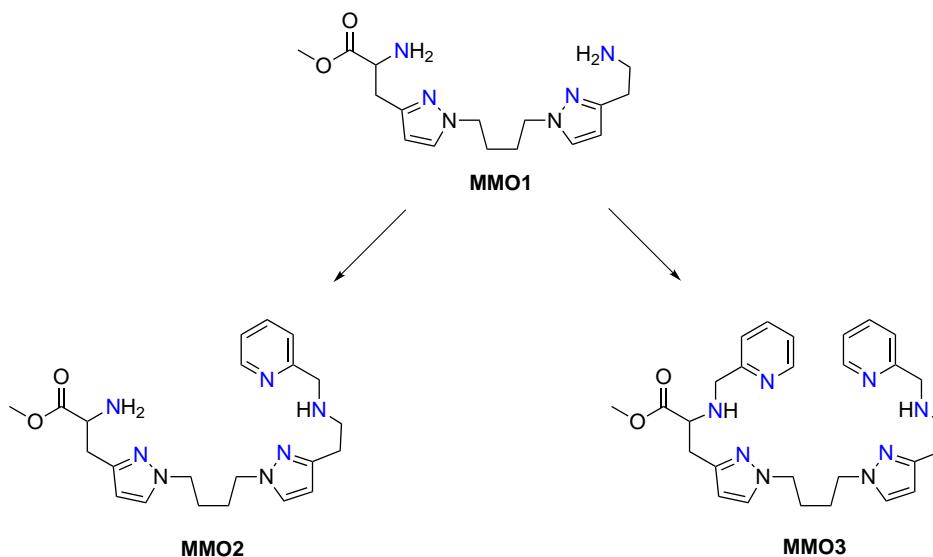


Abbildung 5.1.25. Modifikation des Liganden **MMO1** durch zusätzliche Koordinationseinheiten zu den multidentaten Liganden **MMO2** und **MMO3**.

Die synthetischen Studien zur Darstellung der neuen asymmetrischen Liganden **MMO2** und **MMO3** werden in dem nachfolgenden Abschnitt 5.1.2.5 vorgestellt.

### 5.1.2.5 Synthetische Studien zur Darstellung der Liganden MMO2 und MMO3

Für die Synthese des neuen asymmetrischen Liganden **MMO3** realisieren zu können, wurde eine Syntheseroute über eine reduktive Aminierung ausgehend von dem Liganden **MMO1** gewählt. Eine reduktive Aminierung sollte eine Dialkylierung der primären Aminfunktion verhindern, welche hingegen durch die Verwendung von beispielsweise 2-(Chlormethyl)pyridin erfolgen würde.<sup>[264]</sup> Daher sollte die reduktive Aminierung unter Verwendung eines entsprechenden Pyridinaldehyds die Monoalkylierung der primären Aminfunktionen von **MMO1** begünstigen.

Eine Syntheseroute für den Liganden **MMO1** konnte im Rahmen dieser Arbeit etabliert werden, sodass das primäre Amin **MMO1** über mehrere Stufen zugänglich war. Die Einführung der zwei Pyridineinheiten in dem Liganden **MMO1** zur Darstellung von **MMO3** sollte über eine reduktive Aminierung mit dem Edukt Pyridin-2-carboxaldehyd und einem entsprechenden Reduktionsmittel realisiert werden (Abbildung 5.1.26).

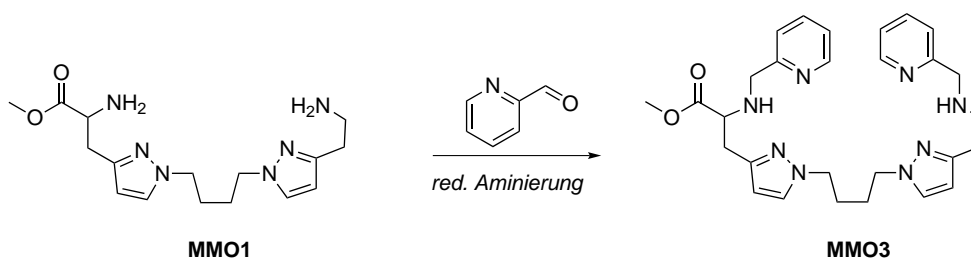


Abbildung 5.1.26. Synthesestrategie zur Darstellung des neuen Liganden **MMO3** über eine reduktive Aminierung.

In Anlehnung an eine Vorschrift von Levadala *et al.* für die reduktive Aminierung von Aminosäuren wurde in ersten Syntheseansätzen als mildes Reduktionsmittel Natrium(triacetoxyborhydrid) ( $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ) gewählt.<sup>[265]</sup> Die NMR-spektroskopische Untersuchung des erhaltenen Rohproduktes zeigte jedoch, dass es aufgrund der nicht-reduzierenden Eigenschaften von Natrium(triacetoxyborhydrid) gegenüber Pyridin-2-carboxaldehyd zu einer Dialkylierung der primären Aminfunktionen kam, sodass jeweils tertiäre Aminfunktionen vorlagen. Im Hinblick auf die sterisch anspruchsvolle Geometrie und der zusätzlichen Koordinationsstellen stellte dieses Molekül keinen günstigen Liganden für ein pMMO-Modellsystem dar. Die erfolgreiche Synthese des Liganden **MMO3**, jedoch nur in sehr geringen Mengen, konnte hingegen durch die Verwendung des stärkeren aber ebenso auch selektiveren Reduktionsmittels Natriumborhydrid ( $\text{NaBH}_4$ ) realisiert werden (Abbildung 5.1.27).

Natriumborhydrid weist gegenüber Aldehyden reduzierende Eigenschaften auf, sodass überschüssiges Pyridin-2-carboxaldehyd zu dem entsprechenden Alkohol reduziert wurde und nicht zu einer Dialkylierung der primären Amine führen konnte.

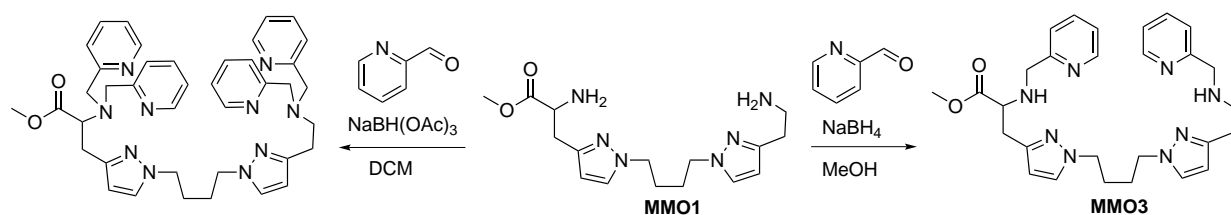


Abbildung 5.1.27. Einfluss des verwendeten Reduktionsmittels auf die Produktbildung der reduktiven Aminierung.

Parallel zu der Synthese von **MMO3** wurde für die Synthese des asymmetrischen, bidentaten-tridentaten Liganden **MMO2** eine Syntheseroute ausgehend von dem Baustein **B** und unter Verwendung der Verbindung **9<sup>A</sup>** aus der Syntheseroute des Bausteins **A** gewählt (Abbildung 5.1.28).

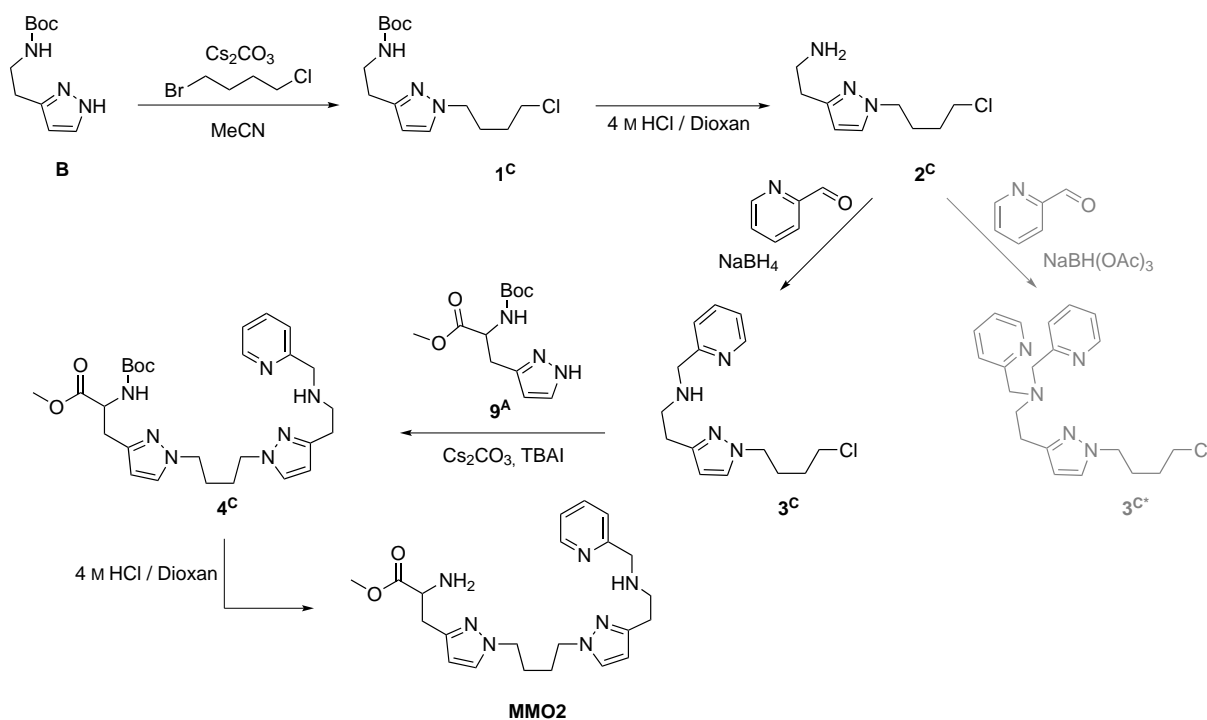
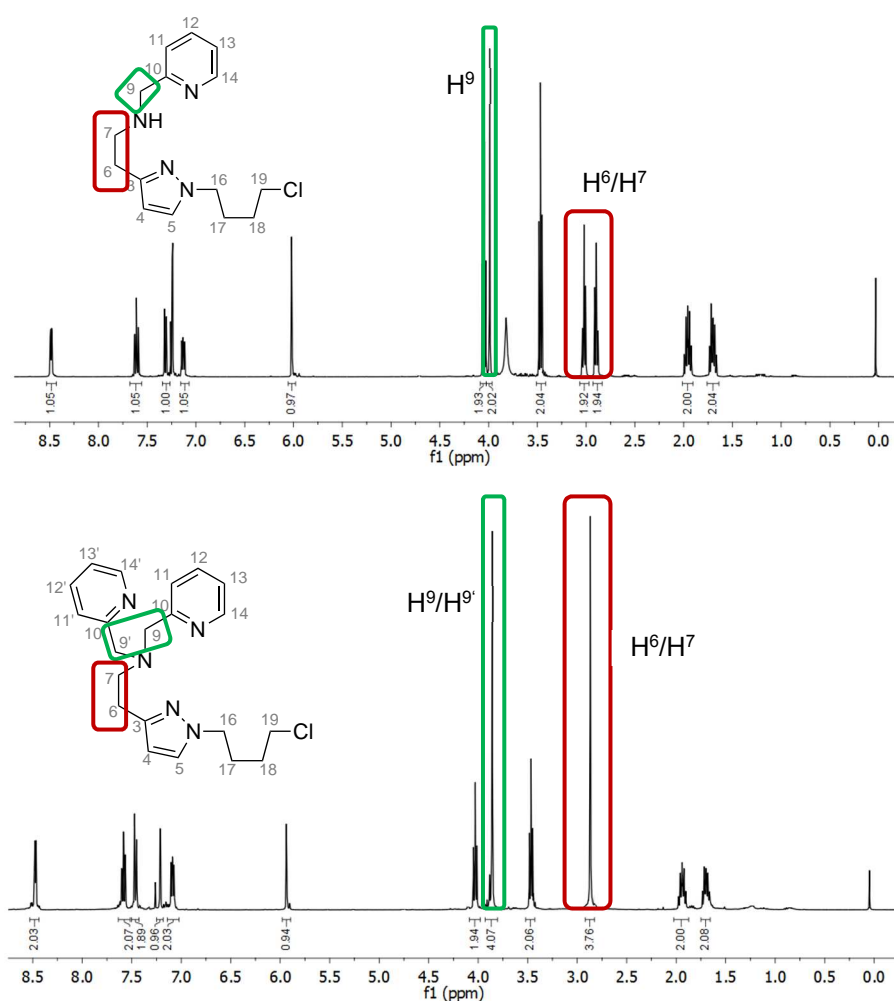


Abbildung 5.1.28. Syntheseroute zur Darstellung des neuen Liganden **MMO2** ausgehend von dem Baustein **B**.

Die Verbindung 3-(2-(*N*-Boc)aminoethyl)-1*H*-pyrazol (**B**) wurde zunächst analog der *N*-Alkylierungsreaktion zur Synthese von Baustein **A** (vgl. Abbildung 5.1.6) mit 1-Brom-4-chlorbutan und Cäsiumcarbonat ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) zu (1-Chlorbutyl-3-pyrazolyl)-*N*-Boc-aminoethan (**1<sup>C</sup>**) umgesetzt, welches in sehr guten Ausbeuten als intensiv gelbes Öl erhalten werden konnte. In

einer nachfolgenden Reaktion mit einer 4 M Salzsäurelösung in Dioxan wurde die Boc-Schutzgruppe der Aminfunktion entfernt und das primäre Amin **2<sup>C</sup>** wurde in der Form des Hydrochlorids als blassgelber Feststoff mit intensivem Geruch isoliert.<sup>[262]</sup> Der nächste Schritt der Syntheseroute stellte den wichtigen Teil zur Einführung der Pyridineinheit dar. Da diese Synthesen parallel zur Synthese von **MMO3** erfolgten, wurde auch hier zunächst eine reduktive Aminierung in Gegenwart von Natrium(triacetoxyborhydrid) (NaBH(OAc<sub>3</sub>)) und Pyridin-2-carboxaldehyd durchgeführt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung zeigte, dass ebenfalls eine dialkylierte Spezies **3<sup>C\*</sup>** erhalten wurde. Durch die Verwendung von Natriumborhydrid (NaBH<sub>4</sub>) konnte allerdings die gewünschte monoalkylierte Verbindung **3<sup>C</sup>** synthetisiert werden. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wurde 2-(1-(4-Chlorbutyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-*N*-(2-pyridylmethyl)ethanamin (**3<sup>C</sup>**) als gelbes Öl isoliert. Die folgende Abbildung 5.1.29 zeigt einen Vergleich der gemessenen <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der mono- und dialkylierten Verbindungen **3<sup>C</sup>** und **3<sup>C\*</sup>**.



**Abbildung 5.1.29.** Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der mono- und dialkylierten Verbindungen **3<sup>C</sup>** (oben) und **3<sup>C\*</sup>** (unten); gemessen in CDCl<sub>3</sub>. Markiert sind die signifikanten Unterschiede der NMR-Spektren.

Die beiden Spektren in der Abbildung 5.1.29 unterscheiden sich auf den ersten Blick nicht; erst eine Betrachtung der Integralintensitäten macht den Unterschied deutlich. Darüber hinaus sind signifikante Unterschiede hinsichtlich der Signale der CH<sub>2</sub>-Gruppe in der Pyrazolseitenkette zu erkennen. Durch die Dialkylierung bei **3<sup>C\*</sup>** fallen die Signale zu einem einzigen intensiven Singulett zusammen (rote Markierung in Abbildung 5.1.29).

Die anschließende Umsetzung der monoalkylierten Verbindung **3<sup>C</sup>** mit dem Baustein **9<sup>A</sup>** gemäß einer *N*-Alkylierungsreaktion sekundärer Amine stellte den Schlüsselschritt für die Synthese des Liganden **MMO2** dar. In Anlehnung an die entwickelte Synthese zur Darstellung von Boc-**MMO1** wurde eine Deprotonierung mit Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in Acetonitril sowie eine anschließende *in situ* Finkelstein-Reaktion gewählt (Abbildung 5.1.28). Die Untersuchung des erhaltenen Rohproduktes mittels NMR-spektroskopischer Studien zeigte, dass eine Vielzahl an Nebenprodukten vorlag und die gewünschte Verbrückung zu **4<sup>C</sup>** nur in sehr geringen Mengen erfolgt ist. Zur genauen Charakterisierung von **4<sup>C</sup>** wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt und somit versucht **4<sup>C</sup>** zu isolieren. Da die Synthese des Liganden **MMO2** zunächst nur in sehr kleinen Ansätzen getestet wurde, stellte sich die zu reinigende Substanzmenge als entsprechend gering dar. Dennoch wurde versucht, die Vorstufe des Liganden **MMO2** sauber zu erhalten. Allerdings zeigte sich dabei, dass trotz mehrfach durchgeführter Verbrückungssynthesen zur Darstellung von **4<sup>C</sup>** und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigungen die Verbindung **4<sup>C</sup>** nicht rein erhalten werden konnte. Dieser Aspekt ist insbesondere auf die geringe Umsetzung der Edukte **3<sup>C</sup>** und **9<sup>A</sup>** und damit verbunden auf die kleine Produktmenge zurückzuführen. Somit konnte bis zum Abgabezeitpunkt dieser Arbeit die Verbindung **4<sup>C</sup>**, die die elementare Vorstufe des Liganden **MMO2** darstellt, nicht in der Form synthetisch zugänglich gemacht werden, dass eine weitere Umsetzung zum Liganden **MMO2** möglich gewesen wäre. Folglich konnte der Ligand **MMO2** und somit auch nicht der entsprechende mögliche dinukleare Kupfer(I)-Komplex synthetisiert werden.

Die Synthese des tridentaten-tridentaten Liganden **MMO3** hingegen konnte in ersten Syntheseansätze erfolgreich realisiert werden, jedoch wurde der Ligand nur in sehr geringen Ausbeuten erhalten. Zur Untersuchung der koordinierenden Eigenschaften des neuen Liganden **MMO3** wurde im Rahmen dieser Arbeit ein erster Ansatz hinsichtlich der Umsetzung mit Tetrakis(acetonitril)kupfer(I)hexafluorophosphat durchgeführt. Die Ergebnisse der Komplexierungsreaktion von **MMO3** zu einem möglichen zweikernigen Kupfer(I)-Komplex werden in dem folgenden Abschnitt 5.1.2.6 vorgestellt.

### 5.1.2.6 Synthetische Studien zur Darstellung eines dinuklearen Kupfer(I)-Komplexes von MMO3

Für die Synthese eines dinuklearen Kupfer(I)-Komplexes auf Basis eines asymmetrischen, pyrazolhaltigen Liganden wurde wie zuvor beschrieben der zweifach tridentate Ligand **MMO3** ausgehend von **MMO1** über eine reduktive Aminierung synthetisiert. Der erhaltene Ligand wurde anschließend mit zwei Äquivalenten des Kupfer(I)-Salzes Tetrakis(acetonitril)-kupfer(I)hexafluorophosphat unter Schutzgasatmosphäre umgesetzt und der erhaltene dunkelgelbe Feststoff wurde mittels massenspektrometrischer Untersuchungen charakterisiert (Abbildung 5.1.30 und Abbildung 5.1.31).

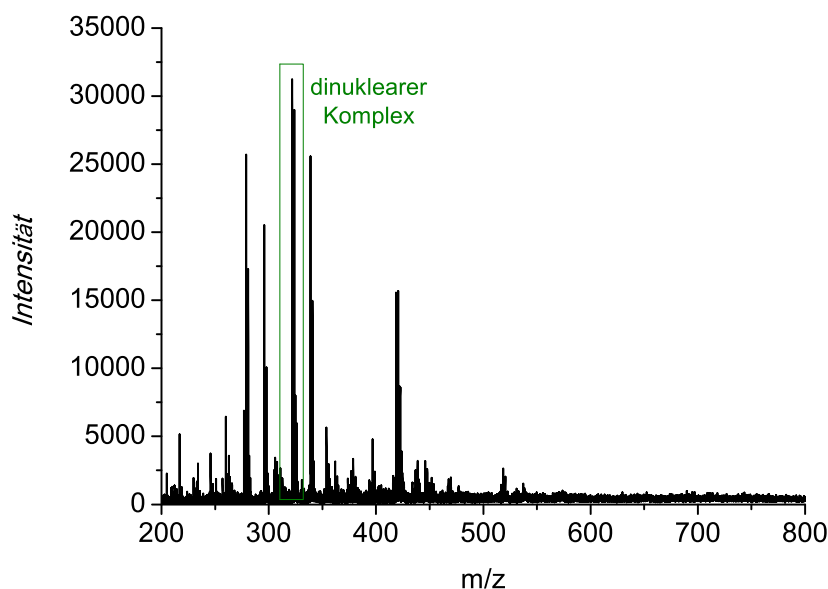


Abbildung 5.1.30. MALDI-Spektrum der erhaltenen Kupfer(I)-Spezies von **MMO3**.

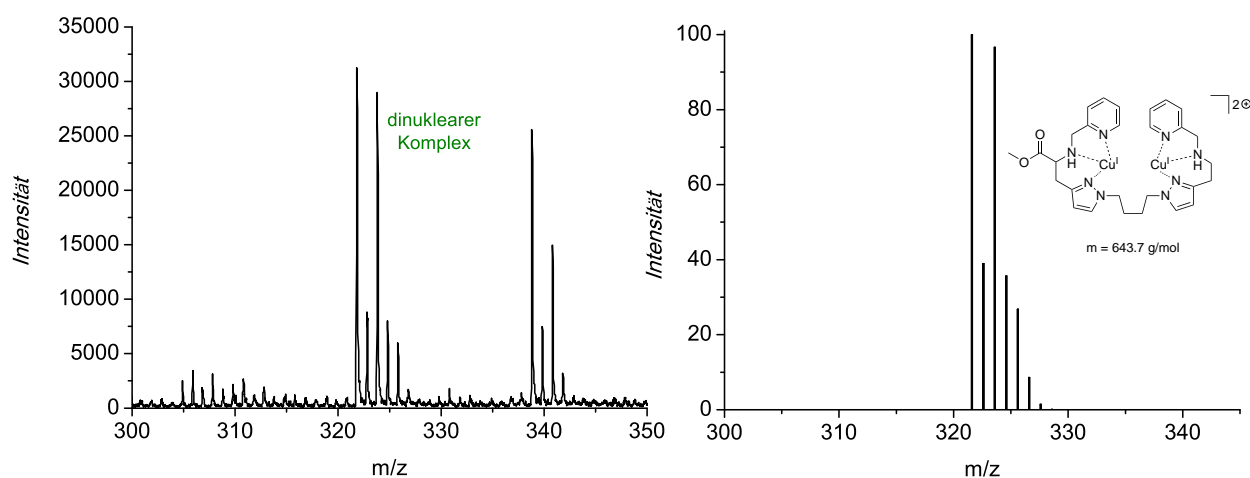


Abbildung 5.1.31. Vergrößerte Ansicht der Massenpeaks für die dinukleare Spezies (links) sowie das entsprechende berechnete Isotopenmuster der Verbindung (rechts).<sup>[263]</sup>



Die in der Abbildung 5.1.30 und Abbildung 5.1.31 gezeigten Ergebnisse deuten die Bildung eines dinuklearen Kupfer(I)-Komplexes des Liganden **MMO3** an. Das in der Abbildung 5.1.30 gezeigte MALDI-Spektrum zeigt, dass offenbar mehrere Spezies vorliegen; eine vergrößerte Ansicht des intensivsten Massenpeaks bei ~ 321 zeigt ein sehr deutliches Isotopenmuster, welches aufgrund der Intensitätsverteilungen möglicherweise auf das Vorliegen einer dinuklearen Kupfer(I)-Spezies hindeutet. Entsprechend dem Masse-zu-Ladungsverhältnis ( $m/z$ ) kann das Signal einem zweifach positiv-geladenen Kupfer(I)-Komplex zugeordnet werden, der ohne die Gegenionen Hexafluorophosphat vorliegt. Für die vermutete Verbindung wurde das theoretische Isotopenmuster berechnet, welches in der Abbildung 5.1.31 gezeigt ist. Das Verhältnis der Massenpeaks zueinander stimmt gut mit dem detektierten Isotopenmuster überein, sodass offenbar die postulierte Verbindung vorliegt. Verglichen mit den Syntheseversuchen zur Darstellung eines dinuklearen Kupfer(I)-Komplexes des Liganden **MMO1** konnte mit einer ersten Komplexierungsreaktion von **MMO3** ein erster Fortschritt im Hinblick auf die Bildung eines möglichen dinuklearen Komplexes verzeichnet werden. In Anlehnung an das gewählte tridentate-tridentate Ligandendesign von **MMO3** stehen somit vermutlich ausreichend Koordinationsstellen zur Verfügung, dass eine zweikernige Koordinationsgeometrie begünstigt ist. Dieser Aspekt überwiegt scheinbar gegenüber der Flexibilität der verbrückenden C4-Kette.

Die Komplexbildungsreaktion des Liganden **MMO3** erfolgte zum Ende dieser Arbeit in einem kleinen Syntheseansatz, um einen ersten Einblick in das Koordinationsverhalten des neuen Liganden **MMO3** zu bekommen. Basierend auf diesen ersten Ergebnissen, ist der Ligand **MMO3** möglicherweise fähig, einen dinuklearen Kupfer(I)-Komplex auszubilden. Wie das gemessene MALDI-Spektrum in Abbildung 5.1.30 zeigt, liegen aber offenbar noch weitere Nebenprodukte (mögliche Kupfer(II)-Spezies) oder Verunreinigungen vor. Daher wurde in diesem Zusammenhang auf eine NMR-spektroskopische Charakterisierung des Kupfer(I)-Komplexes von **MMO3** verzichtet. Ebenso wurden auch keine kryogenen Studien hinsichtlich der Ausbildung eines reaktiven Kupfer-Sauerstoff-Intermediates durchgeführt, da im Vorfeld das Vorliegen der postulierten dinuklearen Kupfer(I)-Spezies zweifelsfrei identifiziert werden sollte.

Im Rahmen dieser Arbeit ist es gelungen, den neuen Liganden **MMO3** zu synthetisieren, der eine modifizierte Form des ebenfalls neuen Liganden **MMO1** darstellt. Der Ligand **MMO1** wird über eine zwanzigstufige Synthese hergestellt, der Ligand **MMO3** entsprechend über 21. Weiterhin war es möglich eine erste erfolgreiche Komplexierungsreaktion des Liganden **MMO3** zu einem möglicherweise dinuklearen Kupfer(I)-Komplex durchzuführen und diesen massenspektrometrisch zu charakterisieren.

### 5.1.3 DFT-Studien des MMO1-Modellsystems

Im Hinblick auf die Bildung des lediglich mononuklearen Kupfer(I)-Komplexes von **MMO1** war ein Einblick in die elektronische Struktur des Liganden und des Kupfer(I)-Komplexes von großer Bedeutung. Diesbezüglich wurden umfangreiche dichtefunktionaltheoretische Berechnungen mit dem Programm *Orca 3.0.3* durchgeführt.<sup>[266]</sup> Ein Fokus der quantenchemischen Studien lag auf der Betrachtung der koordinierenden Eigenschaften des Liganden **MMO1**. Unter der Annahme, dass der Ligand **MMO1** und der Kupfer(I)-Präkursor Tetrakis(acetonitril)-kupfer(I)hexafluorophosphat zu der Bildung des entsprechend dinuklearen bzw. mononuklearen Kupfer(I)-Komplex führen kann, wurde über die Entropie ( $S$ ) und Enthalpie ( $H$ ) die Gibbs-Energie ( $G$ ) der Gleichgewichtsreaktion berechnet (Gleichung 4.2). Mittels der Gibbs-Energie  $G$  kann die Gleichgewichtskonstante  $K$  einer chemischen Gleichgewichtsreaktion berechnet werden:

$$\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S \quad \text{mit} \quad K = e^{-\frac{\Delta G}{RT}} \quad (4.2)$$

Die Ergebnisse der Rechnungen zeigten, dass die Gibbs-Energie der Gleichgewichtsreaktion bei  $\Delta G = -36$  kcal/mol bei Raumtemperatur liegt. Da die Energie eine temperaturabhängige Größe darstellt, die sich mit steigender Temperatur erhöht, ist demzufolge die Bildung des mononuklearen Komplexes thermodynamisch deutlich begünstigt, während die Bildung des dinuklearen Kupfer(I)-Komplexes unter Standardbedingungen nahezu unmöglich ist (Abbildung 5.1.32). Selbst bei tiefen Temperaturen würde sich die Synthese entsprechend schwierig gestalten.

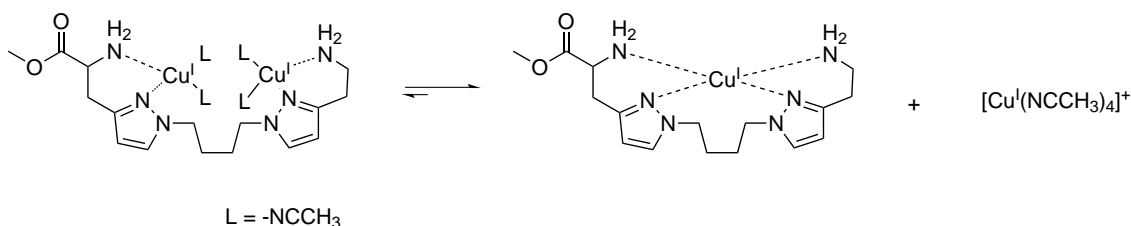
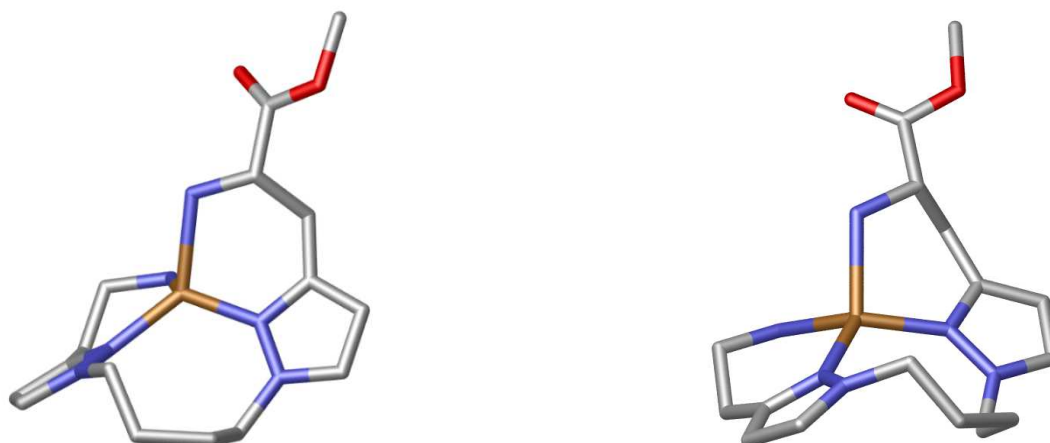


Abbildung 5.1.32. Schematische Darstellung des chemischen Gleichgewichts der Komplexbildungsreaktion.

Weiterhin wurde die optimierte Struktur des mononuklearen Komplexes von **MMO1** betrachtet, um Einblicke in die Eigenschaften des Ligandengerüsts zu erhalten. Die Strukturoptimierung zeigte, dass sowohl die verbrückende C4-Kette als auch die Ethylgruppen der Seitenketten derart flexibel sind, dass sich in der Koordinationsgeometrie eines Tetraeders der mononukleare Komplex von **MMO1** sehr günstig ausbildet (Abbildung 5.1.33). Diese Reaktivität wird weiterhin durch die zwei nur bidentaten Koordinationsseiten des Liganden verstärkt.



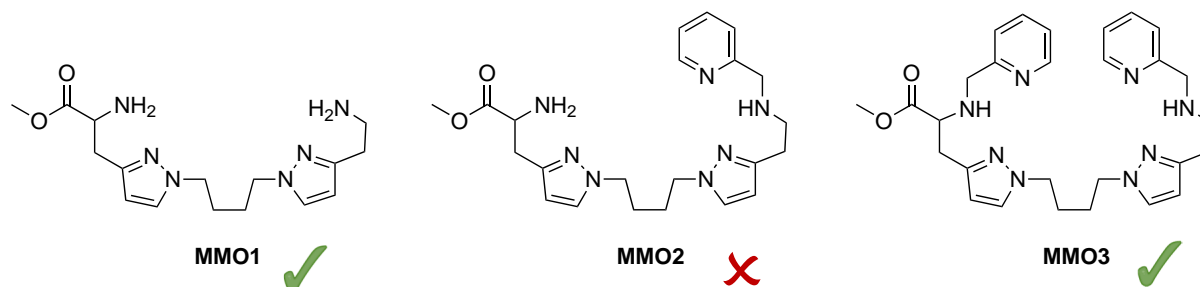
**Abbildung 5.1.33.** Die optimierte Struktur des begünstigten mononuklearen Kupfer(I)-Komplexes von **MMO1** in zwei verschiedenen Ansichten; O = rot, C = silber, N = blau, Cu = messingfarben. Die Protonen wurden der Übersicht halber ausgeblendet.

## 5.2 Fazit

Die Synthese des neuen, asymmetrischen Liganden **MMO1**, der aufgrund seiner funktionellen Gruppen einen hoch biomimetischen Charakter aufweist, konnte über einen 20-stufigen Syntheseweg hergestellt werden. Die etablierte Syntheseroute verläuft konvergent über die Verbrückung der Bausteine **A** und **B**, die teilweise über literaturbekannte Vorschriften für strukturell ähnliche Verbindungen synthetisiert wurden. Die Synthese des zweiten elementaren Bausteins **B** gestaltete sich in ersten Syntheseansätzen als schwierig, da die angestrebte Syntheseroute über die Reduktion eines Carbonsäureamids nicht realisierbar war. Ein Ausweg über eine zweistufige Gabriel-Synthese ermöglichte es jedoch, den Baustein **B** synthetisch zugänglich zu machen.

Der Schlüsselschritt der Ligandsynthese, die Verknüpfung der beiden Bausteine **A** und **B**, konnte in Form einer *N*-Alkylierung von sekundären Aminen, kombiniert mit einer *in situ* Finkelstein-Reaktion, umgesetzt werden. Für diesen essentiellen Schritt war eine Herangehensweise über eine Vielzahl an Variationen der notwendigen Base, des Lösungsmittels sowie der Reaktionsbedingungen erforderlich. Mit der abschließenden Entschützung der primären Aminfunktionen konnte der neue Ligand **MMO1** erfolgreich dargestellt werden. Die anschließende Komplexbildungsreaktion mit dem Kupfer(I)-Salz Tetrakis(acetonitril)-kupfer(I)hexafluorophosphat zu dem angestrebten pMMO-Modellsystem resultierte jedoch in der Bildung eines mononuklearen Kupfer(I)-Komplexes, der aufgrund der elektronischen Eigenschaften des Systems gegenüber dem dinuklearen Komplex deutlich begünstigt ist.

Mit der Synthese zweier im Hinblick auf die Koordinationseinheiten modifizierten Liganden von **MMO1**, die Liganden **MMO2** und **MMO3**, die ebenfalls die C4-verbrückte Pyrazolgrundstruktur enthalten, sollten dinukleare Kupfer(I)-Komplexe zugänglich gemacht werden (Abbildung 5.2.1).



**Abbildung 5.2.1.** Die Liganden **MMO1** und **MMO3** wurden für kupferbasierte Modellsysteme der pMMO-Aktivität synthetisiert und charakterisiert. Der Ligand **MMO2** konnte nicht synthetisiert werden.

Ausgehend von der Verbindung **MMO1** konnte der Ligand **MMO3** in einem weiteren Syntheseschritt über eine reduktive Aminierung erhalten werden. Mit dem erhaltenen Liganden **MMO3** konnte eine erste Komplexierungsreaktion zu einem potentiellen dinuklearen Kupfer(I)-Komplex durchgeführt werden. Die Charakterisierung des erhaltenen Kupfer(I)-Komplexes deutete auf das Vorliegen einer dinuklearen Kupfer(I)-Verbindung hin, dieses Ergebnis konnte jedoch noch nicht zweifelsfrei bestätigt werden. Dennoch deutete die Detektion eines entsprechenden Isotopenmusters, dem eine zweikernigen Kupfer(I)-Verbindung zuzuordnen ist, auf einen ersten Erfolg im Hinblick auf die Synthese eines dinuklearen asymmetrischen pMMO-Modellsystems hin.

Im Gegensatz dazu, konnte der Ligand **MMO2**, der mit dem bidentaten-tridentaten Ligandendesign einen interessanten Baustein für ein dinukleares Modellsystem der pMMO-Aktivität darstellt, im Rahmen dieser Arbeit nicht synthetisiert werden. Die Synthesen der notwendigen Edukte sowie erste Syntheseveruche zur Darstellung der Boc-geschützten Vorstufe konnten hingegen erfolgreich durchgeführt werden. Die Studien zur Darstellung asymmetrischer und biomimetischer Liganden und deren Kupfer(I)-Komplexe zeigten, dass ein erhebliches synthetisches und quantenchemisches Know-how notwendig ist, um ein entsprechendes Modellsystem realisieren zu können. Insbesondere im Fall des Liganden **MMO1** zeigte sich, dass die Betrachtung der Systeme mittels eingehender DFT-Studien unabdingbar ist.

## 6 Zusammenfassung

Die Entwicklung von Modellsystemen für die Untersuchung der aktiven Zentren und Reaktivitäten wichtiger Enzyme stellt den Schwerpunkt der bioanorganischen Chemie dar. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden neue Modellsysteme für die Reaktivitäten des Typ 3-Kupferenzym Tyrosinase sowie für die der bisher nicht eindeutig charakterisierten partikulären Methanmonooxygenase (pMMO) entwickelt. Die Typ 3-Modellsysteme wurden hinsichtlich ihrer Reaktivität gegenüber molekularem Sauerstoff und phenolischen Substraten charakterisiert. Die Untersuchung und Charakterisierung der Modellsysteme erfolgte dabei unter Verwendung diverser spektroskopischer Methoden und dichtefunktionaltheoretischer (DFT) Berechnungen. Die im Rahmen dieser Arbeit erhaltenen Ergebnisse sind nachfolgend zusammengefasst.

### 6.1 Teil I - Modellsysteme der Tyrosinase

In dem ersten Abschnitt dieser Arbeit wurden neue Modellsysteme für das kupferhaltige Enzym Tyrosinase entwickelt und untersucht. Die Aktivitäten der entwickelten Tyrosinase-Modellsysteme lassen sich dabei in zwei elementare Bereiche unterscheiden. Zum einen wurde ein Modellsystem für eine aromatische Ligandhydroxylierungsreaktion entwickelt (Kapitel 3), und zum anderen stand die Entwicklung katalytischer mononuklearer Modellsysteme für die *ortho*-Hydroxylierung von externen Monophenolen im Vordergrund (Kapitel 4).

#### 6.1.1 Das L4-H-System

Die bekannte Synthese des **L4-H**-Systems, basierend auf einem tridentaten Liganden mit einem vorkoordinierten Phenolrest, wurde im Rahmen dieser Arbeit optimiert. Zur Aufklärung der Reaktivität des entsprechenden Kupfer(I)-Komplexes  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L4-H}]\text{PF}_6$  gegenüber molekularem Sauerstoff wurde die Bildung des *ortho*-Chinons **CuL4Chinon** im Rahmen dieser Arbeit eingehend untersucht. Zur detaillierten Aufklärung der Bildung von **CuL4Chinon** erfolgten Studien mit verschiedenen spektroskopischen Methoden sowie umfassender DFT-Rechnungen. In ersten Ansätzen zur Untersuchung der Reaktivität des **L4-H**-Systems wurde das Catechol-Analogon, das neue **L4-H<sup>2</sup>**-System, entwickelt. Das **L4-H<sup>2</sup>**-System enthält bereits eine zusätzliche Hydroxygruppe in 2-Position und die Reaktivität des Kupfer(I)-Komplexes  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L4-H}^2]\text{PF}_6$

gegenüber molekularem Sauerstoff wurde ebenfalls untersucht. Ein Vergleich der detektierten UV/Vis-Spektren des oxygenierten **L4-H**- und oxidierten **L4-H<sup>2</sup>**-Systems zeigte, dass in beiden Reaktionen die Bildung eines gleichen Produktes erfolgte.

Nach der UV/Vis-spektroskopischen Detektion des *ortho*-Chinons Cu**L4**Chinon wurde die Bildung des Oxygenierungsproduktes weiterhin über eine Derivatisierung mit *ortho*-Phenylendiamin zur Bildung eines Phenazinderivates untersucht. Die Entstehung des Phenazinderivates von Cu**L4**Chinon wurde mittels Fluoreszenzspektroskopie bestätigt. Im Hinblick auf die Identifizierung der Regioselektivität des *ortho*-Hydroxylierungsschrittes standen NMR-spektroskopische Untersuchungen des Oxygenierungsproduktes Cu**L4**Chinon im Vordergrund, die die vermutete *ortho*-Hydroxylierung in der 2-Position des Phenols bestätigten. Weiterhin konnten durch Oxygenierungsexperimente in Gegenwart von isotopenmarkiertem Sauerstoff (<sup>18</sup>O<sub>2</sub>) molekularer Sauerstoff als Quelle des inkorporierten Sauerstoffatoms nachgewiesen werden. In Anlehnung an literaturbekannte Studien vergleichbarer Ligandensysteme konnte abschließend ein Mechanismus über ein *bis*( $\mu$ -*oxo*)-Intermediat als reaktive Kupfer-Sauerstoff-Spezies postuliert werden.

Mit der Entwicklung und der Charakterisierung des **L4-H**- und des neuen **L4-H<sup>2</sup>**-Systems wurde ein wertvoller Beitrag zu dem Forschungsgebiet der Tyrosinase-Modellsysteme geleistet, da erstmals die *ortho*-Hydroxylierung eines angehängten Phenols beobachtet werden konnte. Insbesondere der Aspekt, dass keine externe Base zur Deprotonierung des Phenols notwendig ist, bestätigte den hohen biomimetischen Charakter dieser neuen Modellsysteme.

### 6.1.2 Die **L<sub>hpz</sub>X**- und **BPM**-Systeme

Im zweiten Teil der Tyrosinase-Modellsysteme wurden neue katalytische mononukleare Modellsysteme auf Basis verschiedener *1H*-Pyrazolliganden synthetisiert und charakterisiert.

Die **L<sub>hpz</sub>X**-Systeme enthalten eine *tert*-butyl-terminierte Iminfunktion und wurden entsprechend ihres zugrundeliegenden Ligandendesigns in Anlehnung an die zuvor etablierten **L<sub>py</sub>1**- und **L<sub>bzm</sub>1**-Systeme entwickelt, und ihre Reaktivität bezüglich der katalytischen Bildung des *ortho*-Chinons 3,5-Di-*tert*-butyl-*ortho*-chinon nach etabliertem Protokoll UV/Vis- und NMR-spektroskopisch untersucht. Die Liganden **L<sub>hpz</sub>1** und **L<sub>hpz</sub>2** unterscheiden sich in ihrem Aufbau lediglich durch die Methylsubstituenten in 3- und 5-Position. Der Einfluss dieser Substituenten bei dem Liganden **L<sub>hpz</sub>2** auf die katalytische Aktivität spiegelte sich in einer geringeren *turnover number* (TON) und

*turnover frequency* (TOF) gegenüber dem **L<sub>hpz1</sub>**-System wider. Mit einer TON von 23 bzw. 29 wiesen die pyrazolbasierten Systeme im Vergleich zu den zuvor publizierten **L<sub>py1</sub>**- und **L<sub>bzm1</sub>**-Systemen der Arbeitsgruppe Tuzcek eine intermediäre Position auf, sodass die katalytische Aktivität mit dem elektronenreicheren Heterozyklus erhöht werden konnte.

Im Zuge der Charakterisierung der neuen Modellsysteme  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz1}}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  und  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz2}}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  wurde ein weiterer Fokus auf die Identifizierung des reaktiven Kupfer-Sauerstoff-Intermediates gelegt. Für den zugrundeliegenden katalytischen Zyklus des **L<sub>py1</sub>**- und **L<sub>bzm1</sub>**-Systems wurde stets ein  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxointermediat postuliert, welches jedoch nicht UV/Vis-spektroskopisch detektiert werden konnte. Im Rahmen dieser Arbeit konnte für die reaktiveren **L<sub>hpzX</sub>**-Systeme kein charakteristisches  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxointermediat detektiert werden, jedoch konnte es erstmals für das **L<sub>py1</sub>**-System UV/Vis-spektroskopisch eindeutig nachgewiesen werden.

Vergleichbare katalytische Studien wurden ebenfalls mit **BPM**-basierten Modellsystemen durchgeführt, welche im Vergleich zu den **L<sub>hpzX</sub>**-Systemen ein symmetrisches Ligandengerüst aufweisen. Während in früheren Studien untersuchte symmetrische Modellsysteme keine katalytische Aktivität aufwiesen, war für die drei **BPM**-Systeme eine deutliche katalytische Aktivität gegenüber verschiedenen Monophenolen beobachtbar. Mit den symmetrischen **BPM**-Systemen wurde die *ortho*-Hydroxylierung und Zweielektronenoxidation sechs verschiedener Monophenole zu den entsprechenden *ortho*-Chinonen untersucht. Die verwendeten externen Substrate wiesen aufgrund verschiedener Substituenten (z.B. Methoxy, *tert*-Butyl, Methyl) unterschiedliche elektronische und sterische Eigenschaften auf, und die Einflüsse dieser Substituenten auf die katalytische Aktivität wurden untersucht. Während einige Substrate aufgrund der Bildung von Nebenprodukten die katalytische Aktivität hemmten, beschleunigten elektronenreiche Substrate die Reaktionsgeschwindigkeit.

Mit den katalytischen Studien der symmetrischen **BPM**-Systeme konnten wichtige Einblicke in die Steuerung der katalytischen *ortho*-Chinonbildung in Abhängigkeit der Eigenschaften der Liganden sowie der externen Substrate gewonnen werden. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der **L<sub>hpzX</sub>**-Systeme konnte weiterhin das  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxointermediat lediglich für das sterisch anspruchsvollste 3,5-dimethylsubstituierte **dmBPM**-System detektiert werden. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der geringen katalytischen Aktivität des **dmBPM**-Systems gegenüber den untersuchten Substraten.

Mit der Entwicklung der neuen katalytischen Modellsysteme  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz}}\mathbf{1}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$ ,  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz}}\mathbf{2}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$ ,  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{BPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$ ,  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{BPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  und  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{dmBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$  für die Tyrosinase-Aktivität konnten neue Erkenntnisse hinsichtlich des Einflusses des Ligandengerüsts auf die katalytische Aktivität sowie auf die Stabilität des Kupfer-Sauerstoff-Intermediates erhalten werden. Speziell im Hinblick auf die Detektion des  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-}$ Peroxointermediates konnte ein weiterer Beleg für den postulierten katalytischen Zyklus erhalten werden, und somit konnte die Reihe der katalytischen Tyrosinase-Modellsysteme um fünf weitere reaktive Modellsysteme erweitert werden.

### 6.2 Teil II - Modellsysteme der pMMO

Da derzeit keine Modellsysteme der pMMO-Aktivität bekannt sind, die sowohl ein asymmetrisches, biomimetisches Design aufweisen als auch die Oxidation von externen Substraten katalysieren, sollten im zweiten Abschnitt dieser Arbeit potentielle Modellsysteme für die Reaktivität der partikulären Methanmonooxygenase (pMMO) entwickelt und untersucht werden (Kapitel 5).

Im Fokus der Studien zu den Modellsystemen der pMMO-Aktivität stand die Realisierung der anspruchsvollen asymmetrischen Synthese des Liganden **MMO1** für einen dinuklearen Kupfer(I)-Komplex, was den Hauptteil dieses Kapitels darstellt. Über eine konvergente Syntheseroute mit insgesamt 20 Stufen konnte die Synthese des Liganden **MMO1** erfolgreich etabliert werden. Die zugrundeliegende Syntheseroute basierte auf zum Teil literaturbekannten Verbindungen sowie auf der Modifikation bekannter Synthesevorschriften.

Nach der erfolgreichen Synthese des Liganden **MMO1** führte die anschließende Komplexierungsreaktion mit einem Kupfer(I)-Präkursor jedoch nicht zu dem gewünschten dinuklearen Kupfer(I)-Komplex, sondern lediglich zu einer mononuklearen Kupfer(I)-Spezies des Liganden. Diese Reaktivität zeigte sich ebenso bei der Verwendung eines Kupfer(II)-Präkursors. Die bevorzugte Bildung des entsprechenden mononuklearen Kupfer(I)- oder Kupfer(II)-Komplexes des Liganden **MMO1** konnte mit der zu hohen Flexibilität und den bidentaten Seitenarmen des Ligandengerüsts erklärt werden. Da eine Einschränkung der Flexibilität synthetisch allerdings nicht umgesetzt werden konnte, wurde das Design des Liganden **MMO1** durch den Einbau einer oder mehrerer Pyridineinheiten zu den Liganden **MMO2** und **MMO3** modifiziert. Durch eine Erhöhung der zur Verfügung stehenden Koordinationsstellen für die Kupfer(I)-Ionen sollte so die Synthese dinuklearer Kupfer(I)-Komplexe realisiert werden.



Während sich die Synthese des Liganden **MMO2** schwierig gestaltete und bis auf die Synthese der notwendigen Edukte im Rahmen dieser Arbeit nicht realisiert werden konnte, wurde die Synthese des Liganden **MMO3** erfolgreich umgesetzt. Eine erste Komplexierungsreaktion des entsprechenden dinuklearen Kupfer(I)-Komplexes von **MMO3** wurde durchgeführt, und die erhaltenen massenspektrometrischen Ergebnisse deuten auf das Vorliegen eines möglichen dinuklearen Kupfer(I)-Komplexes hin. Somit konnte durch die Modifikation des zuvor zweifach bidentaten Liganden **MMO1** durch zwei zusätzliche koordinierenden Pyridineinheiten ein zweifach tridentater Ligand **MMO3** synthetisiert werden, der einen geeigneten Ligand für ein zweikerniges, asymmetrisches Modellsystem der pMMO-Aktivität darstellt. In diesem Zusammenhang stellt die eingehende Charakterisierung des möglichen dinuklearen Kupfer(I)-Komplexes Forschungsansätze für weitere Studien hinsichtlich der Modellierung der pMMO-Aktivität dar. Insbesondere der Nachweis eines reaktiven Kupfer-Sauerstoff-Intermediates ist dabei von großem Interesse, da tridentate Ligandensysteme die Bildung eines entsprechenden  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-Peroxo-}$  oder *bis*( $\mu\text{-oxo}$ )-Intermediates begünstigen.



## 7 Ausblick

### 7.1 Teil I - Modellsysteme der Tyrosinase

Die Entwicklung und umfangreichen Studien neuer Modellsysteme der Tyrosinase-Aktivität führen zu dem Ergebnis, dass insbesondere im Hinblick auf das enzymatische System viele Fragen weiterhin noch ungeklärt sind.

Mit der Synthese der **L<sub>hpz</sub>X**- und **BPM**-basierten Systeme konnte die Reihe der mononuklearen katalytischen Modellsysteme erweitert werden, allerdings steht weiterhin die Frage im Raum, wodurch die katalytische Aktivität begrenzt wird? Weitere Fragestellung hinsichtlich der mechanistischen Details stellen neue Forschungsansätze für fortführende Projekte der Tyrosinase-Modellsysteme dar. Diesbezüglich sollte sich der Fokus zukünftiger Projekt auf die Beantwortung folgender zentraler Fragestellungen richten:

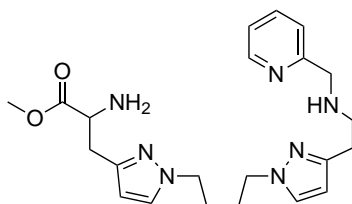
- Welche Faktoren beeinflussen die katalytische Aktivität positiv und negativ?
- Wodurch wird die Aktivität des Katalysator-Komplexes nach einer gewissen Zeit gehemmt? Wie können langlebigere Katalysatoren realisiert werden?
- Wie sieht die definierte Struktur des Catecholato-Intermediates **4** aus?
- Ist der postulierte dinukleare Mechanismus realistisch?

Weiterhin ist der Nachweis des reaktiven Kupfer-Sauerstoff-Intermediats im Hinblick auf mechanistische Details von immenser Bedeutung. Derzeit konnte das entsprechende  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxointermediat für einzelne Systeme in unserer Arbeitsgruppe detektiert werden, jedoch nur mit einer geringen prozentualen Ausbeute. Diesbezüglich sollten die Bedingungen zur Generierung und Messung des Peroxointermediates optimiert werden, um ausgehend von den reaktiven Intermediaten auch katalytische Studien durchführen zu können.

Im Hinblick auf die aktuellen Studien von Decker *et al.* bezüglich der Identifizierung des elementaren Unterschiedes der Tyrosinase und Catechol Oxidase sowie der Präsenz eines konservierten Wassers, dem eine Funktion als interne Base zugeschrieben wird, stellt ein derartiges Ligandendesign eine interessante Perspektive für ein funktionelles Modellsystem der Tyrosinase dar.<sup>[64]</sup> Durch den Einbau einer vorkoordinierten internen Base kann möglicherweise auf die bis *dato* verwendeten katalytischen Bedingungen nach Bulkowski und Réglier verzichtet werden.<sup>[166,167]</sup>

## 7.2 Teil II - Modellsysteme der pMMO

Die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten möglichen Modellsysteme für die Reaktivität der pMMO auf Basis asymmetrischer Ligandensysteme stehen noch ganz am Anfang ihrer Studien. Es konnte ein essentieller Schritt hinsichtlich der Entwicklung der Ligandensynthese erzielt werden, jedoch liegt ein Hauptaugenmerk auf der dinuklearen Komplexbildungsreaktion. Diesbezüglich sollte insbesondere das sehr vielversprechende bidentate-tridentate System basierend auf dem Liganden **MMO2** im Fokus zukünftiger pMMO-Modellsysteme stehen (Abbildung 7.2.1). Mit dem Liganden **MMO2** wird zum einen die Aminosäurestruktur mit der primären Aminfunktion erhalten, zum anderen ist eine zusätzliche Koordinationsstelle im Ligandengerüst vorhanden, die möglicherweise eine dinukleare Koordination der Kupfer(I)-Ionen forciert.



**MMO2**

Abbildung 7.2.1. Bidentates-tridentates Design des Liganden **MMO2**.

Nach der erfolgreichen Synthese des **MMO2**-Modellsystems sowie der weiteren Synthese und Charakterisierung des **MMO3**-Systems richtet sich eine weitere wichtige Fragestellung an die Synthese und Charakterisierung der entsprechenden reaktiven Kupfer-Sauerstoff-Intermediate. Hinsichtlich der potentiellen dinuklearen Koordinationsgeometrie sollte die Bildung eines  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-}$  Peroxo- oder *bis*( $\mu\text{-oxo}$ )-Intermediates begünstigt sein und entsprechend untersucht werden (Abbildung 7.2.2).

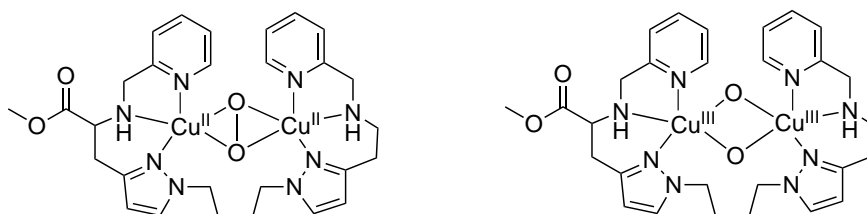


Abbildung 7.2.2. Mögliche Kupfer-Sauerstoff-Intermediate am Beispiel des **MMO3**-Systems; links:  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-}$  Peroxointermediat, rechts: *bis*( $\mu\text{-oxo}$ )-Intermediat.

Schlussendlich sollte die Untersuchung der Aktivität der **MMO**-Systeme im Hinblick auf die Oxidation externer Substrate wie beispielsweise Cyclohexan oder Toluol unter dem Aspekt der pMMO-Aktivität von großem Interesse sein.

## 8 Experimenteller Teil

### 8.1 Chemikalien und Probenvorbereitung

Die Synthesen, die unter Ausschluss von Sauerstoff und/oder Wasser durchgeführt wurden, erfolgten unter Standard-Schlenk-Arbeitstechniken in einer Schutzgas-Atmosphäre (boil-off-Stickstoff). Die verwendeten Lösungsmittel wurden im Reinheitsgrad *pro analysi* eingesetzt und zuvor unter Schutzgasatmosphäre über einem entsprechend geeigneten Trockenmittel destilliert.

Verwendete Lösungsmittel und Trockenmittel:

- Aceton über Calciumsulfat mit Cobalt(II)chlorid als Indikator
- Acetonitril über Calciumhydrid
- Dichlormethan über Calciumhydrid
- Dimethylformamid über Molekularsieb
- Ethanol über Natrium
- Ether über Lithiumaluminiumhydrid
- Methanol über Magnesium
- Tetrahydrofuran über Lithiumaluminiumhydrid
- Toluol über Calciumhydrid

Alle weiteren verwendeten Chemikalien wurden in handelsüblicher Qualität von Sigma-Aldrich Co. LLC, abcr, Acros Organics und Matrix Scientific bezogen und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

Die Präparation und Lagerung sauerstoffempfindlicher Substanzen erfolgte in einer Glovebox der Firma MBraun unter Stickstoffatmosphäre.

Für die säulenchromatographische Aufreinigung der synthetisierten Verbindungen wurde Kieselgel der Fa. Merck (Korngröße 0.04 - 0.063 nm) verwendet. Für die Bestimmung der  $R_f$ -Werte wurden Dünnschichtchromatographien an Polygram® Sil G/UV254 (0.2 mm) Kieselgel der Fa. Macherey-Nagel durchgeführt.

## 8.2 Geräte und Methoden

### 8.2.1 Elementaranalytik

Die Bestimmung der prozentualen Zusammensetzung an Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff und Schwefel der zu untersuchenden Proben erfolgte mittels eines CHNS-O-Elementaranalysator der Euro EA 3000 Serie der Firma EuroVector. Die sauerstoff- und wasserempfindlichen Proben wurden dazu in der MBraun Glovebox unter Stickstoffatmosphäre in Zinntöpfchen eingewogen und im Sauerstoffstrom verbrannt.

### 8.2.2 NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektren der Proben wurden mittels eines AVANCE 400 Puls Fourier Transform Spektrometers (Firma Bruker) bei  $^1\text{H}$ -Frequenzen von 200 - 500 MHz und  $^{13}\text{C}$ -Frequenzen von 75.4 - 125 MHz gemessen, wobei die Referenzierung mit Trimethylsilan (TMS) ( $\delta (^1\text{H}) = 0$  ppm,  $\delta (^{13}\text{C}) = 0$  ppm) erfolgte. Die gemessenen Spektren wurden auf das jeweilige Lösungsmittelsignal referenziert (Tabelle 8.2.1).

Tabelle 8.2.1. Übersicht der verwendeten deuterierten Lösungsmittel und Angabe des entsprechenden Signals.

<i>Lösungsmittel</i>	<i>Chemische Verschiebung / ppm</i>	
	$\delta ^1\text{H}$	$\delta ^{13}\text{C}$
Aceton- $d_6$	2.05	206.3, 29.8
Acetonitril- $d_3$ ( $\text{CD}_3\text{CN}$ )	1.94	118.3, 1.3
Chloroform- $d_1$ ( $\text{CDCl}_3$ )	7.26	77.2
Deuteriumoxid ( $\text{D}_2\text{O}$ )	4.79	-
Dichlormethan- $d_2$ ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )	5.32	54.0
Dimethylsulfoxid- $d_6$ ( $\text{DMSO}-d_6$ )	2.50	39.5
Methanol- $d_4$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )	3.31 (4.79)	49.0

Bei der Auswertung der NMR-Spektren wurden die Signalmultiplizitäten wie folgt abgekürzt:

s: Singulett, d: Dublett, t: Triplett, m: Multiplett, dd: doppeltes Dublett, br: breites Signal.

### 8.2.3 Schwingungsspektroskopie

Die Messungen der MIR-Spektren (mittleres Infrarot) erfolgten auf einem Platinum-ATR Gerät Alpha-P der Firma Bruker Optik. Die jeweilige Probe wurde als Flüssigkeit, Öl oder Feststoff gemessen. (Auflösung  $2\text{ cm}^{-1}$ , Messbereich  $4000 - 400\text{ cm}^{-1}$ ).

### 8.2.4 UV/Vis-Spektroskopie

Die Messung der UV/Vis-Spektren erfolgte zum einen auf einem UV/Vis-Spektralphotometer Agilent 8435 der Firma Agilent Technologies. Die Spektren wurden in Quarzküvetten mit einer Schichtdicke von  $l = 1\text{ mm}$  im Wellenlängenbereich von  $200\text{ nm}$  bis  $800\text{ nm}$  gemessen. Weiterhin wurden die Absorptionsspektren in Küvetten der Schichtdicke  $l = 1\text{ cm}$  auf einem Agilent Cary 5000 Spektralphotometer gemessen und zur Aufnahme von Spektren bei kryogenen Temperaturen wurde ein stickstoffgekühlter CryoVAC KONTI Kryostat verwendet. Für zeitabhängige *in situ* Messungen wurde weiterhin eine Quarz-Tauchsonde der Firma Hellma Analytics mit einem Messspalt von  $5\text{ mm}$  verwendet.

### 8.2.5 Fluoreszenzspektroskopie

Die Fluoreszenzspektren wurden in Lösung mit einem Perkin Elmer LS 55 Lumineszenz Spektrometer *precisely* gemessen. Die Anregungswellenlänge lag bei  $385\text{ nm}$ .

### 8.2.6 Massenspektrometrie

Die MALDI-Massenspektren wurden mit einem Biflex<sup>TM</sup>III MALDI-TOF-Massenspektrometer der Firma Bruker Daltonics aufgenommen. Als Matrix wurde dabei 4-Chlor- $\alpha$ -cyanozimtsäure (CICCA) verwendet.

### 8.2.7 Einkristallstrukturbestimmungen

Die Datenbestimmung erfolgte bei  $200\text{ K}$  unter Verwendung von Mo-K $\alpha$  Strahlung ( $= 0.71073\text{ \AA}$ ) durch ein Image Plate Diffraction system (IPDS) der Firma STOE & CIE. Die Lösung der Strukturen erfolgte mit SHELXS-97, die Strukturverfeinerung erfolgte mit full matrix least-square gegen F2 und SHELXL-97. Alle Wasserstoffatome wurden in idealer Geometrie positioniert und mit  $U_{iso}(\text{H}) = 1.2U_{eq}(\text{C})$  ( $1.5$  für Methyl-H-Atome) durch ein Reitermodell verfeinert.

### 8.2.8 DFT-Rechnungen

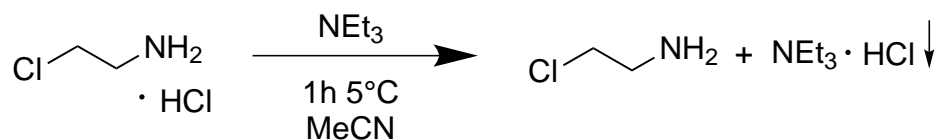
Die DFT-Rechnungen wurden teilweise mit dem Programmpaket *Gaussian 09* durchgeführt.<sup>[201]</sup> Als Funktional wurde dabei B3LYP genutzt; als Basissätze wurden LANL2DZ für Kupferatome und 6-311G\* für die Kohlenstoff-, Wasserstoff-, Stickstoff- und Sauerstoff-Atome verwendet.<sup>[202]</sup> Weiterhin wurde das Programmpaket *Orca 3.0.3* für die DFT-Rechnungen der **MMO**-Systeme verwendet.<sup>[266]</sup> Für Geometrieoptimierungen und Frequenzrechnungen wurde das *meta*-GGA-Funktional TPSS in Kombination mit dem triple-zeta Basissatz def2-TZVP verwendet.<sup>[267,268]</sup> Zur Beschleunigung der Rechnung wurde zudem auf die resolution-of-identity Approximation (RI) mit dem entsprechenden fitting-Basissatz (def2-TZVP/J) zurückgegriffen.<sup>[269,270]</sup> Weiterhin wurde Grimmes Dispersionkorrektur (D3BJ) eingesetzt.<sup>[271]</sup>

Um akkurate Energien zu erhalten wurde die elektronische Energie der so erhaltenen Strukturen mit dem Hybridfunktional B3LYP errechnet. Hierfür wurde um Zeit zu sparen auf die chain-of-spheres-Näherung zurückgegriffen (RIJCOSX).<sup>[272]</sup> Die Korrektur für die freie Enthalpie wurde aus der Frequenzrechnung entnommen.



### 8.3 Synthesen der Tyrosinase-Modellsysteme

#### 8.3.1 Synthese von 2-Chlorethylamin<sup>[214]</sup>



Eine Suspension aus 2-Chlorethylamin-Hydrochlorid (30.0 g, 0.261 mol) in Acetonitril (45 mL) wurde unter Stickstoffatmosphäre auf 5 °C abgekühlt und über einen Zeitraum von 30 min wurde langsam Triethylamin (26.4 g, 0.261 mol) zugetropft.

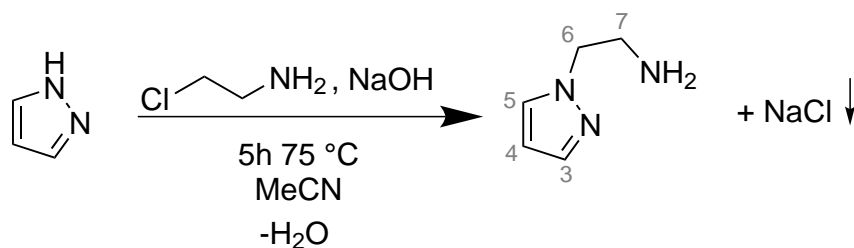
Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch für 1 h bei 5 °C gerührt, währenddessen ein farbloser Feststoff ausfiel. Nach beendeter Reaktionszeit wurde der Feststoff abgesaugt und das freie Amin wurde als Acetonitrillösung erhalten.

Als Produkt wurde das freie Amin, gelöst in Acetonitril, erhalten.

Ausbeute: 20.6 g (0.261 mol, 100 %).

Da das Produkt ungelöst in Acetonitril nicht lange stabil ist, wurde keine Analytik vorgenommen und die gesamte Ausbeute in weiteren Synthesen eingesetzt.

8.3.2 Synthese von 2-(1*H*-Pyrazol-1-yl)ethylamin<sup>[214]</sup>



Eine Lösung aus 1*H*-Pyrazol (5.00 g, 73.4 mmol) in Acetonitril (50 mL) wurde unter Rühren mit gepulvertem Natriumhydroxid (8.81 g, 220 mmol) versetzt und für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 75 °C erhitzt und 2-Chlorethylamin (11.6 g, 147 mmol), gelöst in Acetonitril, wurde über einen Zeitraum von 30 min zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde der Ansatz für 5 h zum Rückfluss erhitzt, wobei ein farbloser Feststoff ausfiel. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Feststoff abfiltriert und verworfen. Das Filtrat wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. eingengt.

Als Produkt wurde eine hellgelbe Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 7.26 g (65.4 mmol, 89 %).

Elementaranalyse:

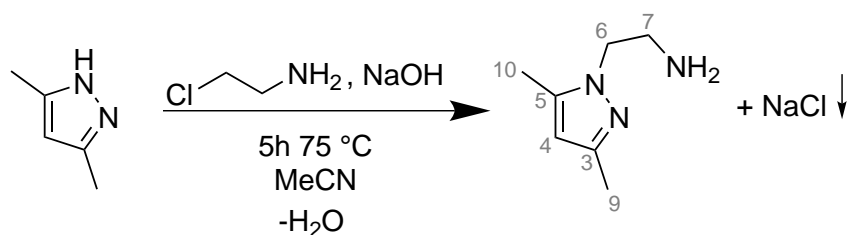
<b>C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub></b>	<b>C (%)</b>	<b>H (%)</b>	<b>N (%)</b>
<i>theoretisch</i>	54.0	8.2	37.8
<i>experimentell</i>	53.9	8.1	37.6

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3306 (NH<sub>2</sub>), 2936 (C-H), 1673 (C=N, pz), 1513, 1437, 1396 (C=C), 1276, 1090, 1049 (C-N), 749 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K):  $\delta$  = 7.69 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.2 Hz, pz H<sup>5</sup>), 7.43 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.2 Hz, pz H<sup>3</sup>), 6.22 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.0 Hz, pz H<sup>4</sup>), 4.06 (t, 2H, <sup>3</sup>*J* = 6.4 Hz, -NCH<sub>2</sub> H<sup>6</sup>), 2.88 (t, 2H, <sup>3</sup>*J* = 6.4 Hz, -CH<sub>2</sub> H<sup>7</sup>), 1.34 (br s, 2H, -NH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K):  $\delta$  = 139.0 (pz C<sup>3</sup>), 129.1 (pz C<sup>5</sup>), 104.8 (pz C<sup>4</sup>), 54.5 (-NCH<sub>2</sub> C<sup>6</sup>), 41.5 (-CH<sub>2</sub> C<sup>7</sup>) ppm.

### 8.3.3 Synthese von 2-(3,5-Dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)ethylamin



Eine Lösung aus 3,5-Dimethylpyrazol (2.00 g, 20.8 mmol) in Acetonitril (25 mL) wurde unter Rühren mit gepulvertem Natriumhydroxid (2.50 g, 62.4 mmol) versetzt und für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 75 °C erhitzt und 2-Chlorethylamin (3.28 g, 41.6 mmol), gelöst in Acetonitril, wurde über einen Zeitraum von 30 min zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde der Ansatz für 5 h zum Rückfluss erhitzt, wobei ein farbloser Feststoff ausfiel. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Feststoff abfiltriert und verworfen. Das Filtrat wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. eingengt.

Als Produkt wurde eine orangegelbe Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 2.35 g (16.9 mmol, 81 %).

Elementaranalyse:

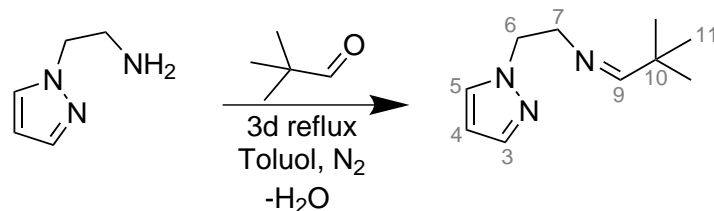
<b>C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub></b>	<b>C (%)</b>	<b>H (%)</b>	<b>N (%)</b>
<i>theoretisch</i>	60.4	9.4	30.2
<i>experimentell</i>	60.2	9.2	29.8

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3294 (NH<sub>2</sub>), 2920 (C-H), 1668 (C=N, pz), 1549, 1419, 1388 (C=C), 1150, 1028 (C-N), 775 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K):  $\delta$  = 5.76 (s, 1H, pz H<sup>4</sup>), 3.87 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, -NCH<sub>2</sub> H<sup>6</sup>), 2.82 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, -CH<sub>2</sub> H<sup>7</sup>), 2.18 (s, 3H, -Me H<sup>10</sup>), 2.08 (s, 3H, -Me H<sup>9</sup>), 1.76 (br s, 2H, -NH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K):  $\delta$  = 145.7 (pz C<sup>3</sup>), 138.7 (pz C<sup>5</sup>), 104.3 (pz C<sup>4</sup>), 50.8 (-NCH<sub>2</sub> C<sup>6</sup>), 42.0 (-CH<sub>2</sub> C<sup>7</sup>), 13.4 (-Me C<sup>9</sup>), 10.7 (-Me C<sup>10</sup>) ppm.

### 8.3.4 Synthese von 2-[(*tert*-Butyl)iminoethylen]pyrazol ( $L_{\text{hpz1}}$ )



Zu einer Lösung von 2-(1*H*-Pyrazol-1-yl)ethylamin (1.00 g, 8.99 mmol) in Toluol (25 mL) wurde unter Stickstoffatmosphäre langsam Trimethylacetaldehyd (0.85 g, 9.89 mmol) zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch für 3 d am Wasserabscheider zum Rückfluss erhitzt.

Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert, das Filtrat über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

Als Produkt wurde ein dunkelgelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 0.81 g (4.52 mmol, 50 %).

Elementaranalyse:

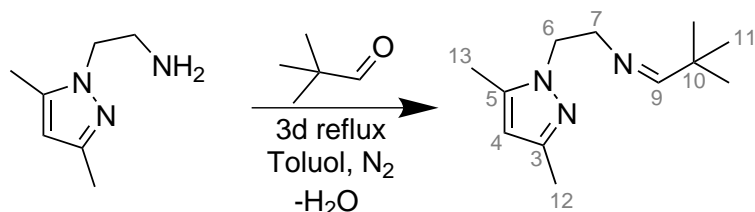
$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_3$	C (%)	H (%)	N (%)
<i>theoretisch</i>	67.0	9.6	23.4
<i>experimentell</i>	66.7	9.7	23.3

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2957, 2866 (C-H), 1666 (C=N), 1514 (C=N, pz), 1410 (C=C), 1396, 1364 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 748 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  = 7.35 (s, 1H,  $-\text{NCH}$   $\text{H}^9$ ), 7.34 (d, 1H,  $^3J = 2.2$  Hz, pz  $\text{H}^5$ ), 7.24 (d, 1H,  $^3J = 2.2$  Hz, pz  $\text{H}^3$ ), 5.99 (t, 1H,  $^3J = 1.9$  Hz, pz  $\text{H}^4$ ), 4.17 (t, 2H,  $^3J = 5.8$  Hz,  $-\text{NCH}_2$   $\text{H}^6$ ), 3.57 (t, 2H,  $^3J = 5.8$  Hz,  $-\text{CH}_2$   $\text{H}^7$ ), 0.81 (s, 9H,  $^t\text{Butyl}$   $\text{H}^{11}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  = 173.9 ( $-\text{NCH}$   $\text{C}^9$ ), 139.4 (pz  $\text{C}^3$ ), 130.7 (pz  $\text{C}^5$ ), 105.1 (pz  $\text{C}^4$ ), 61.1 ( $-\text{NCH}_2$   $\text{C}^6$ ), 52.9 ( $-\text{CH}_2$   $\text{C}^7$ ), 36.4 ( $^t\text{Butyl}$   $\text{C}^{10}$ ), 26.9 ( $^t\text{Butyl}$   $\text{C}^{11}$ ) ppm.

8.3.5 Synthese von 2-[(*tert*-Butyl)iminoethylen]-3,5-dimethylpyrazol ( $L_{\text{hpz}2}$ )



Zu einer Lösung von 2-(3,5-Dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)ethylamin (1.00 g, 7.18 mmol) in Toluol (25 mL) wurde unter Stickstoffatmosphäre langsam Trimethylacetaldehyd (0.68 g, 7.90 mmol) zutropft. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch für 3 d am Wasserabscheider zum Rückfluss erhitzt.

Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert, das Filtrat über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

Als Produkt wurde ein orangegelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 1.31 g (6.32 mmol, 88 %).

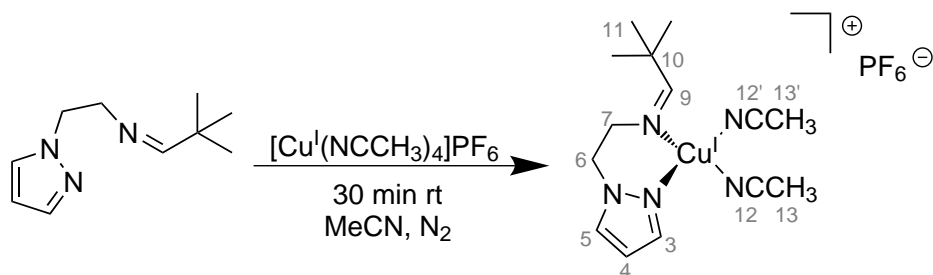
Elementaranalyse:

$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_3$	C (%)	H (%)	N (%)
<i>theoretisch</i>	69.5	10.2	20.3
<i>experimentell</i>	69.1	10.1	20.0

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2955, 2866 (C-H), 1666 (C=N), 1553 (C=N, pz), 1461 (C=C), 1388, 1364 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 743 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  = 7.09 (s, 1H, -NCH H<sup>9</sup>), 5.62 (s, 1H, pz H<sup>4</sup>), 3.97 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, -NCH<sub>2</sub> H<sup>6</sup>), 3.54 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, -CH<sub>2</sub> H<sup>7</sup>), 2.06 (s, 3H, -Me H<sup>13</sup>), 2.195 (s, 3H, -Me H<sup>12</sup>), 0.79 (s, 9H, <sup>t</sup>Butyl H<sup>11</sup>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  = 173.7 (-NCH C<sup>9</sup>), 147.1 (pz C<sup>3</sup>), 140.1 (pz C<sup>5</sup>), 104.1 (pz C<sup>4</sup>), 61.6 (-NCH<sub>2</sub>, C<sup>6</sup>), 49.2 (-CH<sub>2</sub>, C<sup>7</sup>), 36.4 (<sup>t</sup>Butyl C<sup>10</sup>), 26.8 (<sup>t</sup>Butyl C<sup>11</sup>), 13.6 (-Me C<sup>12</sup>), 11.18 (-Me C<sup>13</sup>) ppm.

8.3.6 Synthese von  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz}}\text{1}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$ 


Zu einer Lösung aus  $\text{L}_{\text{hpz}}\text{1}$  (179 mg, 1.00 mmol) in Acetonitril (8 mL) wurde unter Stickstoffatmosphäre langsam eine Lösung aus Tetrakis(acetonitril)kupfer(I)hexafluorophosphat (372 mg, 1.00 mmol) in Acetonitril (6 mL) zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde die gelbe Lösung für 30 min bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 368 mg (785  $\mu\text{mol}$ , 78 %).

Elementaranalyse:

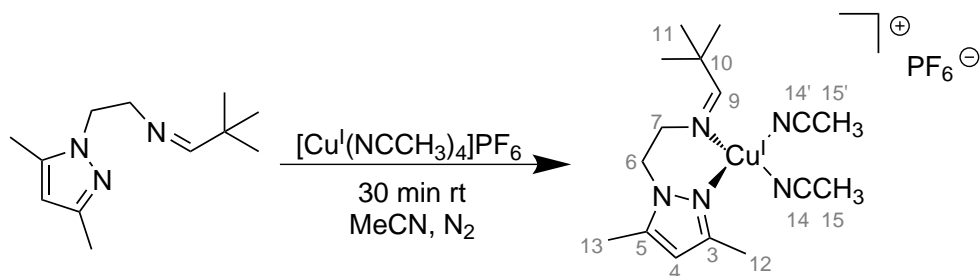
$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{CuF}_6\text{N}_5\text{P}$	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
<i>theoretisch</i>	35.8	4.9	14.1	24.3
<i>experimentell</i>	36.0	5.3	13.8	23.6

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2957$  (C-H), 2310 (-NC), 1642 (C=N), 1595 (C=N, Ring), 1440 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1283 (C=C), 824, 549 (PF<sub>6</sub>)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K):  $\delta = 7.97$  (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.0 Hz, pz H<sup>3</sup>), 7.76 (d, 1H, pz H<sup>5</sup>), 7.35 (s, 1H, -NCH H<sup>9</sup>), 6.51 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 1.8 Hz, pz H<sup>4</sup>), 4.67 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, -NCH<sub>2</sub> H<sup>6</sup>), 4.19 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, -CH<sub>2</sub> H<sup>7</sup>), 2.26 (s, 6H, -NCCH<sub>3</sub> H<sup>13</sup>/H<sup>13'</sup>), 1.29 (s, 9H, <sup>t</sup>Butyl H<sup>11</sup>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K):  $\delta = 183.3$  (-NCH C<sup>9</sup>), 140.8 (pz C<sup>3</sup>), 132.6 (pz C<sup>5</sup>), 117.5 (-NCCH<sub>3</sub> C<sup>12</sup>/C<sup>12'</sup>), 106.5 (pz C<sup>4</sup>), 67.2 (-NCH<sub>2</sub> C<sup>6</sup>), 52.4 (-CH<sub>2</sub> C<sup>7</sup>), 36.0 (<sup>t</sup>Butyl C<sup>10</sup>), 26.4 (<sup>t</sup>Butyl C<sup>11</sup>), 0.8 (-NCCH<sub>3</sub> C<sup>13</sup>/C<sup>13'</sup>) ppm.

8.3.7 Synthese von  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_{\text{hpz}2}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$



Zu einer Lösung aus  $\text{L}_{\text{hpz}2}$  (207 mg, 1.00 mmol) in Acetonitril (9 mL) wurde unter Stickstoffatmosphäre langsam eine Lösung aus Tetrakis(acetonitril)kupfer(I)hexafluorophosphat (372 mg, 1.00 mmol) in Acetonitril (6 mL) zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde die gelbe Lösung für 30 min bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 399 mg (831  $\mu\text{mol}$ , 80 %).

Elementaranalyse:

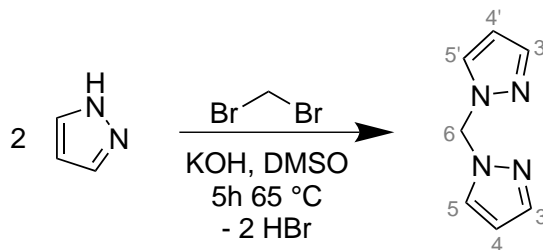
$\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{CuF}_6\text{N}_5\text{P}$	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
<i>theoretisch</i>	38.6	5.5	14.1	22.9
<i>experimentell</i>	38.2	5.6	14.4	21.8

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2958$  (C-H), 2279 (-NC), 1645 (C=N), 1551 (C=N, Ring), 1425 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1238 (C=C), 1062 (-CH<sub>3</sub>), 828, 546 (PF<sub>6</sub>)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K):  $\delta = 7.90$  (s, 1H, -NCH H<sup>9</sup>), 6.01 (s, 1H, pz H<sup>4</sup>), 4.36 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, -NCH<sub>2</sub> H<sup>6</sup>), 4.04 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, -CH<sub>2</sub> H<sup>7</sup>), 2.24 (s, 3H, -Me H<sup>13</sup>), 2.21 (s, 6H, -NCCH<sub>3</sub> H<sup>15</sup>/H<sup>15'</sup>), 2.20 (s, 3H, -Me H<sup>12</sup>), 1.20 (s, 9H, <sup>t</sup>Butyl H<sup>11</sup>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K):  $\delta = 184.2$  (-NCH C<sup>9</sup>), 149.3 (pz C<sup>3</sup>), 145.1 (pz C<sup>5</sup>), 118.7 (-NCCH<sub>3</sub> C<sup>14</sup>/C<sup>14'</sup>), 106.0 (pz C<sup>4</sup>), 67.1 (-NCH<sub>2</sub> C<sup>6</sup>), 59.6 (-CH<sub>2</sub> C<sup>7</sup>), 37.7 (<sup>t</sup>Butyl C<sup>10</sup>), 29.5 (<sup>t</sup>Butyl C<sup>11</sup>), 14.6 (-Me C<sup>12</sup>), 12.0 (-Me C<sup>13</sup>), 1.0 (-NCCH<sub>3</sub> C<sup>15</sup>/C<sup>15'</sup>) ppm.

### 8.3.8 Synthese von 1,1'-Methylenbis-1*H*-pyrazol<sup>[221]</sup> (BPM)



Eine Lösung aus 1*H*-Pyrazol (5.00 g, 73.5 mmol) in Dimethylsulfoxid (30 mL) wurde unter Stickstoffatmosphäre mit gepulvertem Kaliumhydroxid (16.5 g, 293 mmol) versetzt. Die Suspension wurde für 1 h bei 65 °C gerührt. Anschließend wurde eine Lösung aus Dibrommethan (6.36 g, 36.6 mmol) in Dimethylsulfoxid (15 mL) über einen Zeitraum von 30 min zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch für 4 h bei 65 °C gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde auf dest. H<sub>2</sub>O (200 mL) gegeben und der dabei ausfallende Niederschlag wurde mit Diethylether (15 mL) wieder in Lösung gebracht. Die wässr. Phase wurde mit Diethylether (6 x 25 mL) extrahiert und die org. Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt.

Als Produkt wurde ein farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 8.82 g (59.6 mmol, 81 %).

Elementaranalyse:

<b>C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub></b>	<b>C (%)</b>	<b>H (%)</b>	<b>N (%)</b>
<i>theoretisch</i>	56.7	5.4	37.8
<i>experimentell</i>	56.4	5.4	37.8

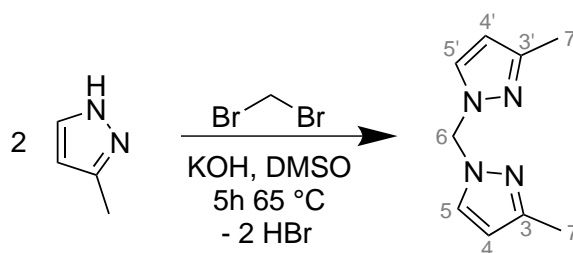
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3143 (NH), 2962 (C-H), 1518, 1435 (C=N, pz), 1388, 1373 (C-H), 1274 (C=C), 1093 (C-N), 747 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  = 7.64 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 2.4 Hz, pz H<sup>3</sup>/H<sup>3'</sup>), 7.54 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 1.5 Hz, pz H<sup>5</sup>/H<sup>5'</sup>), 6.30 (s, 2H, -CH<sub>2</sub> H<sup>6</sup>), 6.28 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 3.5 Hz, pz H<sup>4</sup>/H<sup>4'</sup>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  = 140.9 (pz C<sup>3</sup>/C<sup>3'</sup>), 129.8 (pz C<sup>5</sup>/C<sup>5'</sup>), 107.3 (pz C<sup>4</sup>/C<sup>4'</sup>), 65.4 (-CH<sub>2</sub> C<sup>6</sup>) ppm.



8.3.9 Synthese von 1,1'-Methylenbis(3-methyl-1H-pyrazol)<sup>[221]</sup> (mBPM)



Eine Lösung aus 3-Methyl-1H-Pyrazol (5.00 g, 60.9 mmol) in Dimethylsulfoxid (30 mL) wurde unter Stickstoffatmosphäre mit gepulvertem Kaliumhydroxid (13.8 g, 244 mmol) versetzt. Die Suspension wurde für 1 h bei 65 °C gerührt. Anschließend wurde eine Lösung aus Dibrommethan (5.23 g, 30.1 mmol) in Dimethylsulfoxid (15 mL) über einen Zeitraum von 30 min zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch für 4 h bei 65 °C gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde auf dest. H<sub>2</sub>O (180 mL) gegeben und der dabei ausfallende Niederschlag wurde mit Diethylether (10 mL) wieder in Lösung gebracht. Die wässr. Phase wurde mit Diethylether (6 x 25 mL) extrahiert und die org. Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt.

Als Produkt wurde ein farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 6.97 g (39.6 mmol, 65 %).

Elementaranalyse:

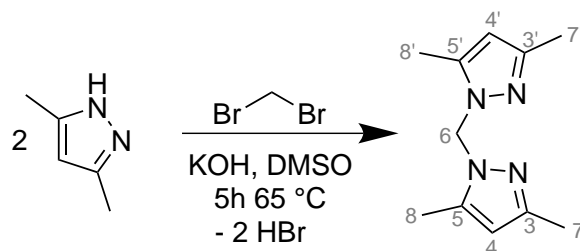
<b>C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub></b>	<b>C (%)</b>	<b>H (%)</b>	<b>N (%)</b>
<i>theoretisch</i>	61.3	6.9	31.8
<i>experimentell</i>	61.0	7.2	31.5

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3118 (NH), 2987, 2928 (C-H), 1548, 1527 (C=N, pz), 1389, 1377 (C-H), 1265, 1201 (C=C), 1054 (C-N), 746 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  = 7.49 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 2.3 Hz, pz H<sup>5</sup>/H<sup>5'</sup>), 6.15 (s, 2H, -CH<sub>2</sub> H<sup>6</sup>), 6.28 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 2.2 Hz, pz H<sup>4</sup>/pz H<sup>4'</sup>), 2.25 (s, 6H, -Me H<sup>7</sup>/H<sup>7'</sup>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  = 150.1 (pz C<sup>3</sup>/C<sup>3'</sup>), 130.5 (pz C<sup>5</sup>/C<sup>5'</sup>), 106.9 (pz C<sup>4</sup>/C<sup>4'</sup>), 62.7 (-CH<sub>2</sub> C<sup>6</sup>), 13.6 (-Me C<sup>7</sup>/C<sup>7'</sup>) ppm.

8.3.10 Synthese von 1,1'-Methylenbis(3,5-dimethyl-1H-pyrazol)<sup>[221]</sup> (dmBPM)



Eine Lösung aus 3,5-Dimethyl-1H-Pyrazol (5.00 g, 50.3 mmol) in Dimethylsulfoxid (30 mL) wurde unter Stickstoffatmosphäre mit gepulvertem Kaliumhydroxid (11.4 g, 201 mmol) versetzt. Die Suspension wurde für 1 h bei 65 °C gerührt. Anschließend wurde eine Lösung aus Dibrommethan (4.34 g, 25.0 mmol) in Dimethylsulfoxid (15 mL) über einen Zeitraum von 30 min zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch für 4 h bei 65 °C gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde auf dest. H<sub>2</sub>O (150 mL) gegeben und der dabei ausfallende Niederschlag wurde mit Diethylether (10 mL) wieder in Lösung gebracht. Die wässr. Phase wurde mit Diethylether (6 x 25 mL) extrahiert und die org. Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt.

Als Produkt wurde ein blassgelber, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 7.91 g (38.8 mmol, 77 %).

Elementaranalyse:

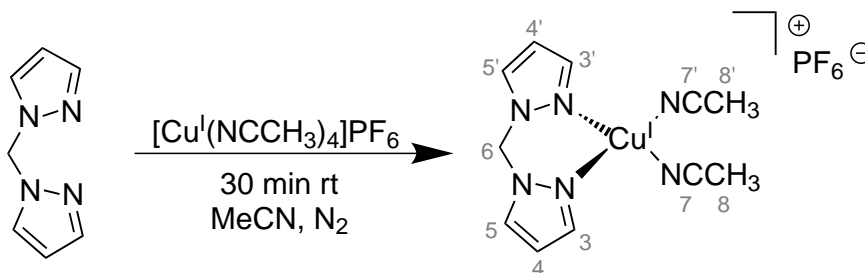
<b>C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub></b>	<b>C (%)</b>	<b>H (%)</b>	<b>N (%)</b>
<i>theoretisch</i>	64.7	7.9	27.4
<i>experimentell</i>	64.4	8.3	27.1

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2977, 2919 (C-H), 1554, 1460 (C=N, pz), 1382, 1353 (C-H), 1265 (C=C), 1030 (C-N), 775 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  = 6.04 (s, 2H, -CH<sub>2</sub> H<sup>6</sup>), 5.77 (s, 2H, pz H<sup>4</sup>/H<sup>4'</sup>), 2.40 (s, 6H, -Me H<sup>7</sup>/H<sup>7'</sup>), 2.17 (s, 6H, -Me H<sup>8</sup>/H<sup>8'</sup>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  = 148.4 (pz C<sup>3</sup>/C<sup>3'</sup>), 140.6 (pz C<sup>5</sup>/C<sup>5'</sup>), 106.5 (pz C<sup>4</sup>/C<sup>4'</sup>), 60.7 (-CH<sub>2</sub> C<sup>6</sup>), 13.6 (-Me C<sup>7</sup>/C<sup>7'</sup>), 11.4 (-Me C<sup>8</sup>/C<sup>8'</sup>) ppm.

8.3.11 Synthese von  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{BPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$



Zu einer Lösung von **BPM** (148 mg, 1.00 mmol) in Acetonitril (3 mL) wurde unter Stickstoffatmosphäre langsam eine Lösung aus Tetrakis(acetonitril)kupfer(I)hexafluorophosphat (372 mg, 1.00 mmol) in Acetonitril (7 mL) zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde die gelbe Lösung für 30 min bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 307 mg (713  $\mu\text{mol}$ , 70 %).

Elementaranalyse:

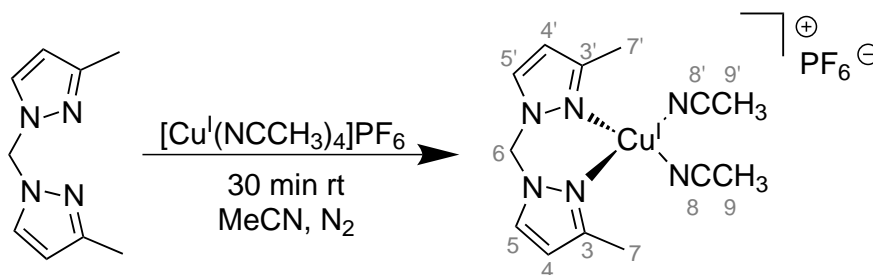
$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{CuF}_6\text{N}_6\text{P}$	C (%)	H (%)	N (%)
<i>theoretisch</i>	30.1	3.2	19.2
<i>experimentell</i>	29.8	3.4	19.3

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2922$  (C-H), 2272 (-NC), 1525 (C=N, pz), 1399 (C-H), 1280 (C=C), 820, 562 ( $\text{PF}_6$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz, Aceton- $d_6$ , 300 K):  $\delta = 8.14$  (d, 2H,  $^3J = 2.5$  Hz, pz  $\text{H}^3/\text{H}^{3'}$ ), 7.84 (d, 2H,  $^3J = 2.0$  Hz, pz  $\text{H}^5/\text{H}^{5'}$ ), 6.57 (s, 2H,  $-\text{CH}_2$   $\text{H}^6$ ), 6.50 (t, 2H,  $^3J = 2.3$  Hz, pz  $\text{H}^4/\text{H}^{4'}$ ), 2.27 (s, 6H,  $-\text{NCCH}_3$   $\text{H}^8/\text{H}^{8'}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, Aceton- $d_6$ , 300 K):  $\delta = 143.1$  (pz  $\text{C}^3/\text{C}^{3'}$ ), 133.1 (pz  $\text{C}^5/\text{C}^{5'}$ ), 118.2 ( $-\text{NCCH}_3$   $\text{C}^7/\text{C}^{7'}$ ), 107.6 (pz  $\text{C}^4/\text{C}^{4'}$ ), 64.0 ( $-\text{CH}_2$   $\text{C}^6$ ), 1.7 ( $-\text{NCCH}_3$   $\text{C}^8/\text{C}^{8'}$ ) ppm.

### 8.3.12 Synthese von $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{mBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$



Zu einer Lösung von **mBPM** (176 mg, 1.00 mmol) in Acetonitril (4 mL) wurde unter Stickstoffatmosphäre langsam eine Lösung aus Tetrakis(acetonitril)kupfer(I)hexafluorophosphat (372 mg, 1.00 mmol) in Acetonitril (8 mL) zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde die gelbe Lösung für 30 min bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 298 mg (641  $\mu\text{mol}$ , 64 %).

Elementaranalyse:

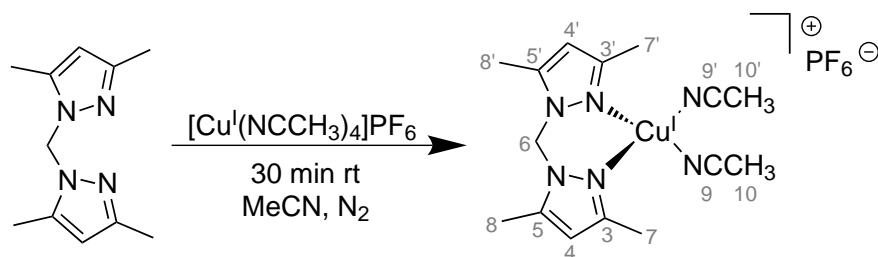
$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{CuF}_6\text{N}_6\text{P}$	C (%)	H (%)	N (%)
<i>theoretisch</i>	33.5	3.9	18.0
<i>experimentell</i>	33.2	3.6	18.3

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2919$  (C-H), 2245 (-NC), 1546 (C=N, pz), 1381 (C-H), 1276 (C=C), 817, 561 ( $\text{PF}_6$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz, Aceton- $d_6$ , 300 K):  $\delta = 8.12$  (d, 2H,  $^3J = 2.9$  Hz, pz  $\text{H}^5/\text{H}^{5'}$ ), 6.51 (s, 2H,  $-\text{CH}_2$   $\text{H}^6$ ), 6.31 (d, 2H,  $^3J = 2.7$  Hz, pz  $\text{H}^4/\text{H}^{4'}$ ), 2.53 (s, 6H,  $-\text{Me}$   $\text{H}^7/\text{H}^{7'}$ ), 2.30 (s, 6H,  $-\text{NCCH}_3$   $\text{H}^8/\text{H}^{8'}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, Aceton- $d_6$ , 300 K):  $\delta = 143.1$  (pz  $\text{C}^3/\text{C}^{3'}$ ), 133.1 (pz  $\text{C}^5/\text{C}^{5'}$ ), 118.2 ( $-\text{NCCH}_3$   $\text{C}^7/\text{C}^{7'}$ ), 107.6 (pz  $\text{C}^4/\text{C}^{4'}$ ), 64.0 ( $-\text{CH}_2$   $\text{C}^6$ ), 1.7 ( $-\text{NCCH}_3$   $\text{C}^8/\text{C}^{8'}$ ) ppm.

8.3.13 Synthese von  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{dmBPM}(\text{NCCH}_3)_2]\text{PF}_6$



Zu einer Lösung von **dmBPM** (204 mg, 1.00 mmol) in Acetonitril (8 mL) wurde unter Stickstoffatmosphäre langsam eine Lösung aus Tetrakis(acetonitril)kupfer(I)hexafluorophosphat (372 mg, 1.00 mmol) in Acetonitril (8 mL) zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde die gelbe Lösung für 30 min bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 300 mg (604  $\mu\text{mol}$ , 61 %).

Elementaranalyse:

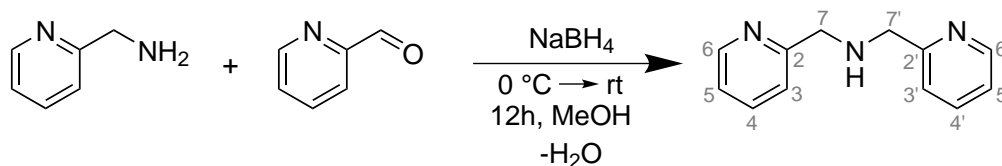
$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{CuF}_6\text{N}_6\text{P}$	C (%)	H (%)	N (%)
<i>theoretisch</i>	36.4	4.5	17.0
<i>experimentell</i>	36.0	4.3	17.2

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2926 (C-H), 2268 (-NC), 1559 (C=N, pz), 1388 (-CH<sub>3</sub>), 1274 (C=C), 829, 559 (PF<sub>6</sub>)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K):  $\delta$  = 6.32 (s, 2H, -CH<sub>2</sub> H<sup>6</sup>), 6.10 (s, 2H, pz H<sup>4</sup>/H<sup>4'</sup>), 2.51 (s, 6H, -Me H<sup>7</sup>/H<sup>7'</sup>), 2.47 (s, 6H, -NCCH<sub>3</sub> H<sup>10</sup>/H<sup>10'</sup>), 2.22 (s, 6H, -Me H<sup>8</sup>/H<sup>8'</sup>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K):  $\delta$  = 151.6 (pz C<sup>3</sup>/C<sup>3'</sup>), 142.8 (pz C<sup>5</sup>/C<sup>5'</sup>), 119.2 (-NCCH<sub>3</sub> C<sup>7</sup>/C<sup>7'</sup>), 107.3 (pz C<sup>4</sup>/C<sup>4'</sup>), 58.0 (-CH<sub>2</sub> C<sup>6</sup>), 13.6 (-Me C<sup>7</sup>/C<sup>7'</sup>), 10.8 (-Me C<sup>8</sup>/C<sup>8'</sup>), 2.2 (-NCCH<sub>3</sub> C<sup>8</sup>/C<sup>8'</sup>) ppm.

### 8.3.14 Synthese von Bis(2-picolyl)amin<sup>[186]</sup>



Eine Lösung aus 2-(Aminomethyl)pyridin (3.00 g, 27.7 mmol) in Methanol (10 ml) wurde bei 0 °C langsam zu Pyridin-2-carboxaldehyd (3.00 g, 28.0 mmol), gelöst in Methanol (10 mL), getropft und anschließend für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf 0 °C wurde zu der dunkelgelben Lösung Natriumborhydrid (0.39 g, 27.7 mmol) in kleinen Portionen gegeben und nach Aufwärmen auf Raumtemperatur wurde für weitere 12 h gerührt.

Die leuchtendgelbe Lösung wurde auf Eis gegeben und mit konz. Salzsäure angesäuert (pH ~ 4). Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der gelbe Rückstand wurde in dest. H<sub>2</sub>O (15 mL) aufgenommen. Die wässr. Phase wurde mit Dichlormethan gewaschen (6 x 30 mL) und mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> auf einen pH-Wert von 10 eingestellt. Die alkalische Lösung wurde mit Dichlormethan extrahiert (3 x 25 mL), die org. Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt.

Als Produkt ein gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 3.42 g (17.2 mmol, 62 %).

Elementaranalyse:

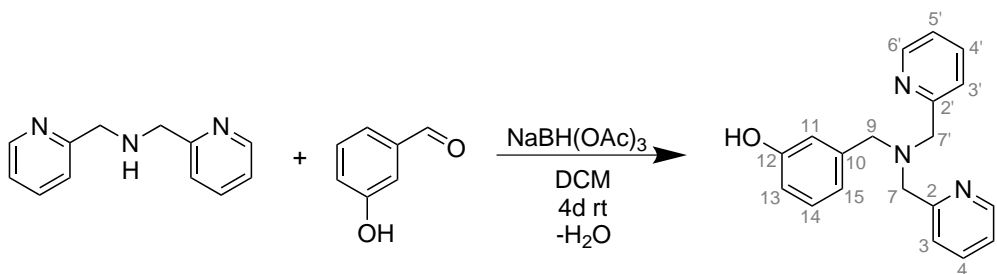
<b>C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub></b>	<b>C (%)</b>	<b>H (%)</b>	<b>N (%)</b>
<i>theoretisch</i>	72.3	6.6	21.1
<i>experimentell</i>	72.5	6.3	21.0

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3408, 3311 (NH), 3064, 3017 (C-H), 2918, 2831 (C-H), 1589, 1566 (C=N, py), 1474, 1433 (C=C), 1143, 1051 (C-N) cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  = 8.52 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, py H<sup>6</sup>/H<sup>6'</sup>), 7.60 (td, 2H, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 1.8 Hz, py H<sup>4</sup>/H<sup>4'</sup>), 7.32 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, py H<sup>3</sup>/H<sup>3'</sup>), 7.12 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 5.2 Hz, py H<sup>5</sup>/H<sup>5'</sup>), 3.96 (s, 4H, -CH<sub>2</sub>-py H<sup>7</sup>/H<sup>7'</sup>), 3.07 (brs, 1H, -NH H<sup>8</sup>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  = 159.4 (py C<sup>2</sup>/C<sup>2'</sup>), 149.3 (py C<sup>6</sup>/C<sup>6'</sup>), 136.4 (py C<sup>4</sup>/C<sup>4'</sup>), 122.3 (py C<sup>3</sup>/C<sup>3'</sup>), 122.0 (py C<sup>5</sup>/C<sup>5'</sup>), 54.7 (-CH<sub>2</sub> C<sup>7</sup>/C<sup>7'</sup>) ppm.

8.3.15 Synthese von *N*-(3-Hydroxyphenyl)methyl-bis-(2-picolyl)amin<sup>[187]</sup> (L4-H)



Eine Lösung aus 3-Hydroxybenzaldehyd (1.20 g, 9.84 mmol) in Dichlormethan (30 mL) wurde unter Stickstoffatmosphäre mit Bis(2-pyridylmethyl)amin (1.97 g, 9.84 mmol) und katalytischen Mengen Eisessig versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 15 min gerührt und anschließend wurde Natrium(triacetoxyborhydrid) (2.08 g, 9.84 mmol) in kleinen Portionen zugegeben.

Nach 4 d wurde das dunkelgelbe Reaktionsgemisch mit 6 M Salzsäure angesäuert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in gesätt. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (15 mL) aufgenommen und mit Chloroform extrahiert (3 x 30 mL). Die org. Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Als Rohprodukt wurde ein gelbes Öl erhalten, das säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt wurde (Dichlormethan / Methanol, 8:1; R<sub>f</sub> = 0.57).

Als Produkt wurde ein blassgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.68 g (5.50 mmol, 56 %).

Elementaranalyse:

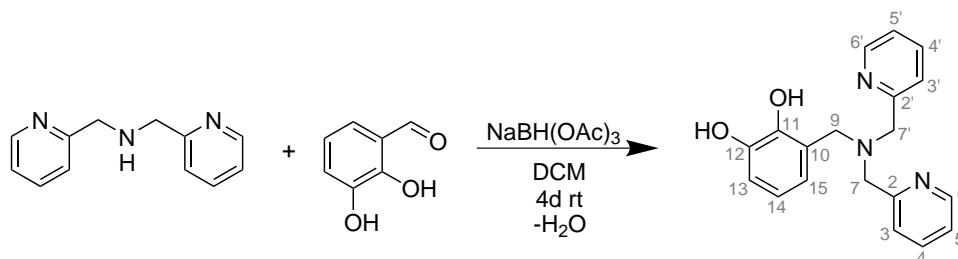
<b>C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O</b>	<b>C (%)</b>	<b>H (%)</b>	<b>N (%)</b>
<i>theoretisch</i>	74.7	6.3	13.8
<i>experimentell</i>	74.4	6.5	14.0

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3412 (OH), 3056 (C-H), 2921, 2803 (C-H), 1588 (C=N, py), 1483 (C=C), 1361, 1283 (C-N) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  = 8.48 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, py H<sup>6</sup>/H<sup>6'</sup>), 7.66 - 7.60 (m, 4H, py H<sup>3</sup>/H<sup>3'</sup>, py H<sup>4</sup>/H<sup>4'</sup>), 7.16 - 7.13 (m, 3H, py H<sup>5</sup>/H<sup>5'</sup>, H<sup>14</sup>), 6.93 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, H<sup>15</sup>), 6.87 (s, 1H, H<sup>11</sup>), 6.74 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, H<sup>13</sup>), 3.78 (s, 4H, -CH<sub>2</sub> H<sup>7</sup>/H<sup>7'</sup>), 3.53 (s, 2H, -CH<sub>2</sub> H<sup>9</sup>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  = 159.4 (py C<sup>2</sup>/C<sup>2'</sup>), 157.3 (C<sup>12</sup>), 148.5 (py C<sup>6</sup>/C<sup>6'</sup>), 139.9 (C<sup>10</sup>), 137.0 (py C<sup>4</sup>/C<sup>4'</sup>), 129.5 (C<sup>14</sup>), 123.2 (py C<sup>3</sup>/C<sup>3'</sup>), 122.3 (py C<sup>5</sup>/C<sup>5'</sup>), 120.0 (C<sup>15</sup>), 116.0 (C<sup>11</sup>), 114.7 (C<sup>13</sup>), 59.6 (-CH<sub>2</sub> C<sup>7</sup>/C<sup>7'</sup>), 58.6 (-CH<sub>2</sub> C<sup>9</sup>) ppm.

8.3.16 Synthese von *N*-(2,3-Dihydroxyphenyl)methyl-bis-(2-picolyl)amin<sup>[187]</sup> (L4-H<sup>2</sup>)



Eine Lösung aus 2,3-Dihydroxybenzaldehyd (0.512 g, 3.59 mmol) in Dichlormethan (20 mL) wurde unter Stickstoffatmosphäre mit Bis(2-pyridylmethyl)amin (0.712 g, 3.59 mmol) und katalytischen Mengen Eisessig versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 15 min gerührt und anschließend wurde Natrium(triacetoxyborhydrid) (0.763 g, 3.59 mmol) in kleinen Portionen zugegeben.

Nach 4 d wurde das dunkelgelbe Reaktionsgemisch mit 6 M Salzsäure angesäuert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in gesätt. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (10 mL) aufgenommen und mit Chloroform extrahiert (3 x 20 mL). Die org. Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Als Rohprodukt wurde ein gelbes Öl erhalten, das säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt wurde (Dichlormethan / Methanol, 8:1; R<sub>f</sub> = 0.51).

Als Produkt wurde ein farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0.718 g (2.21 mmol, 62 %).

Elementaranalyse:

<b>C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub></b>	<b>C (%)</b>	<b>H (%)</b>	<b>N (%)</b>
<i>theoretisch</i>	71.0	6.0	13.1
<i>experimentell</i>	70.8	6.1	12.9

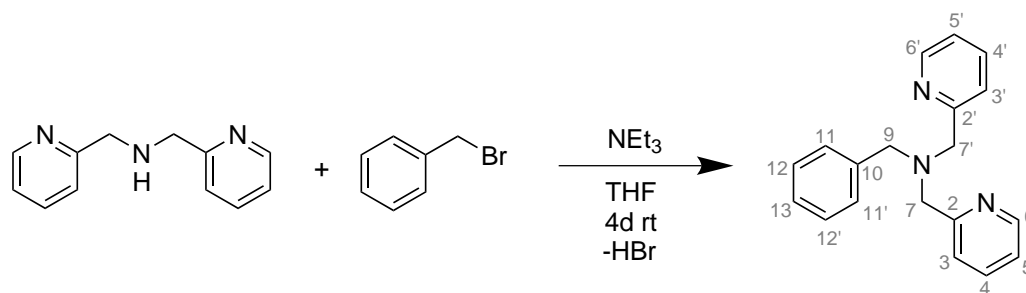
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3531 (OH), 3078 (C-H) 2962 (C-H), 1605, 1588 (C=N, py), 1483 (C=C), 1261, 1034 (C-N) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K):  $\delta$  = 8.55 (ddd, 2H, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, py H<sup>6</sup>/H<sup>6'</sup>), 7.73 (td, 2H, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, py H<sup>4</sup>/H<sup>4'</sup>), 7.41 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, py H<sup>3</sup>/H<sup>3'</sup>), 7.26 (dt, 2H, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, py H<sup>5</sup>/H<sup>5'</sup>), 6.74 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, H<sup>13</sup>), 6.64 – 6.61 (m, 2H, H<sup>14</sup>, H<sup>15</sup>), 3.87 (s, 4H, -CH<sub>2</sub> H<sup>7</sup>/H<sup>7'</sup>), 3.77 (s, 2H, -CH<sub>2</sub> H<sup>9</sup>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K):  $\delta$  = 159.5 (py C<sup>2</sup>/C<sup>2'</sup>), 149.6 (py C<sup>6</sup>/C<sup>6'</sup>), 146.7 (C<sup>11</sup>), 145.8 (C<sup>12</sup>), 137.6 (py C<sup>4</sup>/C<sup>4'</sup>), 124.2 (C<sup>10</sup>), 123.9 (py C<sup>3</sup>/C<sup>3'</sup>), 123.1 (py C<sup>5</sup>/C<sup>5'</sup>), 121.8 (C<sup>15</sup>), 119.4 (C<sup>14</sup>), 115.2 (C<sup>13</sup>), 59.3 (-CH<sub>2</sub> C<sup>7</sup>/C<sup>7'</sup>), 56.9 (-CH<sub>2</sub> C<sup>9</sup>) ppm.



8.3.17 Synthese von Bis(2-picolyl)benzylamin<sup>[203]</sup> (L<sup>H</sup>)



Eine Lösung aus Bis(2-pyridylmethyl)amin (2.50 g, 12.5 mmol) und Triethylamin (1.27 g, 12.5 mmol) in Tetrahydrofuran (50 mL) wurde unter Stickstoffatmosphäre langsam zu einer Lösung aus Benzylbromid (2.14 g, 12.5 mmol) in Tetrahydrofuran (50 mL) getropft. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch für 4 d bei Raumtemperatur gerührt.

Nach 4 d wurde der entstandene Feststoff abfiltriert und das Filtrat wurde i. Vak. eingengt. Als Rohprodukt wurde ein gelbes Öl erhalten, das säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt wurde (Dichlormethan / Methanol, 5:1;  $R_f = 0.46$ ).

Als Produkt wurde ein braunes Öl erhalten, das in der Kälte langsam auskristallisierte.

Ausbeute: 2.50 g (8.64 mmol, 69 %).

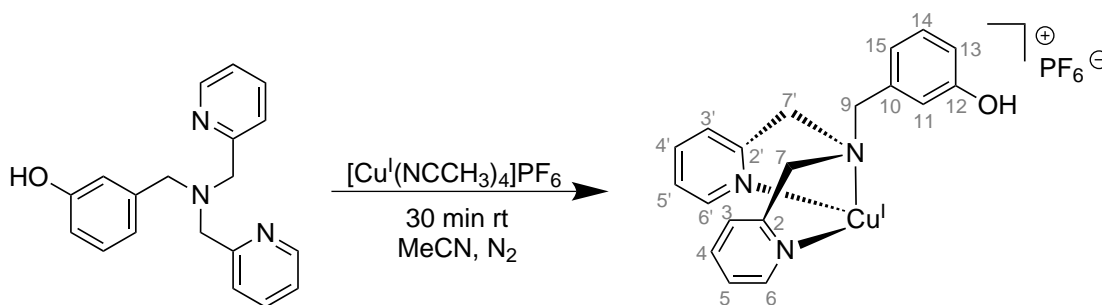
Elementaranalyse:

<b>C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub></b>	<b>C (%)</b>	<b>H (%)</b>	<b>N (%)</b>
<i>theoretisch</i>	78.9	6.6	14.5
<i>experimentell</i>	78.8	6.7	14.4

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3058$  (C-H), 2927, 2809 (C-H), 1672, 1586, 1568 (C=N, py), 1473, 1437 (C=C), 1280, 1239, 1001 (C-N)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta = 8.48$  (ddd, 2H,  $^3J = 4.9$  Hz, py H<sup>6</sup>/H<sup>6'</sup>), 7.66 (td, 2H,  $^3J = 7.6$  Hz, py H<sup>4</sup>/H<sup>4'</sup>), 7.59 (d, 2H,  $^3J = 7.8$  Hz, py H<sup>3</sup>/H<sup>3'</sup>), 7.41 (d, 2H,  $^3J = 7.4$  Hz, H<sup>11</sup>/H<sup>11'</sup>), 7.31 (t, 2H,  $^3J = 7.4$  Hz, H<sup>12</sup>/H<sup>12'</sup>), 7.23 (t, 1H,  $^3J = 7.3$  Hz, H<sup>13</sup>), 7.15 - 7.12 (m, 2H, py H<sup>5</sup>/H<sup>5'</sup>), 3.81 (s, 4H, -CH<sub>2</sub> H<sup>7</sup>/H<sup>7'</sup>), 3.69 (s, 2H, -CH<sub>2</sub> H<sup>9</sup>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta = 159.9$  (py C<sup>2</sup>/C<sup>2'</sup>), 149.1 (py C<sup>6</sup>/C<sup>6'</sup>), 139.1 (C<sup>10</sup>), 136.5 (py C<sup>4</sup>/C<sup>4'</sup>), 129.0 (C<sup>12</sup>/C<sup>12'</sup>), 128.4 (C<sup>11</sup>/C<sup>11'</sup>), 127.2 (C<sup>13</sup>), 122.9 (py C<sup>3</sup>/C<sup>3'</sup>), 122.1 (py C<sup>5</sup>/C<sup>5'</sup>), 60.2 (-CH<sub>2</sub> C<sup>7</sup>/C<sup>7'</sup>), 58.7 (-CH<sub>2</sub> C<sup>9</sup>) ppm.

8.3.18 Synthese von  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L4-H}]\text{PF}_6$ 


Zu einer Lösung von *N*-(3-Hydroxyphenyl)methyl-bis-(2-picoly)amin (**L4-H**) (200 mg, 655  $\mu\text{mol}$ ) in Acetonitril (3 mL) wurde unter Stickstoffatmosphäre langsam eine Lösung aus Tetrakis(acetonitril)kupfer(I)hexafluorophosphat (242 mg, 655  $\mu\text{mol}$ ) in Acetonitril (8 mL) zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde die gelbe Lösung für 30 min bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde ein leuchtendgelber, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 151 mg (249  $\mu\text{mol}$ , 45 %).

Elementaranalyse:

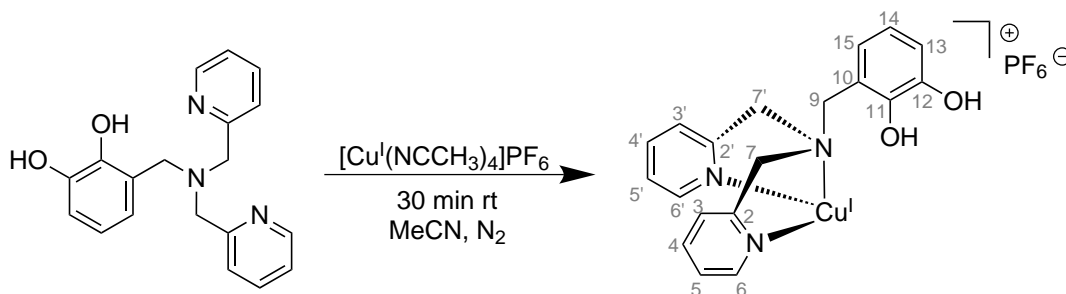
$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{CuF}_6\text{N}_3\text{OP}$	C (%)	H (%)	N (%)
<i>theoretisch</i>	44.4	3.7	8.2
<i>experimentell</i>	44.2	3.5	8.1

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3534 (OH), 3079 (C-H), 1609, 1590 (C=N, py), 1447 (C=C), 1283 (C-N), 826, 555 ( $\text{PF}_6$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (MALDI, C1CCA, Aceton):  $m/z$  = 368  $[\text{M} - \text{PF}_6]^+$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 300 K):  $\delta$  = 8.56 (d, 2H,  $^3J$  = 4.9 Hz, py  $\text{H}^6/\text{H}^{6'}$ ), 7.82 (dt, 2H,  $^3J$  = 7.7 Hz, py  $\text{H}^4/\text{H}^{4'}$ ), 7.43 - 7.38 (m, 2H, py  $\text{H}^5/\text{H}^{5'}$ ), 7.34 (d, 2H,  $^3J$  = 4.9 Hz, py  $\text{H}^3/\text{H}^{3'}$ ), 7.13 (t, 1H,  $^3J$  = 7.4 Hz,  $\text{H}^{14}$ ), 6.90 (d, 1H,  $^3J$  = 7.4 Hz,  $\text{H}^{15}$ ), 6.85 (s, 1H,  $\text{H}^{11}$ ), 6.72 (d, 1H,  $^3J$  = 7.9 Hz,  $\text{H}^{13}$ ), 3.81 (s, 4H,  $-\text{CH}_2 \text{H}^7/\text{H}^{7'}$ ), 3.77 (s, 2H,  $-\text{CH}_2 \text{H}^9$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 300 K):  $\delta$  = 157.8 (py  $\text{C}^2/\text{C}^{2'}$ ), 157.7 ( $\text{C}^{12}$ ), 150.0 (py  $\text{C}^6/\text{C}^{6'}$ ), 139.0 (py  $\text{C}^4/\text{C}^{4'}$ ), 138.1 ( $\text{C}^{10}$ ), 130.2 ( $\text{C}^{14}$ ), 125.1 (py  $\text{C}^3/\text{C}^{3'}$ ), 125.0 (py  $\text{C}^5/\text{C}^{5'}$ ), 123.2 ( $\text{C}^{15}$ ), 118.3 ( $\text{C}^{13}$ ), 116.0 ( $\text{C}^{11}$ ), 60.8 ( $-\text{CH}_2 \text{C}^9$ ), 58.6 ( $-\text{CH}_2 \text{C}^7/\text{C}^{7'}$ ) ppm.

8.3.19 Synthese von  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L4-H}^2]\text{PF}_6$ 


Zu einer Lösung von *N*-(2,3-Dihydroxyphenyl)methyl-bis-(2-picolyl)amin (**L4-H<sup>2</sup>**) (150 mg, 467  $\mu\text{mol}$ ) in Acetonitril (5 mL) wurde unter Stickstoffatmosphäre langsam eine Lösung aus Tetrakis(acetonitril)kupfer(I)hexafluorophosphat (174 mg, 467  $\mu\text{mol}$ ) in Acetonitril (10 mL) zutropft. Nach vollständiger Zugabe wurde die gelbe Lösung für 30 min bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde ein intensiv gelber, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 298 mg (641  $\mu\text{mol}$ , 64 %).

Elementaranalyse:

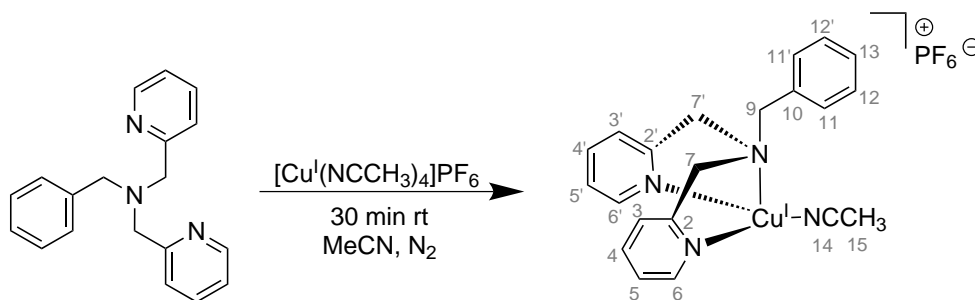
$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{CuF}_6\text{N}_3\text{O}_2\text{P}$	C (%)	H (%)	N (%)
<i>theoretisch</i>	43.2	3.4	8.0
<i>experimentell</i>	43.5	3.7	8.1

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3516 (OH), 3060 (C-H), 2920, 2831 (C-H), 1593 (C=N, py), 1476, 1432 (C=C), 1256, 1222 (C-N), 842, 549 ( $\text{PF}_6$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (MALDI, CICC, Aceton):  $m/z$  = 384  $[\text{M} - \text{PF}_6]^+$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 300 K):  $\delta$  = 8.54 (d, 2H,  $^3J$  = 7.8 Hz, py H<sup>6</sup>/H<sup>6'</sup>), 7.81 (t, 2H,  $^3J$  = 7.6 Hz, py H<sup>4</sup>/H<sup>4'</sup>), 7.40 - 7.35 (m, 4H, py H<sup>5</sup>/H<sup>5'</sup>, py H<sup>3</sup>/H<sup>3'</sup>), 6.80 (dd, 2H,  $^3J$  = 7.9 Hz, H<sup>13</sup>, H<sup>15</sup>), 6.66 (t, 1H,  $^3J$  = 7.6 Hz, H<sup>14</sup>), 3.91 (s, 2H, -CH<sub>2</sub> H<sup>9</sup>), 3.84 (s, 4H, -CH<sub>2</sub> H<sup>7</sup>/H<sup>7'</sup>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 300 K):  $\delta$  = 158.1 (py C<sup>2</sup>/C<sup>2'</sup>), 149.8 (py C<sup>6</sup>/C<sup>6'</sup>), 145.2 (C<sup>11</sup>), 144.9 (C<sup>12</sup>), 138.8 (py C<sup>4</sup>/C<sup>4'</sup>), 125.0 (C<sup>10</sup>), 124.9 (py C<sup>3</sup>/C<sup>3'</sup>), 124.8 (py C<sup>5</sup>/C<sup>5'</sup>), 123.1 (C<sup>15</sup>), 120.1 (C<sup>14</sup>), 115.9 (C<sup>13</sup>), 59.5 (-CH<sub>2</sub> C<sup>7</sup>/C<sup>7'</sup>), 54.3 (-CH<sub>2</sub> C<sup>9</sup>) ppm.

8.3.20 Synthese von  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}^{\text{H}}(\text{NCCH}_3)]\text{PF}_6$ 


Zu einer Lösung von Bis(2-pyridylmethyl)benzylamin ( $\text{L}^{\text{H}}$ ) (72.3 mg, 250  $\mu\text{mol}$ ) in Acetonitril (5 mL) wurde unter Stickstoffatmosphäre langsam eine Lösung aus Tetrakis(acetonitril)kupfer(I)hexafluorophosphat (73.6 mg, 225  $\mu\text{mol}$ ) in Acetonitril (8 mL) zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde die gelbe Lösung für 30 min bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde ein dunkelgelber, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 74.6 mg (138  $\mu\text{mol}$ , 62 %).

Elementaranalyse:

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{CuF}_6\text{N}_4\text{P}$	C (%)	H (%)	N (%)
<i>theoretisch</i>	46.8	4.1	10.4
<i>experimentell</i>	46.6	4.3	10.8

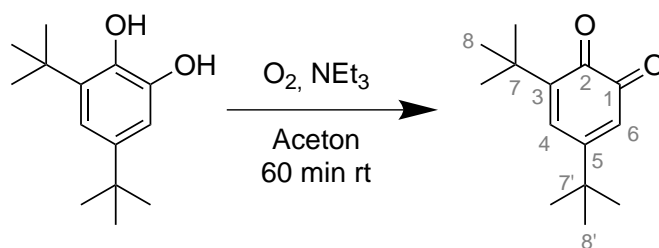
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3062$  (C-H), 2934, 2811 (C-H), 1656, 1591, 1555 (C=N, py), 1468, 1422 (C=C), 1265, 1241, 1050 (C-N), 851, 538 ( $\text{PF}_6$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (MALDI, C1CCA, Aceton):  $m/z = 352$   $[\text{M} - \text{NCCH}_3\text{PF}_6]^+$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 300 K):  $\delta = 8.55$  (d, 2H,  $^3J = 4.8$  Hz, py  $\text{H}^6/\text{H}^{6'}$ ), 7.81 (t, 2H,  $^3J = 7.6$  Hz, py  $\text{H}^4/\text{H}^{4'}$ ), 7.41 (t, 4H,  $^3J = 6.1$  Hz, py  $\text{H}^3/\text{H}^{3'}$ , py  $\text{H}^5/\text{H}^{5'}$ ), 7.34 - 7.27 (m, 5H,  $\text{H}^{11}/\text{H}^{11'}$ ,  $\text{H}^{12}/\text{H}^{12'}$ ,  $\text{H}^{13}$ ), 3.87 (s, 2H,  $-\text{CH}_2$   $\text{H}^9$ ), 3.82 (s, 4H,  $-\text{CH}_2$   $\text{H}^7/\text{H}^{7'}$ ), 2.16 (s, 3H,  $-\text{NCCH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 300 K):  $\delta = 157.8$  (py  $\text{C}^2/\text{C}^{2'}$ ), 149.9 (py  $\text{C}^6/\text{C}^{6'}$ ), 139.0 (py  $\text{C}^4/\text{C}^{4'}$ ), 136.4 ( $\text{C}^{10}$ ), 131.8 (py  $\text{C}^3/\text{C}^{3'}$ ), 129.2 ( $\text{C}^{11}/\text{C}^{11'}$ ,  $\text{C}^{12}/\text{C}^{12'}$ ,  $\text{C}^{13}$ ), 125.0 (py  $\text{C}^5/\text{C}^{5'}$ ), 61.1 ( $-\text{CH}_2$   $\text{C}^9$ ), 59.6 ( $-\text{CH}_2$   $\text{C}^7/\text{C}^{7'}$ ) 30.9 ( $-\text{NCCH}_3$ ) ppm.

8.3.21 Synthese von 3,5-Di-*tert*-butyl-*ortho*-chinon



Zu einer Lösung von 3,5-Di-*tert*-butyl-catechol (222 mg, 1.00 mmol) in Aceton (25 mL) wurde langsam Triethylamin (112 mg, 1.00 mmol) zugetropft. Die gelbe Lösung wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt und währenddessen wurde Sauerstoff eingeleitet. Die Reaktionslösung färbte sich dabei dunkelrot.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde ein dunkelroter Feststoff erhalten.

Ausbeute: 218 mg (0.981 mmol, 98 %).

Elementaranalyse:

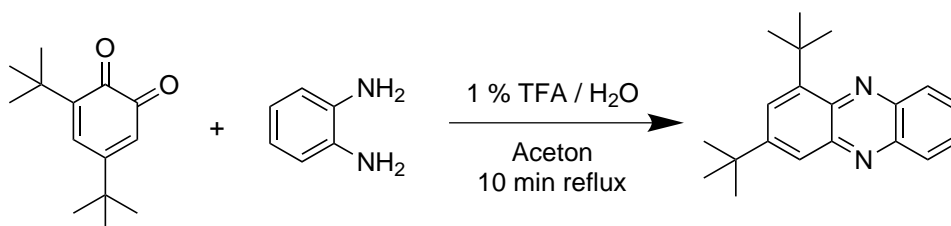
$C_{14}H_{20}O_2$	C (%)	H (%)
<i>theoretisch</i>	76.3	9.2
<i>experimentell</i>	76.3	9.4

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3076 (C-H), 2959, 2873 (C-H), 1673, 1651 (C=O), 1478, 1366, 1244 (C=C)  $cm^{-1}$ .

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  = 6.96 (d, 1H,  $^3J$  = 2.3 Hz, H<sup>4</sup>), 6.24 (d, 1H,  $^3J$  = 2.3 Hz, H<sup>6</sup>), 1.29 (s, 9H, <sup>t</sup>Butyl H<sup>8'</sup>), 1.24 (s, 9H, <sup>t</sup>Butyl H<sup>8</sup>) ppm.

**$^{13}C$ -NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  = 181.1 (C<sup>1</sup>), 180.0 (C<sup>2</sup>), 163.5 (C<sup>5</sup>), 149.9 (C<sup>3</sup>), 133.5 (C<sup>4</sup>), 122.3 (C<sup>6</sup>), 36.0 (<sup>t</sup>Butyl C<sup>7</sup>), 35.5 (<sup>t</sup>Butyl C<sup>7'</sup>), 29.2 (<sup>t</sup>Butyl C<sup>8'</sup>), 27.8 (<sup>t</sup>Butyl C<sup>8</sup>) ppm.

8.3.22 Synthese des Phenazinderivates von 3,5-Di-*tert*-butyl-*ortho*-chinon<sup>[190]</sup>



Zu einer Lösung von *ortho*-Phenyldiamin (108 mg, 1.00 mmol) und 3,5-DTBQ (220 mg, 1.00 mol) in Aceton (25 mL) wurden dest. H<sub>2</sub>O (20 mL) und Trifluoressigsäure (1 % bezogen auf 20 mL H<sub>2</sub>O) zugetropft und die grüne Lösung wurde für 10 min bei 75 °C gerührt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde ein grüner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 210 mg (0.718 mmol, 72 %).

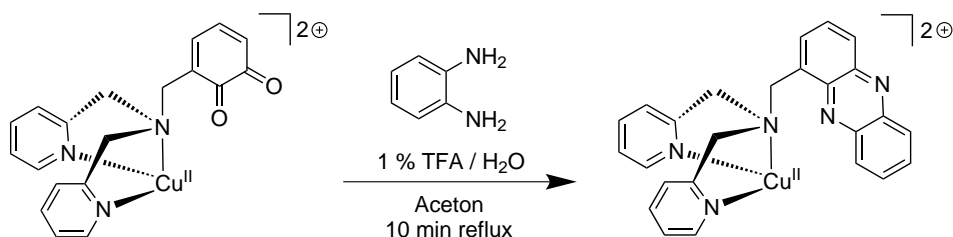
Elementaranalyse:

<b>C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub></b>	<b>C (%)</b>	<b>H (%)</b>	<b>N (%)</b>
<i>theoretisch</i>	82.2	8.3	9.6
<i>experimentell</i>	81.4	8.8	9.8

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3024 (C-H), 2911 (C-H), 1497, 1421 (C=C), 1187, 1126 (C-N) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (MALDI, C1CCA, Aceton):  $m/z$  = 293 [M + H].

### 8.3.23 Synthese des Phenazinderivates von CuL4Chinon



Zu einer Lösung von *ortho*-Phenyldiamin (5.81 mg, 54.2  $\mu\text{mol}$ ) und CuL4Chinon (20.7 mg, 54.2  $\mu\text{mol}$ ) in Aceton (25 mL) wurden dest. H<sub>2</sub>O (20 mL) und Trifluoressigsäure (1 % bezogen auf 20 mL H<sub>2</sub>O) zutropft und die grüne Lösung wurde für 10 min bei 75 °C gerührt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde ein dunkelgrüner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 16.3 mg (35.8  $\mu\text{mol}$ , 65 %).

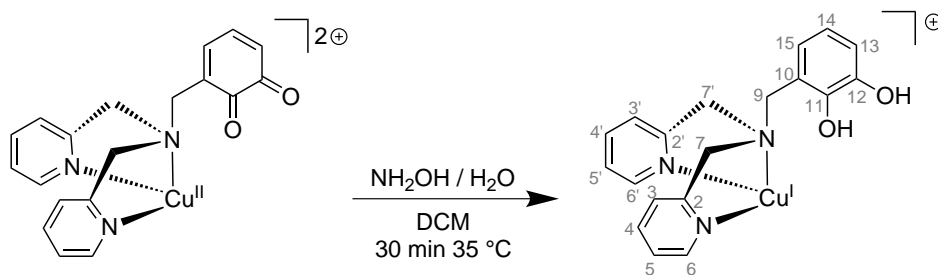
Elementaranalyse:

<b>C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>CuN<sub>5</sub></b>	<b>C (%)</b>	<b>H (%)</b>	<b>N (%)</b>
<i>theoretisch</i>	66.0	4.7	15.4
<i>experimentell</i>	66.1	5.1	15.0

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2967 (C-H), 1664, 1614 (C=N, py), 1481, 1435 (C=C), 1192, 1130 (C-N) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (MALDI, C1CCA, Aceton):  $m/z$  = 456 [M + 2H].

### 8.3.24 Synthese des Cu<sup>I</sup>Catecholderivates von CuL4Chinon



Zu einer Lösung von CuL4Chinon (15.0 mg, 39.3  $\mu\text{mol}$ ) in Dichlormethan (10 mL) wurde unter Stickstoffatmosphäre langsam eine Hydroxylamin-Hydrochlorid-Lösung (0.5 M, 5 mL) zugetropft. Dabei färbte sich die zuvor dunkelgrüne Lösung gelb und es bildeten sich zwei Phasen. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch für 30 min bei 35 °C gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die org. Phase wurde i. Vak eingengt. Der gelbe Rückstand wurde in Acetonitril (5 mL) aufgenommen und Diethylether (1 mL) wurde langsam zugetropft. Der dabei entstehende Feststoff wurde abgesaugt und getrocknet.

Als Produkt wurde ein dunkelgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 5.14 mg (13.4  $\mu\text{mol}$ , 34 %)

MS (MALDI, C1CCA, Aceton):  $m/z = 384$   $[\text{M}]^+$ .

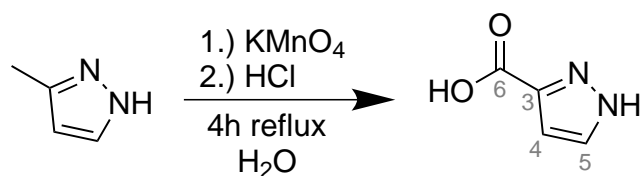
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 300 K):  $\delta = 8.54$  (d, 2H, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, py H<sup>6</sup>/H<sup>6'</sup>), 7.81 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, py H<sup>4</sup>/H<sup>4'</sup>), 7.40 - 7.35 (m, 4H, py H<sup>5</sup>/H<sup>5'</sup>, py H<sup>3</sup>/H<sup>3'</sup>), 6.80 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, H<sup>13</sup>, H<sup>15</sup>), 6.66 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, H<sup>14</sup>), 3.91 (s, 2H, -CH<sub>2</sub> H<sup>9</sup>), 3.84 (s, 4H, -CH<sub>2</sub> H<sup>7</sup>/H<sup>7'</sup>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 300 K):  $\delta = 158.1$  (py C<sup>2</sup>/C<sup>2'</sup>), 149.8 (py C<sup>6</sup>/C<sup>6'</sup>), 145.2 (C<sup>11</sup>), 144.9 (C<sup>12</sup>), 138.8 (py C<sup>4</sup>/C<sup>4'</sup>), 125.0 (C<sup>10</sup>), 124.9 (py C<sup>3</sup>/C<sup>3'</sup>), 124.8 (py C<sup>5</sup>/C<sup>5'</sup>), 123.1 (C<sup>15</sup>), 120.1 (C<sup>14</sup>), 115.9 (C<sup>13</sup>), 59.5 (-CH<sub>2</sub> C<sup>7</sup>/C<sup>7'</sup>), 54.3 (-CH<sub>2</sub> C<sup>9</sup>) ppm.



## 8.4 Synthesen der pMMO-Modellsysteme

### 8.4.1 Synthese von 1H-Pyrazol-3-carbonsäure-Hydrochlorid<sup>[240]</sup>



3-Methyl-1H-pyrazol (6.30 g, 76.8 mmol) wurde in dest. H<sub>2</sub>O (160 mL) gelöst und unter Rühren mit 2.5 Äquivalenten einer wässr. Kaliumpermanganatlösung versetzt. Der tiefviolette Ansatz wurde für 4 h zum Rückfluss erhitzt, wobei sich gebildetes Mangan(II)oxid als brauner Niederschlag am Boden abschied.

Nach vollständiger Reaktion wurde der Ansatz auf Raumtemperatur abgekühlt und vom Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat wurde i. Vak. eingengt (~ 30 mL) und mit 2 M Salzsäure angesäuert (pH ~ 2) bis ein farbloser Feststoff ausfiel. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit wenig kaltem dest. H<sub>2</sub>O gewaschen und anschließend i. Vak. getrocknet.

Als Produkt wurde ein farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 7.15 g (48.3 mmol, 63 %).

Elementaranalyse:

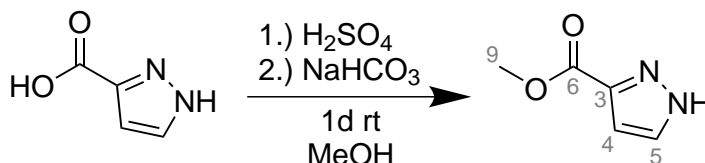
<b>C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	<b>C (%)</b>	<b>H (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>Cl (%)</b>
<i>theoretisch</i>	32.3	3.4	18.9	23.9
<i>experimentell</i>	32.6	3.6	19.1	24.2

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3307 (NH), 3137 (OH), 2872 (C-H), 2687 (NH<sup>+</sup>) 1689 (C=O), 1306 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, D<sub>2</sub>O, 300 K):  $\delta$  = 7.77 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.4 Hz, pz H<sup>5</sup>), 6.88 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.4 Hz, pz H<sup>4</sup>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, D<sub>2</sub>O, 300 K):  $\delta$  = 165.2 (-COOH C<sup>6</sup>), 142.0 (pz C<sup>3</sup>), 132.2 (pz C<sup>5</sup>), 108.6 (pz C<sup>4</sup>) ppm.

8.4.2 Synthese von 1*H*-Pyrazol-3-carbonsäuremethylester<sup>[240]</sup>



1*H*-Pyrazol-3-carbonsäure (5.00 g, 44.6 mmol) wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre in Methanol (90 mL) gelöst. Zu der farblosen Lösung wurden langsam katalytische Mengen konz. Schwefelsäure (7 mL) getropft und nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch für 18 h bei Raumtemperatur gerührt.

Am nächsten Tag wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der blassgelbe Rückstand in dest. H<sub>2</sub>O (60 mL) aufgenommen. Die Lösung wurde durch vorsichtige Zugabe von Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und die wässr. Phase wurde mit Essigsäureethylester (7 x 20 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

Als Produkt wurde ein farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 4.31 g (34.2 mmol, 77 %).

Elementaranalyse:

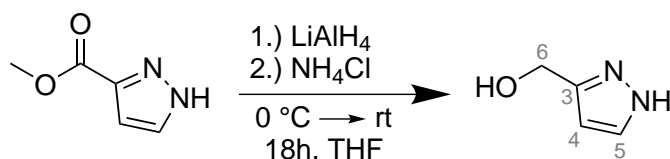
<b>C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	<b>C (%)</b>	<b>H (%)</b>	<b>N (%)</b>
<i>theoretisch</i>	47.6	4.8	22.2
<i>experimentell</i>	47.3	5.0	22.2

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3128 (NH), 2880 (C-H), 1727 (C=O), 1299 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  = 7.84 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.2 Hz, pz H<sup>5</sup>), 6.86 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.2 Hz, pz H<sup>4</sup>), 3.97 (s, 3H, -COOMe H<sup>9</sup>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  = 162.8 (-COOMe C<sup>6</sup>), 142.1 (pz C<sup>3</sup>), 131.5 (pz C<sup>5</sup>), 107.6 (pz C<sup>4</sup>), 51.9 (-COOMe C<sup>9</sup>) ppm.

### 8.4.3 Synthese von 1H-Pyrazol-3-methanol<sup>[241]</sup>



1H-Pyrazol-3-carbonsäuremethylester (6.06 g, 47.6 mmol) wurde unter Stickstoff-atmosphäre in THF (100 mL) gelöst. Die farblose Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und über 30 min langsam mit 1 M LiAlH<sub>4</sub>-Lösung in THF (140 mL, 140 mmol) versetzt. Nach vollständiger Zugabe wurde der Ansatz für 1 h bei 0 °C gerührt und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Am nächsten Tag wurde die Reaktionslösung auf 0 °C abgekühlt und vorsichtig tropfenweise mit 2 M NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (5 mL) versetzt. Anschließend wurde weitere NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (15 mL) und Essigsäureethylester (100 mL) zugegeben und für 1 h bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und mehrmals mit Essigsäureethylester gewaschen. Die org. Phase wurde mit 2 M NaCl-Lösung (2 x 15 mL) gewaschen und anschließend über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt.

Als Produkt wurde ein farbloses Öls erhalten.

Ausbeute: 4.27 g (43.6 mmol, 92 %).

Elementaranalyse:

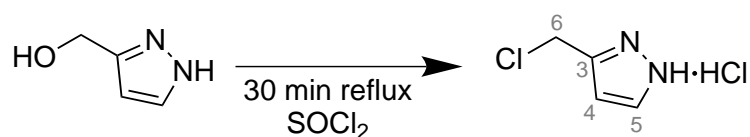
<b>C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O</b>	<b>C (%)</b>	<b>H (%)</b>	<b>N (%)</b>
<i>theoretisch</i>	49.0	6.2	28.6
<i>experimentell</i>	48.3	6.0	27.2

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3188 (OH), 2922 (C-H), 1537 (C=N, pz), 1370 (C=C), 1027 (C-N) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 300 K):  $\delta$  = 7.54 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.0 Hz, pz H<sup>5</sup>), 6.30 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.1 Hz, pz H<sup>4</sup>), 4.62 (s, 2H, -CH<sub>2</sub> H<sup>6</sup>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 300 K):  $\delta$  = 153.6 (pz C<sup>3</sup>), 130.5 (pz C<sup>5</sup>), 104.5 (pz C<sup>4</sup>), 58.8 (-CH<sub>2</sub> C<sup>6</sup>) ppm.

8.4.4 Synthese von 3-Chlormethyl-1H-pyrazol-Hydrochlorid<sup>[242]</sup>



1H-Pyrazol-3-methanol (4.20 g, 42.8 mmol) wurde auf 0 °C abgekühlt und unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise mit Thionylchlorid (50 mL) versetzt. Die gelbe Lösung wurde für 30 min zum Rückfluss erhitzt.

Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde überschüssiges Thionylchlorid i. Vak. entfernt. Der erhaltene blassgelbe Feststoff wurde mehrmals mit Dichlormethan gewaschen und anschließend vollständig getrocknet.

Als Produkt wurde ein blassgelber, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 5.65 g (37.2 mmol, 87 %).

Elementaranalyse:

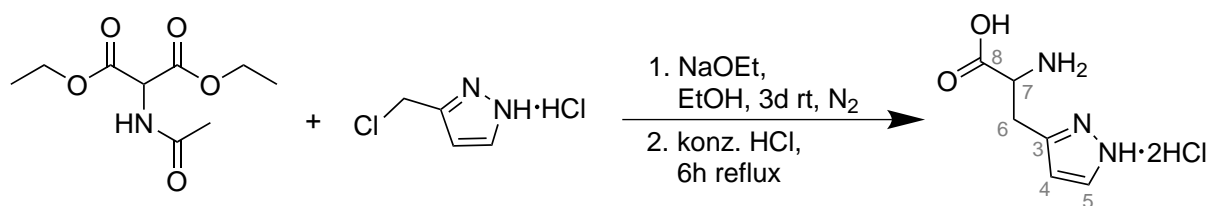
<b>C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub></b>	<b>C (%)</b>	<b>H (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>Cl (%)</b>
<i>theoretisch</i>	31.4	4.0	18.3	46.3
<i>experimentell</i>	31.4	4.1	17.9	46.3

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3133 (NH), 2946 (C-H), 2538 (NH<sup>+</sup>), 1580 (C=N, pz), 1293 (C=C), 809 (C-Cl) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 300 K):  $\delta$  = 8.21 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.6 Hz, pz H<sup>5</sup>), 6.82 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.6 Hz, pz H<sup>4</sup>), 4.86 (s, 2H, -CH<sub>2</sub> H<sup>6</sup>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 300 K):  $\delta$  = 147.1 (pz C<sup>3</sup>), 135.7 (pz C<sup>5</sup>), 108.3 (pz C<sup>4</sup>), 35.0 (-CH<sub>2</sub> C<sup>6</sup>) ppm.

8.4.5 Synthese von  $\beta$ -(1H-Pyrazol-3-yl)-L-alanin-Dihydrochlorid<sup>[243,244]</sup>



Natriumethanolat (7.48 g, 110 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in abs. Ethanol (80 mL) gelöst und die orangefarbene Lösung wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Acetamidomalonsäurediethylester (15.9 g, 73.1 mmol) wurde portionsweise zugegeben und der Ansatz wurde für weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Gemisch auf 0 °C abgekühlt und 3-Chlormethyl-1H-pyrazol-Hydrochlorid (5.56 g, 36.6 mmol), gelöst in Ethanol (40 mL), wurde tropfenweise über 30 min zugegeben. Das Reaktionsgemisch färbte sich dabei hellgelb und wurde trüb. Nach vollständiger Zugabe wurde für 3 d bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der gelbe Rückstand wurde in 2 M Salzsäure (15 mL) aufgenommen. Die gelbe Lösung wurde mit Ether (5 x 20 mL) gewaschen und die wässr. Phase wurde anschließend mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> auf einen pH-Wert von 10 eingestellt. Die wässr. Phase wurde mit Ether (3 x 25 mL) extrahiert und die org. Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurden als Zwischenprodukt 5.75 g eines farblosen, sehr zähen Öls erhalten.

Das farblose Öl wurde anschließend in konz. Salzsäure (60 mL) gelöst und für 6 h zum Rückfluss erhitzt. Die überschüssige Salzsäure wurde entfernt, der Rückstand wurde mehrmals mit Ethanol gewaschen und i. Vak. vollständig getrocknet.

Als Produkt wurde ein farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 5.06 g (22.3 mmol, 61 %).

Elementaranalyse:

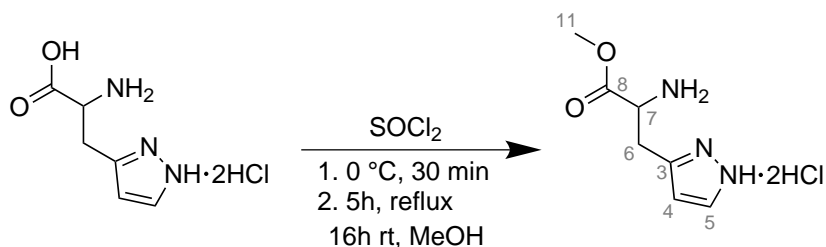
<b>C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub></b>	<b>C (%)</b>	<b>H (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>Cl (%)</b>
<i>theoretisch</i>	31.6	4.9	18.4	31.1
<i>experimentell</i>	31.9	4.7	18.5	30.8

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3365 (NH<sub>2</sub>), 3024 (OH), 2791 (C-H), 2677 (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, NH<sup>+</sup>), 1751 (C=O), 1595, 1466 (C=C), 1214, 1095 (C-N) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, D<sub>2</sub>O, 300 K):  $\delta$  = 7.85 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.5 Hz, pz H<sup>5</sup>), 6.48 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.5 Hz, pz H<sup>4</sup>), 4.33 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, -CH H<sup>7</sup>), 3.39 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, <sup>2</sup>J = 2.3 Hz, -CH<sub>2</sub> H<sup>6</sup>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, D<sub>2</sub>O, 300 K):  $\delta$  = 171.1 (-COOH C<sup>8</sup>), 143.6 (pz C<sup>3</sup>), 133.1 (pz C<sup>5</sup>), 106.2 (pz C<sup>4</sup>), 52.6 (-CH C<sup>7</sup>), 27.0 (-CH<sub>2</sub> C<sup>6</sup>) ppm.

8.4.6 Synthese von  $\beta$ -(1H-Pyrazol-3-yl)-L-alanin-methylester-Dihydrochlorid<sup>[247]</sup>



$\beta$ -(1H-Pyrazol-3-yl)-L-alanin-Dihydrochlorid (5.00 g, 22.0 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in Methanol (80 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Die farblose Lösung wurde unter Rühren tropfenweise mit Thionylchlorid (3.66 g, 30.8 mmol) versetzt. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch für 5 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und die blassgelbe Lösung wurde für weitere 16 h bei Raumtemperatur gerührt.

Am nächsten Tag wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der blassgelbe Rückstand wurde mehrmals mit Dichlormethan gewaschen.

Als Produkt wurde ein blassgelber, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 5.09 g (21.1 mmol, 96 %).

Elementaranalyse:

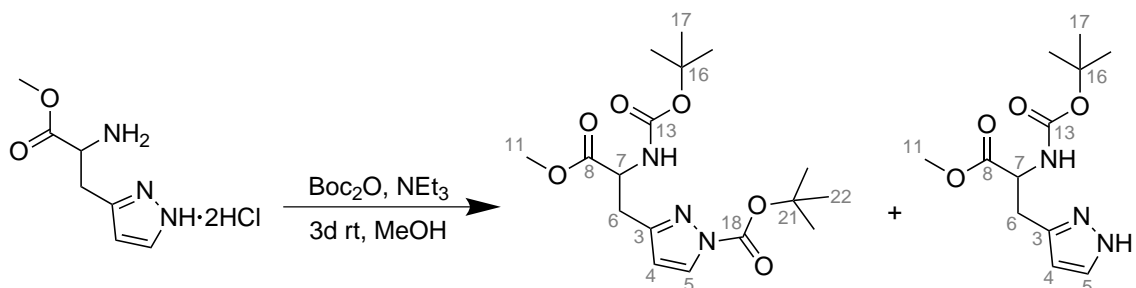
<b>C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub></b>	<b>C (%)</b>	<b>H (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>Cl (%)</b>
<i>theoretisch</i>	34.7	5.4	17.4	29.3
<i>experimentell</i>	34.8	5.7	17.0	29.3

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3403 (NH<sub>2</sub>), 2967, 2889 (C-H), 2680 (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, NH<sup>+</sup>), 1756 (C=O), 1596 (C=N, pz), 1478, 1422 (C=C), 1242 (C-O-C), 1140 (C-N) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 300 K):  $\delta$  = 8.16 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 1.9 Hz, pz H<sup>5</sup>), 6.71 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 1.9 Hz, pz H<sup>4</sup>), 4.54 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, -CH H<sup>7</sup>), 3.84 (s, 3H, -COOMe H<sup>11</sup>), 3.49 (m, 2H, -CH<sub>2</sub> H<sup>6</sup>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 300 K):  $\delta$  = 169.4 (-COOMe C<sup>8</sup>), 144.7 (pz C<sup>3</sup>), 135.3 (pz C<sup>5</sup>), 108.5 (pz C<sup>4</sup>), 54.1 (-COOMe C<sup>11</sup>), 53.0 (-CH C<sup>7</sup>), 27.8 (-CH<sub>2</sub> C<sup>6</sup>) ppm.

8.4.7 Synthese von  $\beta$ -(1*H*-*N*-Boc-3-Pyrazolyl)-Boc-L-alanin-methylester<sup>[248]</sup>



$\beta$ -(1*H*-Pyrazol-3-yl)-L-alanin-methylester-Dihydrochlorid (5.09 g, 21.1 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in Methanol (80 mL) gelöst und tropfenweise mit Triethylamin (4.91 g, 48.6 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 30 min gerührt und anschließend wurde Di-*tert*-butyldicarbonat ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ) (10.6 g, 48.6 mmol) portionsweise zugegeben. Die blassgelbe Lösung wurde für 3 d bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der gelbe Rückstand wurde in Essigsäureethylester (50 mL) aufgenommen. Die org. Phase wurde mit 2 M  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (3 x 20 mL) gewaschen und anschließend wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und als Rohprodukt wurde ein gelbes, zähes Öl (4.82 g) erhalten. Das zweifach geschützte Produkt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Essigsäureethylester / Cyclohexan 6:4,  $R_f = 0.45$ ) gereinigt. Das einfach geschützte Produkt wurde mit 100 % Methanol vom Kieselgel eluiert.

Das zweifach geschützte Produkt wurde als ein farbloses Öl erhalten, das langsam auskristallisierte.

Ausbeute: 1.46 g (3.95 mmol, 19 %).

Das einfach geschützte Produkt wurde als gelbes Öl erhalten, das langsam auskristallisierte.

Ausbeute: 2.29 g (8.69 mmol, 41 %).



**Zweifach geschütztes Produkt:**

Elementaranalyse:

$C_{17}H_{27}N_3O_6$	C (%)	H (%)	N (%)
<i>theoretisch</i>	55.3	7.4	11.4
<i>experimentell</i>	54.9	7.5	12.5

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3395 (NH), 2987, 2930 (C-H), 1735, 1708 (C=O), 1543, 1502 (C=N, pz), 1439, 1366 (C=C), 1212, 1185 (C-N)  $cm^{-1}$ .

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  = 7.95 (d, 1H,  $^3J$  = 2.7 Hz, pz H<sup>5</sup>), 6.20 (d, 1H,  $^3J$  = 2.8 Hz, pz H<sup>4</sup>), 5.36 (d, 1H, -NH), 4.60 (t, 1H,  $^3J$  = 6.0 Hz, -CH H<sup>7</sup>), 3.73 (s, 3H, -COOMe H<sup>11</sup>), 3.16 (d, 2H,  $^3J$  = 5.1 Hz, -CH<sub>2</sub> H<sup>6</sup>), 1.62 (s, 9H, Boc H<sup>22</sup>), 1.40 (s, 9H, Boc H<sup>17</sup>) ppm.

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  = 172.2 (-COOMe C<sup>8</sup>), 155.4 (pz C<sup>3</sup>), 152.8 (Boc C<sup>18</sup>), 147.4 (Boc C<sup>13</sup>), 131.6 (pz C<sup>5</sup>), 108.8 (pz C<sup>4</sup>), 85.4 (Boc C<sup>21</sup>), 80.0 (Boc C<sup>16</sup>), 52.8 (-COOMe C<sup>11</sup>), 52.6 (-CH C<sup>7</sup>), 31.2 (-CH<sub>2</sub> C<sup>6</sup>), 28.0 (Boc C<sup>17</sup>+ C<sup>22</sup>) ppm.

**Einfach geschütztes Produkt:**

Elementaranalyse:

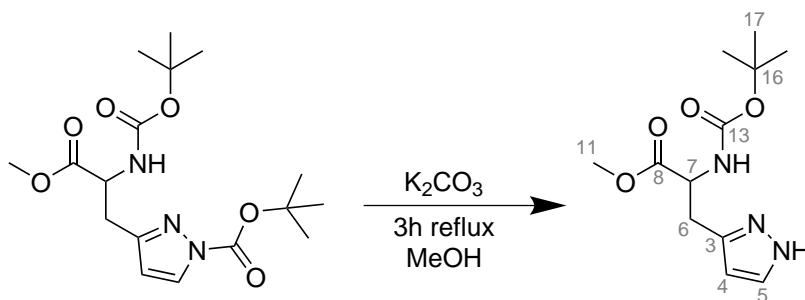
$C_{17}H_{27}N_3O_6$	C (%)	H (%)	N (%)
<i>theoretisch</i>	53.5	7.1	15.6
<i>experimentell</i>	53.8	7.4	15.6

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3276, 3200 (NH), 2983, 2928 (C-H), 1751, 1701 (C=O), 1512 (C=N, pz), 1366 (C=C), 1206, 1157 (C-N)  $cm^{-1}$ .

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  = 7.49 (d, 1H,  $^3J$  = 2.2 Hz, pz H<sup>5</sup>), 6.09 (d, 1H,  $^3J$  = 2.1 Hz, pz H<sup>4</sup>), 5.54 (d, 1H, -NH), 4.62 (t, 1H,  $^3J$  = 5.6 Hz, -CH H<sup>7</sup>), 3.70 (s, 3H, -COOMe H<sup>11</sup>), 3.19 (d, 2H,  $^3J$  = 5.1 Hz, -CH<sub>2</sub> H<sup>6</sup>), 1.41 (s, 9H, Boc H<sup>17</sup>) ppm.

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  = 172.6 (-COOMe C<sup>8</sup>), 155.6 (pz C<sup>3</sup>), 145.2 (Boc C<sup>13</sup>), 132.1 (pz C<sup>5</sup>), 104.9 (pz C<sup>4</sup>), 80.1 (Boc C<sup>16</sup>), 53.2 (-COOMe C<sup>11</sup>), 52.5 (-CH C<sup>7</sup>), 30.2 (-CH<sub>2</sub> C<sup>6</sup>), 28.4 (Boc C<sup>17</sup>) ppm.

8.4.8 Synthese von  $\beta$ -(1H-3-Pyrazolyl)-Boc-L-alanin-methylester<sup>[248]</sup>



$\beta$ -(1-Boc-3-Pyrazolyl)-Boc-L-alanin-methylester (1.40 g, 3.79 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in Methanol (20 mL) gelöst und unter Rühren mit  $K_2CO_3$  (52 mg, 0.38 mmol) versetzt. Nach vollständiger Zugabe wurde die blassgelbe Lösung für 3 h zum Rückfluss erhitzt.

Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der gelbe Rückstand wurde in Essigsäureethylester (30 mL) aufgenommen. Die org. Phase wurde mit 2 M  $NH_4Cl$ -Lösung (3 x 15 mL) gewaschen und anschließend wurde über  $MgSO_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Als Rohprodukt wurde ein dunkelgelbes Öl erhalten, das säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt wurde (Essigsäureethylester / Methanol, 95:5;  $R_f$  = 0.68).

Als Produkt wurde ein gelbes Öl erhalten, das langsam auskristallisierte.

Ausbeute: 997 mg (3.70 mmol, 98 %).

Elementaranalyse:

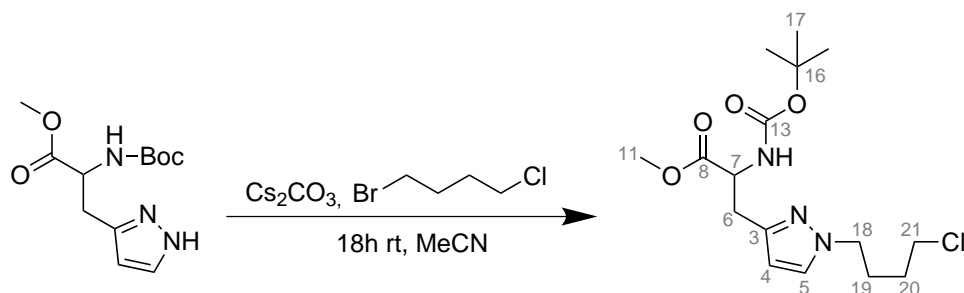
$C_{12}H_{19}N_3O_4$	C (%)	H (%)	N (%)
theoretisch	53.5	7.1	15.6
experimentell	53.6	7.3	15.6

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3277, 3196 (NH), 2983, 2928 (C-H), 1747, 1709 (C=O), 1506 (C=N, pz), 1366 (C=C), 1206, 1157 (C-N)  $cm^{-1}$ .

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  = 7.49 (d, 1H,  $^3J$  = 2.2 Hz, pz H<sup>5</sup>), 6.09 (d, 1H,  $^3J$  = 2.1 Hz, pz H<sup>4</sup>), 5.54 (d, 1H, -NH), 4.62 (t, 1H,  $^3J$  = 5.6 Hz, -CH H<sup>7</sup>), 3.70 (s, 3H, -COOMe H<sup>11</sup>), 3.19 (d, 2H,  $^3J$  = 5.1 Hz, -CH<sub>2</sub> H<sup>6</sup>), 1.41 (s, 9H, Boc H<sup>17</sup>) ppm.

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  = 172.6 (-COOMe C<sup>8</sup>), 155.6 (pz C<sup>3</sup>), 145.2 (Boc C<sup>13</sup>), 132.1 (pz C<sup>5</sup>), 104.9 (pz C<sup>4</sup>), 80.1 (Boc C<sup>16</sup>), 53.2 (-COOMe C<sup>11</sup>), 52.5 (-CH C<sup>7</sup>), 30.2 (-CH<sub>2</sub> C<sup>6</sup>), 28.4 (Boc C<sup>17</sup>) ppm.

8.4.9 Synthese von  $\beta$ -(1-Chlorbutyl-3-pyrazolyl)-Boc-L-alanin-methylester (A)



$\beta$ -(1H-3-Pyrazolyl)-Boc-L-alanin-methylester (3.25 g, 12.1 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in Acetonitril (60 mL) gelöst und portionsweise mit Cäsiumcarbonat (4.33 g, 13.3 mmol) versetzt. Nach vollständiger Zugabe wurde das Gemisch für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 1-Brom-4-chlorbutan (2.31 g, 13.3 mmol) langsam zutropft und das trübe Reaktionsgemisch wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Der farblose Niederschlag wurde abfiltriert und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in dest. H<sub>2</sub>O (20 mL) aufgenommen und Dichlormethan (50 mL) wurde zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässr. Phase wurde mit Dichlormethan (2 x 20 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Als Rohprodukt wurde ein gelbes Öl erhalten, das säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt wurde (Dichlormethan / Methanol, 70:1; R<sub>f</sub> = 0.58)

Als Produkt wurde ein gelbes, zähes Öl erhalten.

Ausbeute: 3.54 g (9.84 mmol, 81 %).

Elementaranalyse:

<b>C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub></b>	<b>C (%)</b>	<b>H (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>Cl (%)</b>
<i>theoretisch</i>	53.4	7.3	11.7	9.9
<i>experimentell</i>	53.5	7.5	11.6	9.7

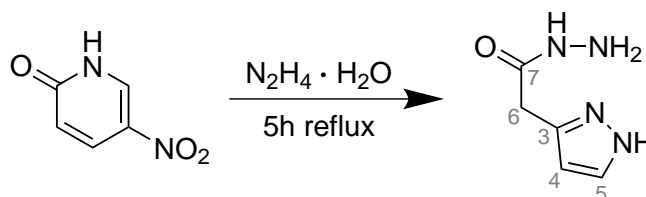
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2967, 2872 (C-H), 1744, 1706 (C=O), 1497 (C=C), 1368 (C-N), 752 (C-Cl) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 300 K):  $\delta$  = 7.26 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.2 Hz, pz H<sup>5</sup>), 6.00 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.2 Hz, pz H<sup>4</sup>), 5.46 (d, 1H, -NH), 4.57 - 4.52 (m, 1H, -CH H<sup>7</sup>), 4.08 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, -NCH<sub>2</sub> H<sup>18</sup>) 3.69 (s, 3H, -COOMe H<sup>11</sup>), 3.53 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, -CH<sub>2</sub>Cl H<sup>21</sup>), 3.19 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz,

$-CH_2$  H<sup>6</sup>), 2.02 - 1.94 (m, 2H,  $-CH_2$  H<sup>19</sup>), 1.74 - 1.67 (m, 2H,  $-CH_2$  H<sup>20</sup>), 1.42 (s, 9H, Boc H<sup>17</sup>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 300 K):  $\delta$  = 172.5 ( $-COOMe$  C<sup>8</sup>), 155.5 (Boc C<sup>13</sup>), 147.6 (pz C<sup>3</sup>), 130.1 (pz C<sup>5</sup>), 105.2 (pz C<sup>4</sup>), 79.8 (Boc C<sup>16</sup>), 53.3 ( $-COOMe$  C<sup>11</sup>), 52.3 ( $-CH$  C<sup>7</sup>), 51.2 ( $-NCH_2$  C<sup>18</sup>), 44.5 ( $-CH_2Cl$  C<sup>21</sup>), 30.8 ( $-CH_2$  C<sup>6</sup>), 29.5 ( $-CH_2$  C<sup>20</sup>), 28.4 (Boc C<sup>17</sup>), 27.8 ( $-CH_2$  C<sup>19</sup>) ppm.

8.4.10 Synthese von 1*H*-Pyrazol-3-acetohydrazid<sup>[249]</sup>



Eine Lösung aus 2-Hydroxy-5-nitropyridin (25.00 g, 178.5 mmol) in Hydrazin-Hydrat (315 mL, 35 wt%) wurde für 5 h zum Rückfluss erhitzt. Während der Reaktion färbte sich die Lösung zunächst grün und anschließend dunkelrot.

Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das überschüssige Hydrazin-Hydrat i. Vak. entfernt. Dabei fiel das Produkt als gelber Feststoff aus. Der Feststoff wurde abgesaugt und i. Vak. getrocknet.

Als Produkt wurde ein blassgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 17.31 g (123.6 mmol, 69 %).

Elementaranalyse:

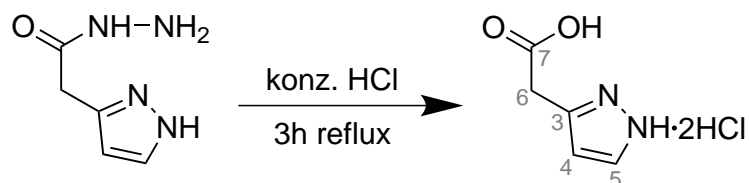
<b>C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O</b>	<b>C (%)</b>	<b>H (%)</b>	<b>N (%)</b>
<i>theoretisch</i>	42.9	5.8	40.0
<i>experimentell</i>	41.8	5.7	39.7

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3283, 3137 (NH<sub>2</sub>), 2982, 2882 (C-H), 1650 (C=O), 1622, 1533 (C=N, pz), 1470 (C=C), 1369 (C-N) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, D<sub>2</sub>O, 300 K):  $\delta$  = 7.62 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.2 Hz, pz H<sup>5</sup>), 6.26 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.2 Hz, pz H<sup>4</sup>), 3.58 (s, 2H, -CH<sub>2</sub> H<sup>6</sup>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, D<sub>2</sub>O, 300 K):  $\delta$  = 171.9 (-CONH C<sup>7</sup>), 132.3 (pz C<sup>3</sup>), 125.2 (pz C<sup>5</sup>), 104.9 (pz C<sup>4</sup>), 32.5 (-CH<sub>2</sub> C<sup>6</sup>) ppm.

8.4.11 Synthese von 1*H*-Pyrazol-3-acetylsäure-Dihydrochlorid<sup>[249]</sup>



Eine Lösung aus 1*H*-Pyrazol-3-acetohydrazid (17.00 g, 121.4 mmol) in konz. Salzsäure (250 mL) wurde für 3 h zum Rückfluss erhitzt. Während der Reaktion fiel ein farbloser Feststoff aus.

Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Feststoff abgesaugt und das Filtrat wurde i. Vak. eingengt und der Rückstand wurde mehrmals mit Dichlormethan gewaschen.

Als Produkt wurde ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 21.53 g (108.7 mmol, 89 %).

Elementaranalyse:

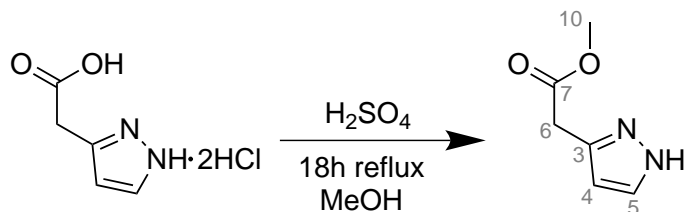
$C_5H_8Cl_2N_2O_2$	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
<i>theoretisch</i>	30.2	4.1	14.1	35.6
<i>experimentell</i>	30.6	4.0	14.5	34.3

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3211 (OH), 2994 (C-H), 2697 (NH<sup>+</sup>), 1718 (C=O), 1572, 1511 (C=C), 1403 (C-N) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, D<sub>2</sub>O, 300 K):  $\delta$  = 8.04 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.3 Hz, pz H<sup>5</sup>), 6.67 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.0 Hz, pz H<sup>4</sup>), 4.00 (s, 2H, -CH<sub>2</sub> H<sup>6</sup>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, D<sub>2</sub>O, 300 K):  $\delta$  = 172.2 (-COOH C<sup>7</sup>), 141.7 (pz C<sup>3</sup>), 133.9 (pz C<sup>5</sup>), 107.8 (pz C<sup>4</sup>), 31.0 (-CH<sub>2</sub> C<sup>6</sup>) ppm.

### 8.4.12 Synthese von 1H-Pyrazol-3-acetylsäuremethylester



1H-Pyrazol-3-acetylsäure-Hydrochlorid (21.1 g, 129 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in Methanol (380 mL) gelöst. Zu der gelben Lösung wurden langsam katalytische Mengen konz. Schwefelsäure (15 mL) getropft und nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch für 18 h zum Rückfluss erhitzt.

Am nächsten Tag wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der dunkelgelbe Rückstand in dest. H<sub>2</sub>O (60 mL) aufgenommen. Die Lösung wurde durch vorsichtige Zugabe von NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert und die wässr. Phase wurde mit Essigsäureethylester (10 x 15 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan / Methanol 7:3, R<sub>f</sub>= 0.41) gereinigt.

Als Produkt wurde ein orangegelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 15.31 g (109.3 mmol, 85 %).

Elementaranalyse:

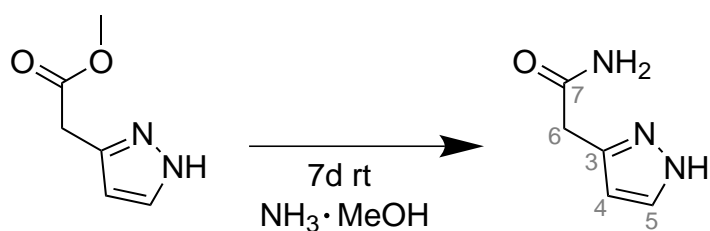
<b>C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	<b>C (%)</b>	<b>H (%)</b>	<b>N (%)</b>
<i>theoretisch</i>	51.4	5.8	20.0
<i>experimentell</i>	51.3	5.3	19.8

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3329 (NH), 2946 (C-H), 1725 (C=O), 1533 (C=N, pz), 1440 (C=C) 1145 (C-O-C) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  = 7.53 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.2 Hz, pz H<sup>5</sup>), 6.24 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.2 Hz, pz H<sup>4</sup>), 3.75 (s, 2H, -CH<sub>2</sub> H<sup>6</sup>), 3.70 (s, 3H, -COOMe H<sup>10</sup>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  = 170.9 (-COOMe C<sup>7</sup>), 141.3 (pz C<sup>3</sup>), 131.3 (pz C<sup>5</sup>), 104.1 (pz C<sup>4</sup>), 51.2 (-COOMe C<sup>10</sup>), 32.3 (-CH<sub>2</sub> C<sup>6</sup>) ppm.

8.4.13 Synthese von 2-(1*H*-Pyrazol-3-yl)acetamid<sup>[250]</sup>



1*H*-Pyrazol-3-acetylsäuremethylester (2.03 g, 14.5 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in 7 M methanolischer Ammoniaklösung (42 mL) gelöst. Die hellbraune Lösung wurde für 7 d bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der hellbraune Rückstand wurde mehrmals mit Dichlormethan (3 x 10 mL) gewaschen. Der Rückstand wurde i. Vak. vollständig getrocknet.

Als Produkt wurde ein beigebrauner, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.79 g (14.3 mmol, 98 %).

Elementaranalyse:

<b>C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O</b>	<b>C (%)</b>	<b>H (%)</b>	<b>N (%)</b>
<i>theoretisch</i>	48.0	5.6	33.6
<i>experimentell</i>	47.7	5.9	32.7

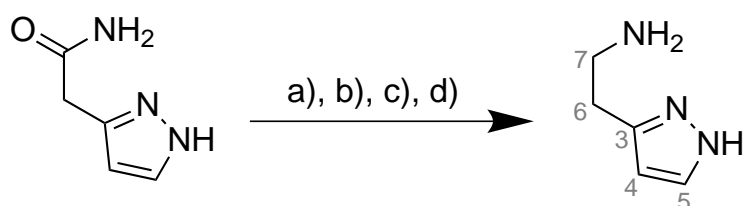
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3372, 3192 (NH, NH<sub>2</sub>), 2913 (C-H), 1670 (C=O), 1624 (C=N, pz), 1402, 1283 (C=C), 1154 (C-N) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 300 K):  $\delta$  = 7.53 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.4 Hz, pz H<sup>5</sup>), 6.25 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.4 Hz, pz H<sup>4</sup>), 3.58 (s, 2H, -CH<sub>2</sub> H<sup>6</sup>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 300 K):  $\delta$  = 175.7 (-COONH<sub>2</sub> C<sup>7</sup>), 147.6 (pz C<sup>3</sup>), 130.7 (pz C<sup>5</sup>), 105.7 (pz C<sup>4</sup>), 36.1 (-CH<sub>2</sub> C<sup>6</sup>) ppm.



#### 8.4.14 Synthese von 3-(2-Aminoethyl)-1H-pyrazol



##### Synthesevariante a)<sup>[251]</sup>

2-(1H-Pyrazol-3-yl)acetamide (200 mg, 1.60 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in THF (20 mL) gelöst. Die gelbe Lösung wurde über 15 min langsam mit einer 1 M  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ -Komplexlösung (9.6 mL, 9.6 mmol) versetzt. Nach vollständiger Zugabe wurde der Ansatz für 18 h bei 65 °C, wobei sich die Lösung entfärbte.

Am nächsten Tag wurde die Reaktionslösung vorsichtig mit 2 M Salzsäure (10 mL) versetzt und für weitere 2 h bei 65 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die klare Lösung mit Diethylether (3 x 10 mL) gewaschen und die wässrige Phase wurde auf 0 °C abgekühlt. Nach vorsichtiger Zugabe von 2 M Natronlauge (10 mL) wurde die wässrige Phase mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  gesättigt und mit Chloroform (3 x 15 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

Als Produkt wurde ein farbloses Öl mit Rückstand erhalten.

Ausbeute: 111 mg (1.00 mmol, 62 %).

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  = 7.45 (d, 1H,  $^3J$  = 1.8 Hz, pz  $\text{H}^5$ ), 6.07 (d, 1H,  $^3J$  = 1.8 Hz, pz  $\text{H}^4$ ), 2.97 (q, 2H,  $^3J$  = 6.4 Hz,  $-\text{CH}_2\text{H}^7$ ), 2.79 (t, 2H,  $^3J$  = 6.2 Hz,  $-\text{CH}_2\text{H}^6$ ) ppm.

Die Auswertung des gemessenen  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums zeigte, dass das gewünschte Produkt entstanden ist, allerdings waren noch bei 3.62 und 1.63 ppm die Signale des  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  Komplexes zu finden. Trotz mehrmaliger basischer Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung ließ sich die Verunreinigung durch die Boranlösung nicht entfernen, sodass diese Synthesevariante verworfen wurde.

Synthesevariante b)<sup>[252]</sup>

2-(1*H*-Pyrazol-3-yl)acetamid (200 mg, 1.60 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre mit NaBH<sub>4</sub> (303 mg, 7.99 mmol) in Dioxan (25 mL) suspendiert. Zu der blassgelben Suspension wurde bei 10 °C über einen Zeitraum von 10 min Eisessig (0.457 mL, 8.00 mmol) zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch für 5 h zum Rückfluss erhitzt.

Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und restliches NaBH<sub>4</sub> wurde durch vorsichtige Zugabe von dest. H<sub>2</sub>O zersetzt. Die wässr. Phase wurde mit Chloroform (3 x 15 mL) extrahiert und die org. Phase wurde mit dest. H<sub>2</sub>O (2 x 15 mL) gewaschen. Die org. Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt.

Als Produkt wurde ein gelbes, trübes Öl erhalten.

Ausbeute: 89 mg.

Die Auswertung des gemessenen <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums zeigte, dass das gewünschte Produkt nicht entstanden ist, sondern eine Reihe an Nebenprodukten, die nicht eindeutig charakterisiert werden konnten. Diese Synthesevariante wurde daher verworfen.

Synthesevariante c)<sup>[241]</sup>

2-(1*H*-Pyrazol-3-yl)acetamid (400 mg, 3.20 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in THF (40 mL) gelöst. Die blassgelbe Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und über 30 min langsam mit einer 1 M LiAlH<sub>4</sub>-Lösung in THF (9.60 mL, 9.60 mmol) versetzt. Nach vollständiger Zugabe wurde der Ansatz aufgewärmt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Am nächsten Tag wurde die Reaktionslösung auf 0 °C abgekühlt und vorsichtig tropfenweise mit Eiswasser (2 mL) versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und mehrmals mit Essigsäureethylester gewaschen. Die org. Phase wurde mit 2 M NaCl-Lösung (2 x 15 mL) gewaschen und anschließend über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt.

Als Produkt wurde ein gelber Feststoff erhalten.

Die Auswertung des gemessenen <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums zeigte, dass das gewünschte Produkt lediglich in kleinen Mengen entstanden ist und als Hauptprodukt das Edukt vorliegt. Dieser Aspekt

beruht vermutlich auf der geringen Löslichkeit des 2-(1*H*-Pyrazol-3-yl)acetamids in THF. Diese Synthesevariante wurde daher verworfen.

Synthesevariante d) <sup>[253,254]</sup>

2-(1*H*-Pyrazol-3-yl)acetamid (300 mg, 2.38 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in THF (20 mL) gelöst und für 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Die blassgelbe Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und über 15 min langsam mit einer 1 M LiAlH<sub>4</sub>-Lösung in THF (7.15 mL, 7.15 mmol) versetzt. Nach vollständiger Zugabe wurde der Ansatz für 2 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde für weitere 16 h bei Raumtemperatur gerührt.

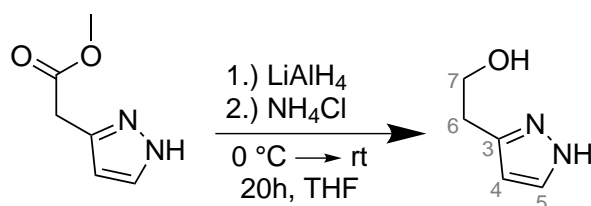
Am nächsten Tag wurde die Reaktionslösung auf 0 °C abgekühlt und vorsichtig tropfenweise mit dest. H<sub>2</sub>O (1 mL) und 15 %iger Natronlauge (0.9 mL) versetzt. Nach weiterer Zugabe von dest. H<sub>2</sub>O (15 mL) wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und mehrmals mit THF gewaschen. Die org. Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt.

Als Produkt wurde ein gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 132 mg.

Die Auswertung des gemessenen <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums zeigte, dass das gewünschte Produkt in sehr geringen Mengen entstanden ist und stark verunreinigt vorliegt. Die Aufreinigung des primären Amins gestaltete sich problematisch. Diese Synthesevariante wurde daher verworfen.

### 8.4.15 Synthese von 2-(1H-Pyrazol-3-yl)ethanol



1H-Pyrazol-3-acetylsäuremethylester (4.00 g, 28.5 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in THF (60 mL) gelöst. Die farblose Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und über 30 min langsam mit einer 1 M LiAlH<sub>4</sub>-Lösung in THF (94.2 mL, 94.2 mmol) versetzt. Nach vollständiger Zugabe wurde der Ansatz für 1 h bei 0 °C gerührt und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Am nächsten Tag wurde die Reaktionslösung auf 0 °C abgekühlt und vorsichtig tropfenweise mit 2 M NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (8 mL) versetzt. Anschließend wurde weitere der NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (10 mL) und Essigsäureethylester (20 mL) zugegeben und für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und mehrmals mit Essigsäureethylester gewaschen. Die org. Phase wurde mit 2 M NaCl-Lösung (2 x 15 mL) gewaschen und anschließend über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt.

Als Produkt wurde ein gelbes Öl erhalten, das langsam auskristallisierte.

Ausbeute: 2.45 g (21.8 mmol, 77 %).

Elementaranalyse:

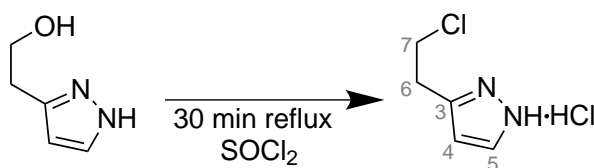
<b>C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O</b>	<b>C (%)</b>	<b>H (%)</b>	<b>N (%)</b>
<i>theoretisch</i>	53.6	7.2	25.0
<i>experimentell</i>	53.6	7.2	24.6

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3193 (OH), 2972 (C-H), 1538 (C=N, pz), 1475 (C=C), 1035 (C-N) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 300 K):  $\delta$  = 7.49 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.1 Hz, pz H<sup>5</sup>), 6.16 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.1 Hz, pz H<sup>4</sup>), 3.79 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, -CH<sub>2</sub>H<sup>7</sup>), 3.35 (s, 1H, -OH), 2.87 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, -CH<sub>2</sub>H<sup>6</sup>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 300 K):  $\delta$  = 146.9 (pz C<sup>3</sup>), 135.0 (pz C<sup>5</sup>), 104.9 (pz C<sup>4</sup>), 62.4 (-CH<sub>2</sub>C<sup>7</sup>), 31.1 (-CH<sub>2</sub>C<sup>6</sup>) ppm.

8.4.16 Synthese von 3-(2-Chlorethyl)-1H-pyrazol-Hydrochlorid



1H-Pyrazol-3-ethanol (7.25 g, 64.7 mmol) wurde auf 0 °C abgekühlt und unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise mit Thionylchlorid (50 mL) versetzt. Die gelbe Lösung wurde für 30 min zum Rückfluss erhitzt.

Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde überschüssiges Thionylchlorid i. Vak. entfernt. Der erhaltene gelbe Feststoff wurde mehrmals mit Dichlormethan gewaschen und anschließend vollständig getrocknet.

Als Produkt wurde ein blassgelber, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 10.5 g (63.0 mmol, 97 %).

Elementaranalyse:

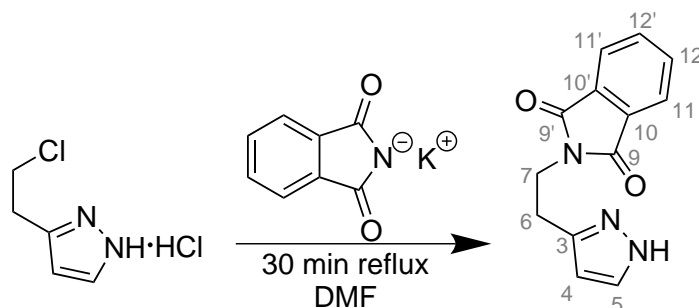
<b>C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub></b>	<b>C (%)</b>	<b>H (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>Cl (%)</b>
<i>theoretisch</i>	36.0	4.8	16.8	42.5
<i>experimentell</i>	35.8	5.1	16.6	42.0

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3143 (NH), 2998 (C-H), 2605 (NH<sup>+</sup>), 1590 (C=N, pz), 1285, 1190 (C=C), 814 (C-Cl) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 300 K):  $\delta$  = 8.18 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.6 Hz, pz H<sup>5</sup>), 6.74 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.6 Hz, pz H<sup>4</sup>), 3.91 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, -CH<sub>2</sub>H<sup>7</sup>), 3.31 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, -CH<sub>2</sub>H<sup>6</sup>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 300 K):  $\delta$  = 147.8 (pz C<sup>3</sup>), 135.7 (pz C<sup>5</sup>), 108.1 (pz C<sup>4</sup>), 43.0 (-CH<sub>2</sub> C<sup>7</sup>), 30.0 (-CH<sub>2</sub> C<sup>6</sup>) ppm.

8.4.17 Synthese von 3- $\beta$ -Phthalimidoethyl-1H-pyrazol<sup>[255]</sup>



3-(2-Chlorethyl)-1H-pyrazol-Hydrochlorid (4.17 g, 20.7 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in Dimethylformamid (8 mL) gelöst. Unter Rühren wurden Kaliumphthalimid (4.60 g, 24.8 mmol) und Natriumhydrogencarbonat (2.20 g, 26.0 mmol) zugegeben und das braune Reaktionsgemisch wurde für 45 min zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden dest. H<sub>2</sub>O (100 mL) und Chloroform (30 mL) auf die braune Lösung gegeben. Die wässr. Phase wurde mit Chloroform (3 x 25 mL) extrahiert und die org. Phase wurde mit 2 M Natriumhydroxid-Lösung (3 x 25 mL) gewaschen. Die org. Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde mehrmals mit Toluol und Dichlormethan gewaschen.

Als Produkt wurde ein beige-brauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2.08 g (8.63 mmol, 42 %).

Elementaranalyse:

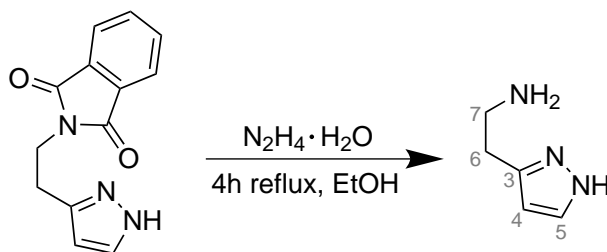
<b>C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub></b>	<b>C (%)</b>	<b>H (%)</b>	<b>N (%)</b>
<i>theoretisch</i>	64.7	4.6	17.4
<i>experimentell</i>	64.4	4.8	17.5

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3293 (NH), 2950, 2927 (C-H), 1681 (C=O), 1392, 1351 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  = 7.82 (m, 2H, H<sup>11</sup>, H<sup>11'</sup>), 7.69 (m, 2H, H<sup>12</sup>, H<sup>12'</sup>), 7.51 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.1 Hz, pz H<sup>5</sup>), 6.17 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.1 Hz, pz H<sup>4</sup>), 3.99 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, -CH<sub>2</sub> H<sup>7</sup>), 3.11 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, -CH<sub>2</sub> H<sup>6</sup>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  = 168.4 (C<sup>9</sup>, C<sup>9'</sup>), 145.7 (pz C<sup>3</sup>), 134.1 (C<sup>12</sup>, C<sup>12'</sup>), 133.3 (pz C<sup>5</sup>), 132.1 (C<sup>10</sup>, C<sup>10'</sup>), 123.4 (C<sup>11</sup>, C<sup>11'</sup>), 104.5 (pz C<sup>4</sup>), 37.7 (-CH<sub>2</sub> C<sup>7</sup>), 26.4 (-CH<sub>2</sub> C<sup>6</sup>) ppm.

8.4.18 Synthese von 3-(2-Aminoethyl)-1H-Pyrazol<sup>[255]</sup>



3- $\beta$ -Phthalimidoethyl-1H-pyrazol (2.00 g, 8.30 mmol) wurde in Ethanol (60 mL) gelöst und tropfenweise mit Hydrazin-Hydrat (2.5 mL, 35 wt%) versetzt. Die gelbe Reaktionslösung wurde für 4 h zum Rückfluss erhitzt, wobei Phthalhydrazid als farbloser Feststoff ausfiel.

Nach beendeter Reaktionszeit wurde das Reaktionsgemisch auf 0 °C abgekühlt. Der entstandene Feststoff wurde abgesaugt und mehrmals mit eiskaltem Ethanol gewaschen. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Als Rohprodukt wurde ein dunkelgelbes Öl erhalten, das säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt wurde (Essigsäureethylester / Methanol, 95:5;  $R_f$  = 0.34)

Als Produkt wurde ein gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 811 mg (7.30 mmol, 88 %).

Elementaranalyse:

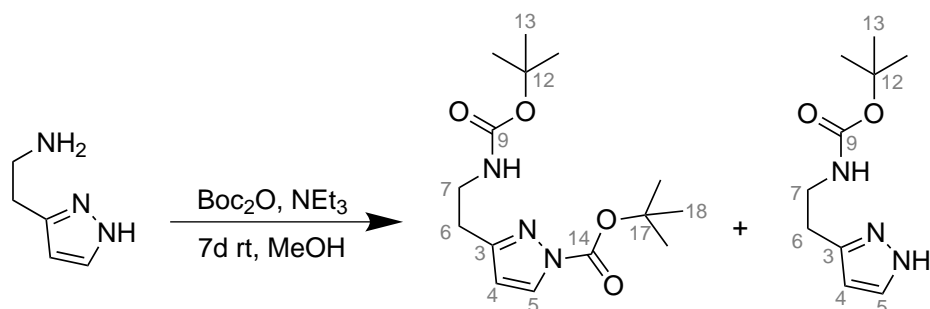
$C_5H_9N_3$	C (%)	H (%)	N (%)
<i>theoretisch</i>	54.0	8.2	37.8
<i>experimentell</i>	53.8	8.5	37.4

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3176 (NH<sub>2</sub>), 2922, 2869 (C-H), 1650 (C=N, pz), 1469, 1366 (C=C), 1049 (C-N), 765 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  = 7.44 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.0 Hz, pz H<sup>5</sup>), 6.05 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.0 Hz, pz H<sup>4</sup>), 2.94 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, -CH<sub>2</sub> H<sup>7</sup>), 2.77 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, -CH<sub>2</sub> H<sup>6</sup>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  = 146.0 (pz C<sup>3</sup>), 134.3 (pz C<sup>5</sup>), 103.8 (pz C<sup>4</sup>), 41.3 (-CH<sub>2</sub> C<sup>7</sup>), 30.2 (-CH<sub>2</sub> C<sup>6</sup>) ppm.

8.4.19 Synthese von 3-(2-(*N*-Boc)aminoethyl)-1*H*-*N*-Boc-pyrazol<sup>[248]</sup>



3-(2-Aminoethyl)-1*H*-Pyrazol (800 mg, 7.20 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in Methanol (25 mL) gelöst und tropfenweise mit Triethylamin (1.67 g, 16.6 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 30 min gerührt und anschließend wurde Boc<sub>2</sub>O (3.62 g, 16.6 mmol) portionsweise zugegeben. Die blassgelbe Lösung wurde für 7 d bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der dunkelgelbe Rückstand wurde in Essigsäureethylester (20 mL) aufgenommen. Die org. Phase wurde mit 2 M NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (3 x 10 mL) gewaschen und anschließend wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und als Rohprodukt wurde ein dunkelgelbes, zähes Öl (2.08 g) erhalten. Das zweifach geschützte Produkt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Essigsäureethylester / Cyclohexan 7:3, R<sub>f</sub> = 0.39) gereinigt. Das einfach geschützte Produkt wurde mit Methanol vom Kieselgel eluiert.

Das zweifach geschützte Produkt wurde als ein gelbes Öl erhalten, das langsam auskristallisierte.

Ausbeute: 690 mg (2.22 mmol, 31 %).

Das einfach geschützte Produkt wurde als orangegelbes Öl erhalten, das langsam auskristallisierte.

Ausbeute: 633 mg (2.32 mmol, 42 %).

**Zweifach geschütztes Produkt:**

Elementaranalyse:

<b>C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub></b>	<b>C (%)</b>	<b>H (%)</b>	<b>N (%)</b>
<i>theoretisch</i>	57.9	8.1	13.5
<i>experimentell</i>	57.6	7.7	13.6



**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3221 (NH), 2951, 2913 (C-H), 1699, 1655 (C=O), 1507 (C=N, pz), 1351 (C=C), 1234 (C-N)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  = 7.97 (d, 1H,  $^3J$  = 2.7 Hz, pz H<sup>5</sup>), 6.23 (d, 1H,  $^3J$  = 2.8 Hz, pz H<sup>4</sup>), 4.92 (t, 1H, -NH), 3.44 (dd, 2H,  $^3J$  = 6.5 Hz, -CH<sub>2</sub> H<sup>7</sup>), 2.88 (t, 2H,  $^3J$  = 6.7 Hz, -CH<sub>2</sub> H<sup>6</sup>), 1.63 (s, 9H, Boc H<sup>18</sup>), 1.43 (s, 9H, Boc H<sup>13</sup>) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  = 155.9 (Boc C<sup>14</sup>), 149.4 (Boc C<sup>9</sup>), 146.6 (pz C<sup>3</sup>), 134.3 (pz C<sup>5</sup>), 104.4 (pz C<sup>4</sup>), 83.6 (Boc C<sup>17</sup>), 81.6 (Boc C<sup>12</sup>), 40.2 (-CH<sub>2</sub>, C<sup>7</sup>), 28.5 (Boc C<sup>18</sup>), 27.9 (Boc C<sup>13</sup>) 27.7 (-CH<sub>2</sub>, C<sup>6</sup>) ppm.

**Einfach geschütztes Produkt:**

Elementaranalyse:

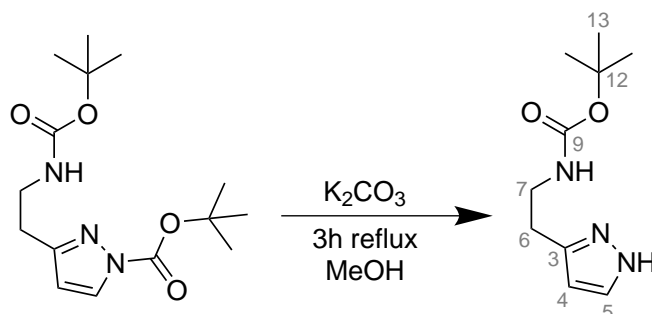
$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$	C (%)	H (%)	N (%)
<i>theoretisch</i>	56.9	8.1	19.9
<i>experimentell</i>	56.7	8.1	19.9

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3235 (NH), 2977, 2920 (C-H), 1694 (C=O), 1518 (C=N, pz), 1362 (C=C), 1254 (C-N)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  = 7.50 (d, 1H,  $^3J$  = 2.0 Hz, pz H<sup>5</sup>), 6.12 (d, 1H,  $^3J$  = 2.0 Hz, pz H<sup>4</sup>), 4.94 (t, 1H, -NH), 3.41 (dd, 2H,  $^3J$  = 6.5 Hz, -CH<sub>2</sub> H<sup>7</sup>), 2.87 (t, 2H,  $^3J$  = 6.8 Hz, -CH<sub>2</sub> H<sup>6</sup>), 1.42 (s, 9H, Boc H<sup>13</sup>) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  = 156.2 (Boc C<sup>9</sup>), 146.1 (pz C<sup>3</sup>), 133.7 (pz C<sup>5</sup>), 104.2 (pz C<sup>4</sup>), 81.5 (Boc C<sup>12</sup>), 40.2 (-CH<sub>2</sub>, C<sup>7</sup>), 28.5 (Boc C<sup>13</sup>), 27.7 (-CH<sub>2</sub>, C<sup>6</sup>) ppm.

8.4.20 Synthese von 3-(2-(*N*-Boc)aminoethyl)-1*H*-pyrazol (B)<sup>[248]</sup>



3-(2-(*N*-Boc)aminoethyl)-1*H*-*N*-Boc-pyrazol (679 mg, 2.18 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in Methanol (30 mL) gelöst und unter Rühren mit  $K_2CO_3$  (30.1 mg, 0.218 mmol) versetzt. Nach vollständiger Zugabe wurde die blassgelbe Lösung für 3 h zum Rückfluss erhitzt.

Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der gelbe Rückstand wurde in Essigsäureethylester (20 mL) aufgenommen. Die org. Phase wurde mit 2 M  $NH_4Cl$ -Lösung (3 x 15 mL) gewaschen und anschließend wurde über  $MgSO_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt.

Als Produkt wurde ein zähes orangefarbenes Öl erhalten, das langsam auskristallisierte.

Ausbeute: 360 mg (1.71 mmol, 79 %).

Elementaranalyse:

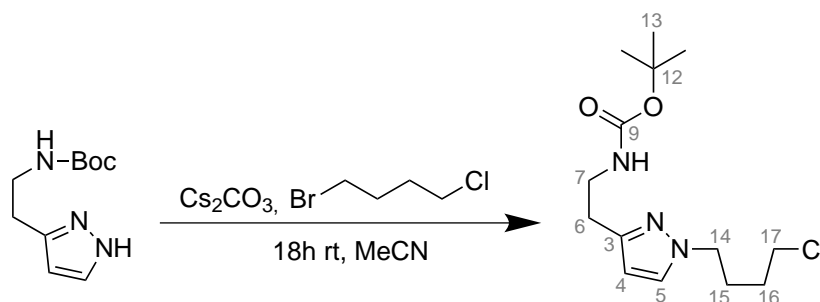
$C_{10}H_{17}N_3O_2$	C (%)	H (%)	N (%)
<i>theoretisch</i>	56.9	8.1	19.9
<i>experimentell</i>	56.7	8.0	19.9

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3235 (NH), 2977, 2920 (C-H), 1694 (C=O), 1518 (C=N, pz), 1362 (C=C), 1254 (C-N)  $cm^{-1}$ .

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  = 7.50 (d, 1H,  $^3J$  = 2.0 Hz, pz H<sup>5</sup>), 6.12 (d, 1H,  $^3J$  = 2.0 Hz, pz H<sup>4</sup>), 4.94 (t, 1H, -NH), 3.41 (dd, 2H,  $^3J$  = 6.5 Hz, -CH<sub>2</sub> H<sup>7</sup>), 2.87 (t, 2H,  $^3J$  = 6.8 Hz, -CH<sub>2</sub> H<sup>6</sup>), 1.42 (s, 9H, Boc H<sup>13</sup>) ppm.

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K):  $\delta$  = 156.2 (Boc C<sup>9</sup>), 146.1 (pz C<sup>3</sup>), 133.7 (pz C<sup>5</sup>), 104.2 (pz C<sup>4</sup>), 81.5 (Boc C<sup>12</sup>), 40.2 (-CH<sub>2</sub>, C<sup>7</sup>), 28.5 (Boc C<sup>13</sup>), 27.7 (-CH<sub>2</sub>, C<sup>6</sup>) ppm.

8.4.21 Synthese von (1-Chlorbutyl-3-pyrazolyl)-*N*-Boc-aminoethan



3-(2-(*N*-Boc)aminoethyl)-1*H*-pyrazol (290 mg, 1.37 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in Acetonitril (15 mL) gelöst und portionsweise mit Cäsiumcarbonat (492 mg, 1.51 mmol) versetzt. Nach vollständiger Zugabe wurde das Gemisch für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 1-Brom-4-chlorbutan (235 mg, 1.38 mmol) langsam zugetropft und das trübe Reaktionsgemisch wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Der farblose Niederschlag wurde abfiltriert und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in dest. H<sub>2</sub>O (20 mL) aufgenommen und Dichlormethan (50 mL) wurde zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässr. Phase wurde mit Dichlormethan (2 x 15 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt.

Als Produkt wurde ein dunkelgelbes, zähes Öl erhalten.

Ausbeute: 272 mg (0.903 mmol, 66 %).

Elementaranalyse:

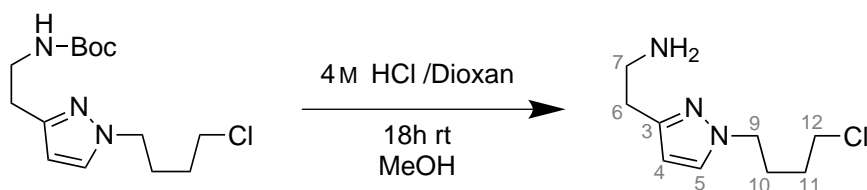
<b>C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub></b>	<b>C (%)</b>	<b>H (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>Cl (%)</b>
<i>theoretisch</i>	55.7	8.0	13.9	11.8
<i>experimentell</i>	55.7	7.8	13.7	11.3

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3351 (NH), 2975, 2832 (C-H), 1699 (C=O), 1510, 1391, 1364 (C=C), 1166 (C-N), 758 (C-Cl) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  = 7.28 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.2 Hz, pz H<sup>5</sup>), 6.05 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.2 Hz, pz H<sup>4</sup>), 4.90 (s, 1H, -NH), 4.09 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, -NCH<sub>2</sub> H<sup>14</sup>), 3.52 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, -CH<sub>2</sub>Cl H<sup>17</sup>), 3.40 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, -CH<sub>2</sub> H<sup>7</sup>), 2.79 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, -CH<sub>2</sub> H<sup>6</sup>), 2.04 - 1.96 (m, 2H, -CH<sub>2</sub> H<sup>15</sup>), 1.78 - 1.71 (m, 2H, -CH<sub>2</sub> H<sup>18</sup>), 1.43 (s, 9H, Boc H<sup>13</sup>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  = 156.0 (Boc C<sup>9</sup>), 150.4 (pz C<sup>3</sup>), 130.0 (pz C<sup>5</sup>), 104.6 (pz C<sup>4</sup>), 79.2 (Boc C<sup>12</sup>), 51.3 (-NCH<sub>2</sub> C<sup>14</sup>), 44.5 (-CH<sub>2</sub>Cl C<sup>17</sup>), 40.3 (-CH C<sup>7</sup>), 29.7 (-CH<sub>2</sub> C<sup>16</sup>), 28.8 (-CH<sub>2</sub> C<sup>6</sup>), 28.6 (Boc C<sup>13</sup>), 27.9 (-CH<sub>2</sub> C<sup>15</sup>) ppm.

### 8.4.22 Synthese von 2-(1-(4-Chlorbutyl)-1H-pyrazol-3-yl)ethylamin-Hydrochlorid



(1-Chlorbutyl-3-pyrazolyl)-*N*-Boc-aminoethan (250 mg, 0.830 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in Methanol (5 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Die gelbe Lösung wurde tropfenweise mit 4 M Salzsäure in Dioxan (3 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf Raumtemperatur aufgewärmt und anschließend für 18 h gerührt.

Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der gelbe Rückstand wurde mehrmals mit Methanol (5 x 3 mL) gewaschen und i. Vak. vollständig getrocknet.

Als Produkt wurde ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 152 mg (0.641 mmol, 77 %).

Elementaranalyse ( $\cdot$  HCl):

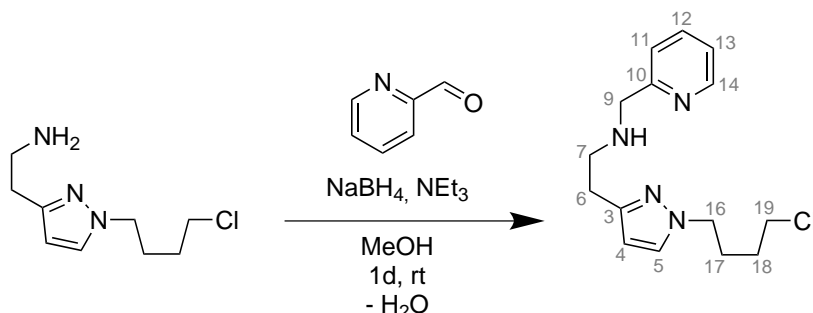
$C_9H_{17}Cl_2N_3$	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
<i>theoretisch</i>	45.4	7.2	17.6	29.8
<i>experimentell</i>	44.2	6.4	17.3	30.3

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3378 (NH<sub>2</sub>), 2941, 2864 (C-H), 2629, 2571 (NH<sup>+</sup>), 1519, 1437 (C=C), 1198 (C-N), 810 (C-Cl) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 300 K):  $\delta$  = 7.90 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.2 Hz, pz H<sup>5</sup>), 6.45 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.2 Hz, pz H<sup>4</sup>), 4.31 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, -NCH<sub>2</sub> H<sup>9</sup>), 3.59 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, -CH<sub>2</sub>Cl H<sup>12</sup>), 3.29 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, -CH<sub>2</sub> H<sup>7</sup>), 3.10 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, -CH<sub>2</sub> H<sup>6</sup>), 2.12 - 1.98 (m, 2H, -CH<sub>2</sub> H<sup>10</sup>), 1.84 - 1.70 (m, 2H, -CH<sub>2</sub> H<sup>11</sup>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 300 K):  $\delta$  = 148.0 (pz C<sup>3</sup>), 135.1 (pz C<sup>5</sup>), 107.1 (pz C<sup>4</sup>), 52.3 (-NCH<sub>2</sub> C<sup>9</sup>), 45.0 (-CH<sub>2</sub>Cl C<sup>12</sup>), 39.7 (-CH C<sup>7</sup>), 30.5 (-CH<sub>2</sub> C<sup>11</sup>), 28.4 (-CH<sub>2</sub> C<sup>6</sup>), 25.8 (-CH<sub>2</sub> C<sup>10</sup>) ppm.

8.4.23 Synthese von 2-(1-(4-Chlorbutyl)-1H-pyrazol-3-yl)-N-(2-pyridylmethyl)ethylamin



2-(1-(4-Chlorbutyl)-1H-pyrazol-3-yl)ethylamin-Hydrochlorid (173 mg, 0.726 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in Methanol (15 mL) und Triethylamin (80.3 mg, 0.726 mmol) gelöst. Zu der gelben Lösung wurde tropfenweise Pyridin-2-carboxaldehyd (90.1 mg, 0.726 mmol) gegeben. Nach Rühren für 3 h bei Raumtemperatur wurde Natriumborhydrid (38 mg, 0.726 mmol) in kleinen Portionen zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch für 1 d gerührt.

Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionslösung mit konz. Salzsäure auf einen pH-Wert von 4 eingestellt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand wurde in dest. H<sub>2</sub>O (15 mL) aufgenommen. Die wässr. Phase wurde mit Dichlormethan (2 x 10 mL) gewaschen und anschließend mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> alkalisch (pH = 10) gemacht. Die wässr. Phase wurde mit Dichlormethan (3 x 15 mL) extrahiert und die org. Phase über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde als Rohprodukt ein dunkelgelbes Öl erhalten, das säulenchromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan / Methanol 95:5, R<sub>f</sub> = 0.23) gereinigt wurde.

Als Produkt wurde ein dunkelgelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 141 mg (0.482 mmol, 66 %).

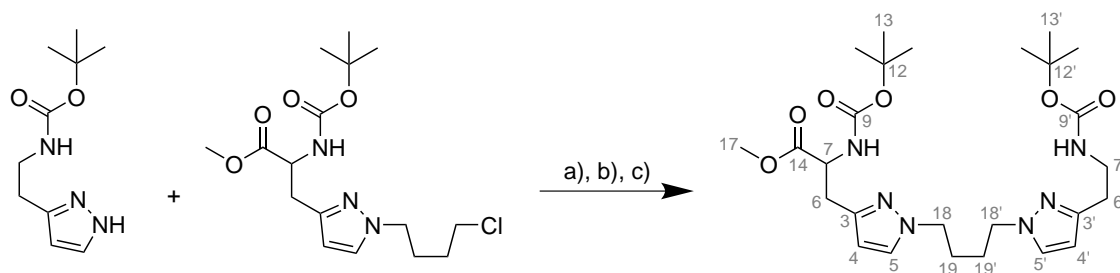
Elementaranalyse:

<b>C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub></b>	<b>C (%)</b>	<b>H (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>Cl (%)</b>
<i>theoretisch</i>	61.5	7.2	19.1	12.1
<i>experimentell</i>	61.8	7.6	18.9	11.7

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  = 8.47 (dd, 2H,  $^3J$  = 7.4 Hz, py H<sup>14</sup>/H<sup>14'</sup>), 7.58 (td, 2H,  $^3J$  = 7.7 Hz, py H<sup>12</sup>/H<sup>12'</sup>), 7.46 (d, 2H,  $^3J$  = 7.8 Hz, py H<sup>11</sup>/H<sup>11'</sup>), 7.21 (d, 1H,  $^3J$  = 2.2 Hz, pz H<sup>5</sup>), 7.09 (td, 2H,  $^3J$  = 7.4 Hz, py H<sup>13</sup>/H<sup>13'</sup>), 5.93 (d, 1H,  $^3J$  = 2.2 Hz, pz H<sup>4</sup>), 4.03 (t, 2H,  $^3J$  = 7.0 Hz, -NCH<sub>2</sub> H<sup>16</sup>), 3.86 (s, 4H, pyCH<sub>2</sub> H<sup>9/9'</sup>), 3.47 (t, 2H,  $^3J$  = 6.5 Hz, -CH<sub>2</sub>Cl H<sup>19</sup>), 2.87 (s, 2H, -CH<sub>2</sub> H<sup>6</sup>/H<sup>7</sup>), 1.98 - 1.90 (m, 2H, -CH<sub>2</sub> H<sup>17</sup>), 1.73 - 1.66 (m, 2H, -CH<sub>2</sub> H<sup>18</sup>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  = 149.4 (py C<sup>10</sup>), 149.1 (pz C<sup>3</sup>), 148.7 (py C<sup>14</sup>), 136.8 (py C<sup>12</sup>), 129.9 (pz C<sup>5</sup>), 122.6 (py C<sup>11</sup>), 120.6 (py C<sup>13</sup>), 104.6 (pz C<sup>4</sup>), 54.4 (-CH<sub>2</sub> C<sup>11</sup>), 51.3 (-NCH<sub>2</sub> C<sup>16</sup>), 48.9 (-CH<sub>2</sub> C<sup>7</sup>), 44.5 (-CH<sub>2</sub>Cl C<sup>19</sup>), 29.7 (-CH<sub>2</sub> C<sup>6</sup>), 28.0 (-CH<sub>2</sub> C<sup>18</sup>), 27.8 (-CH<sub>2</sub> C<sup>17</sup>) ppm.

**8.4.24 Synthese von 2-((Boc)amino)-3-(1-(4-(3-(2-((Boc)amino)ethyl)-1H-pyrazolyl)-butyl)-1H-pyrazolyl)propansäuremethylester (Boc-MMO1)**



Synthesevariante a)

3-(2-(*N*-Boc)aminoethyl)-1*H*-pyrazol (129 mg, 0.611 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in Acetonitril (15 mL) gelöst und portionsweise mit Cäsiumcarbonat (199 mg, 0.611 mmol) versetzt. Die gelbe, trübe Lösung wurde für 30 min gerührt und anschließend wurde Kaliumiodid (27.8 mg, 0.167 mmol) zugegeben. Eine Lösung von  $\beta$ -(1-Chlorbutyl-3-pyrazolyl)-Boc-L-alaninmethylester (202 mg, 0.561 mmol) in Acetonitril (5 mL) wurde über 20 min langsam zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde für 18 h zum Rückfluss erhitzt.

Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der braune Rückstand in dest. H<sub>2</sub>O (30 mL) sowie Dichlormethan (30 mL) aufgenommen. Die wässr. Phase wurde mit Dichlormethan (2 x 15 mL) extrahiert und die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde als Rohprodukt ein zähes, braunes Öl erhalten, das zweimal säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt wurde (Dichlormethan / Methanol, 95:5;  $R_f$  = 0.31; Dichlormethan / Methanol, 97:3;  $R_f$  = 0.29).

Als Produkt wurde ein farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 33 mg.

Synthesevariante b)

3-(2-(*N*-Boc)aminoethyl)-1*H*-pyrazol (125 mg, 0.592 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in Acetonitril (15 mL) gelöst und portionsweise mit Cäsiumcarbonat (193 mg, 0.592 mmol) versetzt. Die gelbe, trübe Lösung wurde für 30 min gerührt und anschließend wurde Natriumiodid (24.3 mg, 0.162 mmol) zugegeben. Eine Lösung von  $\beta$ -(1-Chlorbutyl-3-pyrazolyl)-Boc-L-alanin-

methylester (196 mg, 0.548 mmol) in Acetonitril (5 mL) wurde über 20 min langsam zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde für 18 h zum Rückfluss erhitzt.

Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der braune Rückstand in dest. H<sub>2</sub>O (30 mL) sowie Dichlormethan (30 mL) aufgenommen. Die wässr. Phase wurde mit Dichlormethan (2 x 15 mL) extrahiert und die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde als Rohprodukt ein zähes, braunes Öl erhalten, das zweimal säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt wurde (Dichlormethan / Methanol, 95:5; R<sub>f</sub> = 0.31; Dichlormethan / Methanol, 97:3; R<sub>f</sub> = 0.29).

Als Produkt wurde ein farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 19 mg.

#### Synthesevariante c)

3-(2-(*N*-Boc)aminoethyl)-1*H*-pyrazol (1.00 g, 4.73 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in Acetonitril (20 mL) gelöst und portionsweise mit Cäsiumcarbonat (2.31 g, 7.10 mmol) versetzt. Die gelbe, trübe Lösung wurde für 30 min bei 30 °C gerührt und anschließend wurde Tetrabutylammoniumiodid (192 mg, 0.520 mmol) zugegeben. Eine Lösung von  $\beta$ -(1-Chlorbutyl-3-pyrazolyl)-Boc-L-alanin-methylester (1.87 g, 5.20 mmol) in Acetonitril (25 mL) wurde über 30 min langsam zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde für 18 h zum Rückfluss erhitzt.

Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der braune Rückstand in dest. H<sub>2</sub>O (50 mL) sowie Dichlormethan (30 mL) aufgenommen. Die wässr. Phase wurde mit Dichlormethan (2 x 15 mL) extrahiert und die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde als Rohprodukt ein zähes, dunkelgelbes Öl erhalten, das mehrfach säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt wurde (Essigsäureethylester / Methanol, 70:1 oder Dichlormethan / Methanol, 95:5; R<sub>f</sub> = 0.29)

Als Produkt wurde ein farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 1.24 g (2.32 mmol, 49 %).



Elementaranalyse:

$C_{26}H_{42}N_6O_6$	C (%)	H (%)	N (%)
<i>theoretisch</i>	58.4	7.9	15.7
<i>experimentell</i>	58.2	7.8	15.5

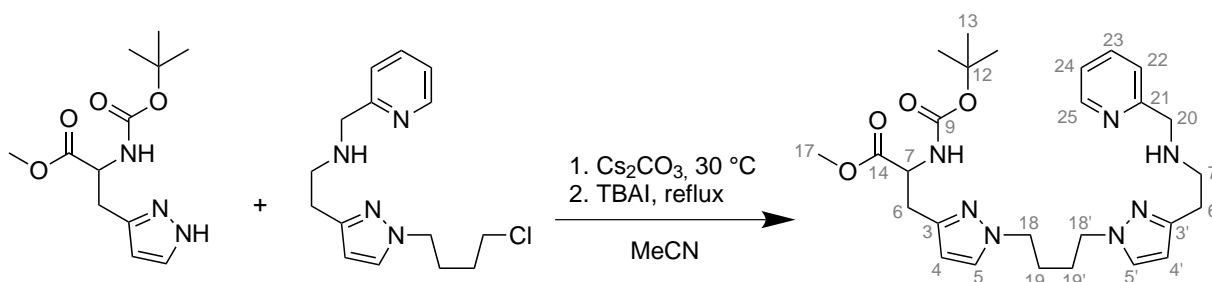
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3343 (NH), 2975, 2933 (C-H), 1745, 1698 (C=O), 1513 (C=N, pz), 1364 (C=C), 1245, 1164 (C-N), 758 (C=C)  $cm^{-1}$ .

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CD_2Cl_2$ , 300 K):  $\delta$  = 7.30 (d, 1H,  $^3J$  = 2.2 Hz, pz H<sup>5'</sup>), 7.27 (d, 1H,  $^3J$  = 2.2 Hz, pz H<sup>5</sup>), 6.03 (d, 1H,  $^3J$  = 2.2 Hz, pz H<sup>4'</sup>), 5.99 (d, 1H,  $^3J$  = 2.2 Hz, pz H<sup>4</sup>), 5.49 (d, 1H, -NH), 4.97 (s, 1H, -NH), 4.48 (m, 1H, -CH H<sup>7</sup>), 4.03 (m, 4H, -CH<sub>2</sub> H<sup>18</sup>/H<sup>18'</sup>), 3.66 (s, 3H, -COOCH<sub>3</sub> H<sup>17</sup>), 3.35 (m, 2H, -CH<sub>2</sub> H<sup>7'</sup>), 3.04 (dd, 2H,  $^3J$  = 5.8 Hz, -CH<sub>2</sub> H<sup>6</sup>), 2.74 (t, 2H,  $^3J$  = 6.7 Hz, -CH<sub>2</sub> H<sup>6'</sup>), 1.77 (m, 4H, -CH<sub>2</sub> H<sup>19</sup>/H<sup>19'</sup>), 1.41 (s, 18H, Boc H<sup>13</sup>/H<sup>13'</sup>) ppm.

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CD_2Cl_2$ , 300 K):  $\delta$  = 172.9 (-COOMe C<sup>14</sup>), 156.2 (Boc C<sup>9</sup>), 155.8 (Boc C<sup>9'</sup>), 150.6 (pz C<sup>3'</sup>), 148.0 (pz C<sup>3</sup>), 130.5 (pz C<sup>5</sup>), 130.3 (pz C<sup>5'</sup>), 105.4 (pz C<sup>4</sup>), 104.7 (pz C<sup>4'</sup>), 79.9 (Boc C<sup>12</sup>/C<sup>12'</sup>), 53.6 (-CH C<sup>7</sup>), 52.3 (-COOMe C<sup>17</sup>), 51.7 (-NCH<sub>2</sub> C<sup>18'</sup>), 51.6 (-NCH<sub>2</sub> C<sup>18</sup>), 41.9 (-CH<sub>2</sub> C<sup>7</sup>), 31.1 (-CH<sub>2</sub> C<sup>6</sup>), 29.6 (-CH<sub>2</sub> C<sup>6'</sup>), 28.4 (Boc C<sup>13</sup>/C<sup>13'</sup>), 27.9 (-CH<sub>2</sub> C<sup>19</sup>/C<sup>19'</sup>) ppm.

Da die Synthesevariante c) die beste Umsetzung hinsichtlich der Verbrückung beider Edukte und weniger Nebenprodukte zeigte, wurden weitere Synthesen zur Verbrückung nach dieser Vorschrift durchgeführt.

8.4.25 Synthese von 2-((Boc)amino)-3-(1-(4-(3-(2-((pyridylmethyl)amino)ethyl)-1H-pyrazolyl)-butyl)-1H-pyrazolyl)propansäuremethylester (Boc-MMO2)



$\beta$ -(1H-3-Pyrazolyl)-Boc-L-alanin-methylester (87 mg, 0.323 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in Acetonitril (15 mL) gelöst und portionsweise mit Cäsiumcarbonat (158 mg, 0.486 mmol) versetzt. Die gelbe, trübe Lösung wurde für 30 min bei 30 °C gerührt und anschließend wurde Tetrabutylammoniumiodid (14 mg, 0.036 mmol) zugegeben. Eine Lösung von 2-(1-(4-Chlorbutyl)-1H-pyrazol-3-yl)-N-(2-pyridylmethyl)ethanamin (104 mg, 0.355 mmol) in Acetonitril (20 mL) wurde über 30 min langsam zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde für 18 h zum Rückfluss erhitzt.

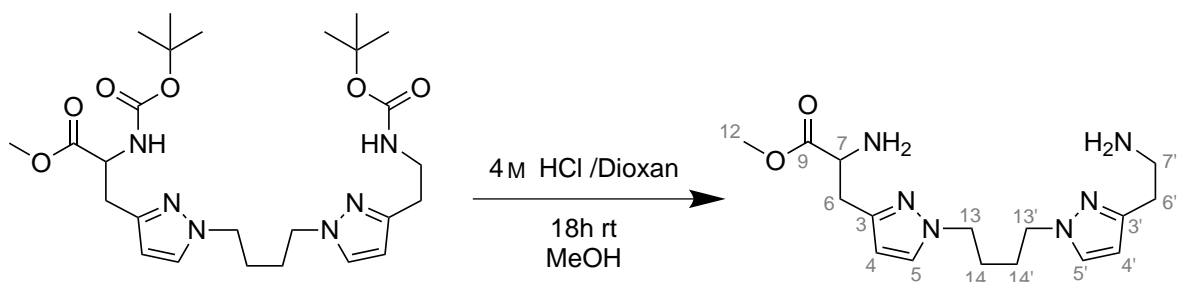
Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der braune Rückstand in dest. H<sub>2</sub>O (20 mL) sowie Dichlormethan (15 mL) aufgenommen. Die wässr. Phase wurde mit Dichlormethan (2 x 10 mL) extrahiert und die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde als Rohprodukt ein zähes, dunkelgelbes Öl erhalten, das säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt wurde (Dichlormethan / Methanol, 95:5; R<sub>f</sub> = 0.18)

Als Produkt wurde ein dunkelgelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 20 mg (Rohprodukt).

Die erhaltenen NMR-Spektren des Rohproduktes konnten aufgrund vieler Nebenprodukte und Verunreinigungen nicht eindeutig ausgewertet werden, sodass eine Angabe der Zuordnung der Signale nicht möglich ist.

8.4.26 Synthese von 2-(Amino)-3-(1-(4-(3-(2-(amino)ethyl)-1H-pyrazolyl)-butyl)-1H-pyrazolyl)propansäuremethylester<sup>[262]</sup> (MMO1)



2-((Boc)amino)-3-(1-(4-(3-(2-((Boc)amino)ethyl)-1H-pyrazolyl)-butyl)-1H-pyrazolyl)-propan-säuremethylester (218 mg, 0.408 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in Methanol (5 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Die gelbe Lösung wurde tropfenweise mit 4 M Salzsäure in Dioxan (5 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf Raumtemperatur aufgewärmt und anschließend für 18 h gerührt.

Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der gelbe Rückstand wurde mehrmals mit Methanol (5 x 5 mL) gewaschen und i. Vak. vollständig getrocknet.

Als Produkt wurde ein blassgelber, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 161 mg (0.396 mmol, 97 %).

Elementaranalyse ( $\cdot 2 \text{ HCl}$ ):

$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2$	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
<i>theoretisch</i>	47.2	6.9	20.6	17.4
<i>experimentell</i>	47.3	7.2	20.9	17.1

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3371$  ( $\text{NH}_2$ ), 3117 (NH), 2941, 2853 (C-H), 2615, 2475 ( $\text{NH}_2^+$ ), 1746 (C=O), 1516, 1436 (C=N, pz), 1364 (C=C), 1240, 1205, 1120 (C-N)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 K):  $\delta = 7.87$  (d, 1H,  $^3J = 2.4$  Hz, pz  $\text{H}^5$ ), 7.67 (d, 1H,  $^3J = 2.3$  Hz, pz  $\text{H}^5$ ), 6.43 (d, 1H,  $^3J = 2.4$  Hz, pz  $\text{H}^4$ ), 6.24 (d, 1H,  $^3J = 2.3$  Hz, pz  $\text{H}^4$ ), 4.40 (t, 1H,  $^3J = 6.0$  Hz, -CH  $\text{H}^7$ ), 4.27 (m, 2H, - $\text{CH}_2$   $\text{H}^{13}$ ), 4.19 (m, 2H, - $\text{CH}_2$   $\text{H}^{13'}$ ), 3.80 (s, 3H, - $\text{COOCH}_3$   $\text{H}^{12}$ ), 3.28 (m, 4H, - $\text{CH}_2$   $\text{H}^6/\text{H}^7$ ), 3.08 (t, 2H,  $^3J = 7.4$  Hz, - $\text{CH}_2$   $\text{H}^6$ ), 1.86 (m, 4H, - $\text{CH}_2$   $\text{H}^{14}/\text{H}^{14'}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 K):  $\delta = 170.0$  (-COOMe  $\text{C}^9$ ), 147.7 (pz  $\text{C}^{3'}$ ), 146.5 (pz  $\text{C}^3$ ), 135.8 (pz  $\text{C}^{5'}$ ), 133.8 (pz  $\text{C}^5$ ), 107.5 (pz  $\text{C}^4$ ), 107.0 (pz  $\text{C}^{4'}$ ), 53.8 (-CH  $\text{C}^7$ ), 53.6 (-COOMe  $\text{C}^{12}$ ), 52.4 (-NCH $_2$   $\text{C}^{13'}$ ), 52.1 (-NCH $_2$   $\text{C}^{13}$ ), 39.5 (-CH $_2$   $\text{C}^{7'}$ ), 29.1 (-CH $_2$   $\text{C}^6$ ), 28.0 (-CH $_2$   $\text{C}^{14}$ ), 27.9 (-CH $_2$   $\text{C}^{14'}$ ), 25.6 (-CH $_2$   $\text{C}^6$ ) ppm.

Zum Entfernen des Hydrochlorids wurde das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan / Methanol, 90:10, Methanol 100 %)

Als Produkt wurde ein farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 100 mg (0.299 mmol, 76 %).

Elementaranalyse:

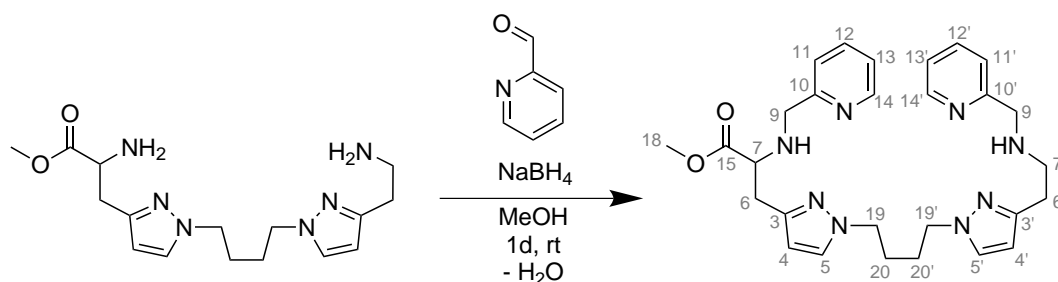
$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2$	C (%)	H (%)	N (%)
<i>theoretisch</i>	57.5	7.8	25.1
<i>experimentell</i>	57.7	8.2	24.8

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3346, 3220$  ( $\text{NH}_2$ ), 2941, 2869 (C-H), 1745 (C=O), 1518, 1440 (C=N, pz), 1374 (C=C), 1239, 1218, 1055 (C-N), 767 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 K):  $\delta = 7.57$  (d, 1H,  $^3J = 2.3$  Hz, pz  $\text{H}^{5'}$ ), 7.55 (d, 1H,  $^3J = 2.3$  Hz, pz  $\text{H}^5$ ), 6.18 (d, 1H,  $^3J = 2.4$  Hz, pz  $\text{H}^{4'}$ ), 6.14 (d, 1H,  $^3J = 2.3$  Hz, pz  $\text{H}^4$ ), 4.20 (t, 1H,  $^3J = 6.0$  Hz, -CH  $\text{H}^7$ ), 4.11 (m, 4H, -CH $_2$   $\text{H}^{13}/\text{H}^{13'}$ ), 3.76 (s, 3H, -COOCH $_3$   $\text{H}^{12}$ ), 3.22 (t, 2H,  $^3J = 7.1$  Hz, -CH $_2$   $\text{H}^7$ ), 3.18 (m, 2H,  $\text{H}^6$ ), 2.96 (t, 2H,  $^3J = 7.3$  Hz, -CH $_2$   $\text{H}^6$ ), 1.79 (m, 4H, -CH $_2$   $\text{H}^{14}/\text{H}^{14'}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 K):  $\delta = 171.7$  (-COOMe  $\text{C}^9$ ), 149.2 (pz  $\text{C}^{3'}$ ), 147.5 (pz  $\text{C}^3$ ), 132.5 (pz  $\text{C}^{5'}$ ), 132.4 (pz  $\text{C}^5$ ), 106.2 (pz  $\text{C}^4$ ), 105.6 (pz  $\text{C}^{4'}$ ), 54.2 (-CH  $\text{C}^7$ ), 53.4 (-COOMe  $\text{C}^{12}$ ), 52.2 (-NCH $_2$   $\text{C}^{13'}$ ), 52.2 (-NCH $_2$   $\text{C}^{13}$ ), 40.4 (-CH $_2$   $\text{C}^7$ ), 30.6 (-CH $_2$   $\text{C}^6$ ), 28.5 (-CH $_2$   $\text{C}^{14}/\text{C}^{14'}$ ), 26.9 (-CH $_2$   $\text{C}^6$ ) ppm.

8.4.27 Synthese von 2-((Pyridylmethyl)amino)-3-(1-(4-(3-(2-((pyridylmethyl)amino)ethyl)-1H-pyrazol-1-yl)butyl)-1H-pyrazol-3-yl)propansäuremethylester (MMO3)



2-(Amino)-3-(1-(4-(3-(2-(amino)ethyl)-1H-pyrazolyl)-butyl)-1H-pyrazolyl)propansäuremethylester-Dihydrochlorid (**MMO1**) (148 mg, 0.363 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in Methanol (10 mL) gelöst und mit  $\text{NEt}_3$  (73.6 mg, 0.727 mmol) versetzt. Zu der gelben Lösung wurde tropfenweise Pyridin-2-carboxaldehyd (81.6 mg, 0.762 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die dunkelgelbe Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und portionsweise mit  $\text{NaBH}_4$  (28.8 mg, 0.762 mmol) versetzt. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch für 1 d bei Raumtemperatur gerührt.

Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand wurde in Dichlormethan (10 mL) aufgenommen. Die org. Phase wurde mit 2 M  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (2 x 15 mL) und  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 10 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan / Methanol 95:5, Methanol 100 %) gereinigt.

Als Produkt wurde ein dunkelgelbes Öl erhalten.

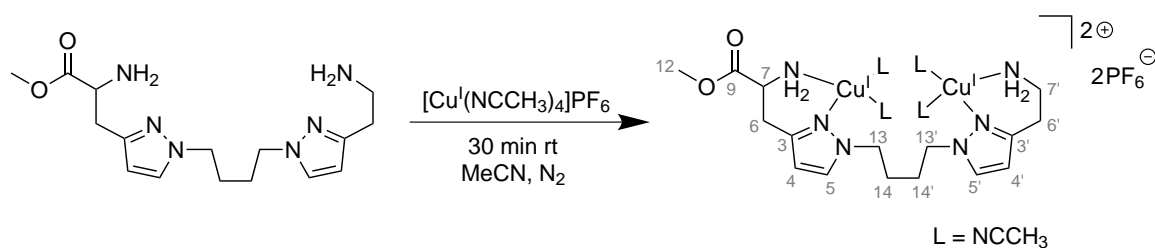
Ausbeute: 72 mg (0.139 mmol, 39 %).

**MS** (MALDI, CICA, Aceton):  $m/z = 517$  [M + H]

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta = 8.48$  (d, 2H,  $^3J = 4.6$  Hz, py  $\text{H}^{14}/\text{H}^{14'}$ ), 7.60 (td, 2H,  $^3J = 7.7$  Hz, py  $\text{H}^{12}/\text{H}^{12'}$ ), 7.40 - 7.36 (m, 2H, py  $\text{H}^{11}/\text{H}^{11'}$ ), 7.27 (d, 1H,  $^3J = 2.4$  Hz, pz  $\text{H}^5$ ), 7.25 (d, 1H,  $^3J = 2.3$  Hz, pz  $\text{H}^5$ ), 7.14 - 7.10 (m, 2H, py  $\text{H}^{13}/\text{H}^{13'}$ ), 4.09 - 4.00 (m, 4H,  $-\text{CH}_2 \text{H}^{19}/\text{H}^{19'}$ ), 3.70 (s, 2H,  $\text{H}^9$ ), 3.67 (s, 3H,  $-\text{COOCH}_3 \text{H}^{18}$ ), 3.64 (s, 2H,  $\text{H}^9$ ), 3.56 (m, 1H,  $-\text{CH} \text{H}^7$ ), 3.21 - 3.18 (m, 4H,  $-\text{CH}_2 \text{H}^6, \text{H}^7$ ), 3.06 - 3.02 (m, 2H,  $-\text{CH}_2 \text{H}^6$ ), 1.80 (m, 4H,  $-\text{CH}_2 \text{H}^{20}/\text{H}^{20'}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta = 174.6$  ( $-\text{COOMe} \text{C}^{15}$ ), 158.4 (py  $\text{C}^{10'}$ ), 158.2 (py  $\text{C}^{10}$ ), 149.4 (py  $\text{C}^{14}$ ), 149.3 (py  $\text{C}^{14'}$ ), 148.2 (pz  $\text{C}^3$ ), 148.1 (pz  $\text{C}^3$ ), 139.5 (py  $\text{C}^{12}/\text{C}^{12'}$ ), 130.0 (pz  $\text{C}^5$ ), 127.2 (pz  $\text{C}^5$ ), 122.5 (py  $\text{C}^{11}$ ), 122.1 (py  $\text{C}^{11'}$ ), 120.6 (py  $\text{C}^{11}/\text{C}^{11'}$ ), 105.7 (pz  $\text{C}^4$ ), 105.0 (pz  $\text{C}^4$ ), 56.9 ( $-\text{CH} \text{C}^7$ ), 54.3 ( $-\text{COOMe} \text{C}^{18}$ ), 53.2 ( $-\text{NCH}_2 \text{C}^{19}$ ), 51.5 ( $-\text{NCH}_2 \text{C}^{19}$ ), 51.2 ( $-\text{CH}_2 \text{C}^9$ ), 50.4 ( $-\text{CH}_2 \text{C}^9$ ), 41.6 ( $-\text{CH}_2 \text{C}^7$ ), 33.2 ( $-\text{CH}_2 \text{C}^6$ ), 29.4 ( $-\text{CH}_2 \text{C}^{20}$ ), 28.7 ( $-\text{CH}_2 \text{C}^{20'}$ ), 26.4 ( $-\text{CH}_2 \text{C}^6$ ) ppm.

8.4.28 Synthese von  $[\text{Cu}^{\text{I}}_2\text{MMO1}(\text{NCCH}_3)_4]\text{PF}_6$

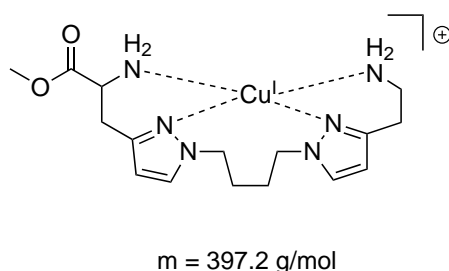


Zu einer Lösung von 2-(Amino)-3-(1-(4-(3-(2-(amino)ethyl)-1*H*-pyrazolyl)-butyl)-1*H*-pyrazolyl)propansäuremethylester (**MMO1**) (150 mg, 449  $\mu\text{mol}$ ) in Methanol (1 mL) und Acetonitril (10 mL) wurde unter Stickstoffatmosphäre langsam eine Lösung aus Tetrakis(acetonitril)kupfer(I)hexafluorophosphat (334 mg, 898  $\mu\text{mol}$ ) in Acetonitril (10 mL) zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde die gelbe Lösung für 30 min bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde ein blassgelber Feststoff erhalten.

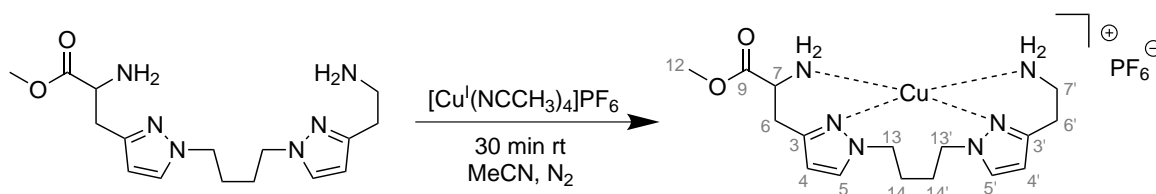
Die massenspektrometrische Untersuchung des erhaltenen Feststoffes ergab, dass lediglich ein Gemisch aus dem mononuklearen Komplex  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{MMO1}]\text{PF}_6$  und überschüssigem Kupfer(I)-Salz vorlag.

**MS** (MALDI, C1CCA, Aceton):  $m/z = 397$   $[\text{M} - \text{PF}_6]^+$ .



Da der Ligand **MMO1** aufgrund seiner zu hohen Flexibilität keine dinuklearen Kupfer(I)-Komplexe ausbildet, wurde auf die Verwendung anderer Kupfer(I)-Präkursorer zum Komplexieren verzichtet.

8.4.29 Synthese von  $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{MMO1}]\text{PF}_6$



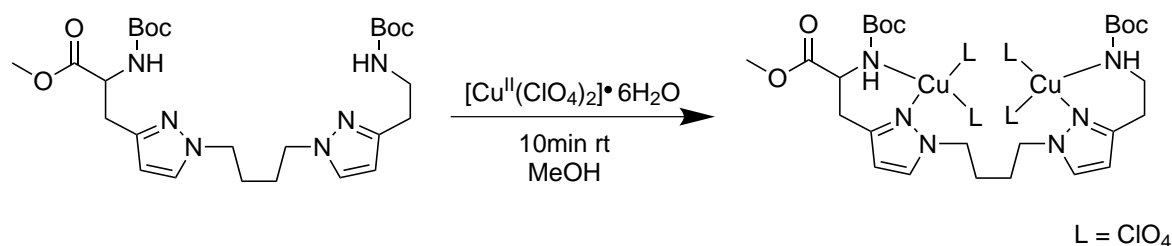
Zu einer Lösung von 2-(Amino)-3-(1-(4-(3-(2-(amino)ethyl)-1*H*-pyrazolyl)-butyl)-1*H*-pyrazolyl)propansäuremethylester (**MMO1**) (62 mg, 152  $\mu\text{mol}$ ) in Methanol (0.5 mL) und Acetonitril (5 mL) wurde unter Stickstoffatmosphäre langsam eine Lösung aus Tetrakis(acetonitril)kupfer(I)hexafluorophosphat (56.7 mg, 152  $\mu\text{mol}$ ) in Acetonitril (8 mL) zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde die gelbe Lösung für 30 min bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde ein blassgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 28.3 mg (52.1  $\mu\text{mol}$ , 34 %).

**MS** (MALDI, CICA, Aceton):  $m/z = 397$   $[\text{M} - \text{PF}_6]^+$ .

8.4.30 Synthese von  $[\text{Cu}^{\text{II}}_2\text{Boc-MMO1}(\text{ClO}_4)_4]$

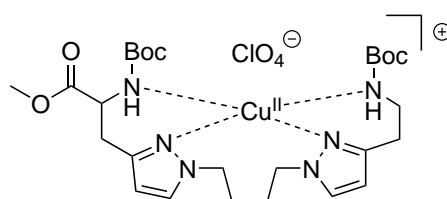


Zu einer Lösung von Kupfer(II)perchlorat Hexahydrat (27.7 mg, 74.8  $\mu\text{mol}$ ) in Methanol (5 mL) wurde langsam eine Lösung aus 2-((Boc)amino)-3-(1-(4-(3-(2-((Boc)amino)ethyl)-1H-pyrazolyl)-butyl)-1H-pyrazolyl)propansäuremethylester (Boc-**MMO1**) (20.0 mg, 37.4  $\mu\text{mol}$ ) in Methanol (5 mL) zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde die grüne Lösung für 10 min bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde ein dunkelgrüner Rückstand erhalten.

Die Auswertung der massenspektrometrischen Untersuchungen zeigte, dass lediglich der mononukleare Kupfer(II)-Komplex von Boc-**MMO1** vorliegt. Dieser Verbindung wurde ein Massenpeak bei 696 zugeordnet.

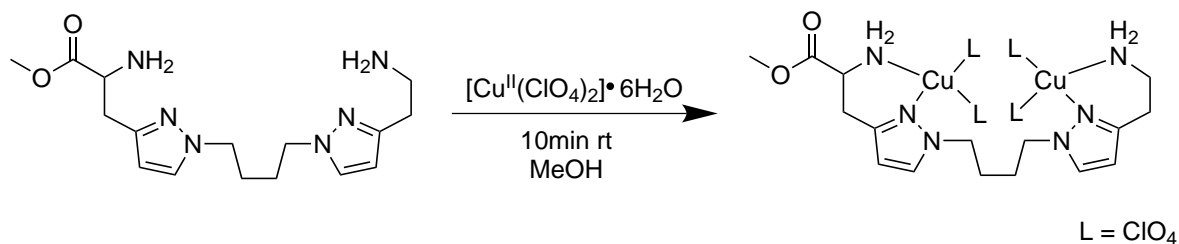
**MS** (MALDI, C1CCA, Aceton):  $m/z = 696$   $[\text{M}]^+$ .



$m = 696.2$  g/mol



8.4.31 Synthese von  $[\text{Cu}^{\text{II}}_2\text{MMO1}(\text{ClO}_4)_4]$

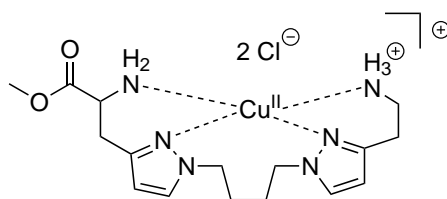


Zu einer Lösung von Kupfer(II)perchlorat Hexahydrat (127 mg, 344  $\mu\text{mol}$ ) in Methanol (5 mL) wurde langsam eine Lösung aus 2-(Amino)-3-(1-(4-(3-(2-(amino)ethyl)-1*H*-pyrazolyl)-butyl)-1*H*-pyrazolyl)propansäuremethylester Dihydrochlorid (**MMO1**) (70.0 mg, 172  $\mu\text{mol}$ ) in Methanol (5 mL) zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde die grüne Lösung für 10 min bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde ein dunkelgrüner Rückstand erhalten.

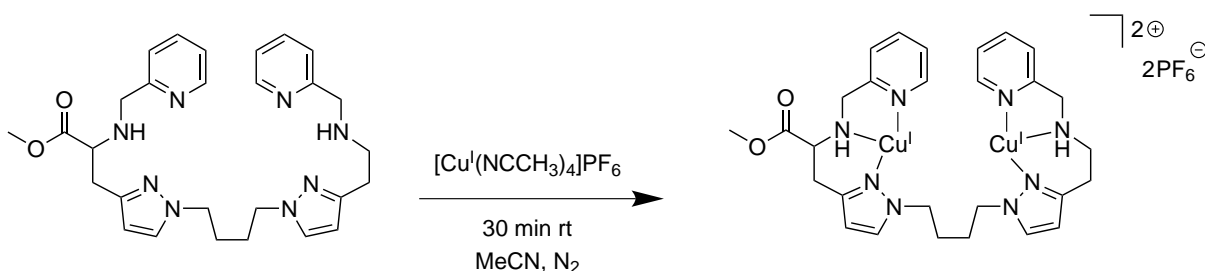
Die Auswertung der massenspektrometrischen Untersuchungen zeigte, dass lediglich der mononukleare Kupfer(II)-Komplex von **MMO1** vorliegt. Dieser Verbindung wurde ein Massenpeak bei 469 zugeordnet.

**MS** (MALDI, CICA, Aceton):  $m/z = 469$   $[\text{M}]^+$ .



$m = 469.2$  g/mol

8.4.32 Synthese von  $[\text{Cu}^{\text{I}}_2\text{MMO3}]\text{PF}_6$



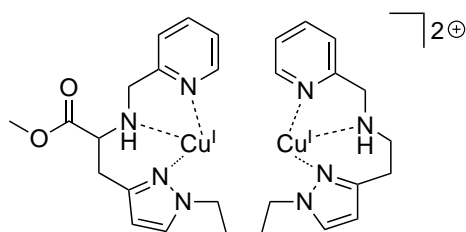
Zu einer Lösung aus Tetrakis(acetonitril)kupfer(I)hexafluorophosphat (43.4 mg, 116  $\mu\text{mol}$ ) in Acetonitril (5 mL) wurde unter Stickstoffatmosphäre langsam eine Lösung aus 2-((Pyridylmethyl)amino)-3-(1-(4-(3-(2-((pyridylmethyl)amino)ethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl)butyl)-1-pyrazol-3-yl)propansäuremethylester (**MMO3**) (30.0 mg, 58.1  $\mu\text{mol}$ ) in Acetonitril (5 mL) zuge tropft. Nach vollständiger Zugabe wurde die bernsteinfarbene Lösung für 30 min bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde ein dunkelgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 10.5 mg (16.5  $\mu\text{mol}$ , 28 %).

Die Auswertung der massenspektrometrischen Untersuchungen zeigte, dass möglicherweise der dinukleare Kupfer(I)-Komplex von **MMO3** vorliegt. Dieser Verbindung wurde ein Massenpeak bei 321 zugeordnet.

**MS** (MALDI, CICC A, Aceton):  $m/z = 321$   $[\text{M}/2]$ .



$m = 643.7$  g/mol

## Literaturverzeichnis

- [1] J. I. van der Vlugt, F. Meyer, *Top Organomet. Chem.* **2007**, *22*, 191.
- [2] W. Kaim, B. Schwederski, *Bioanorganische Chemie*, 4 ed., B. G. Teubner Verlag, Wiesbaden, **2005**.
- [3] W. R. Ellis, *Metalloenzymes, Reviews in Cell Biology and Molecular Medicine* **2006**.
- [4] C. Gerdemann, C. Eicken, B. Krebs, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 183.
- [5] W. Kaim, J. Rall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 43.
- [6] Holleman und Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, 102. Aufl., Walter de Gruyter, Berlin, **2007**.
- [7] M. Fontecave, J.-L. Pierre, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *170*, 125.
- [8] M. Pascaly, I. Jolk, B. Krebs, *Chem. Unserer Zeit* **1999**, *33*, 334.
- [9] J. Reedijk, *Bioinorganic Catalysis*, **1993**.
- [10] L. M. Mirica, X. Ottenwaelder, T. D. P. Stack, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1013.
- [11] E. I. Solomon, F. Tuczek, D. E. Root, C. A. Brown, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 827.
- [12] M. Rolff, J. Schottenheim, H. Decker and F. Tuczek, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4077.
- [13] 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.
- [14] I. A Koval, P. Gamez, C. Belle, K. Selmecezi, J. Reedijk, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 814.
- [15] J. A. Guckert, M. D. Lowery, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2817.
- [16] P. M. Colman, H. C. Freeman, J. M. Guss, M. Murata, V. A. Norris, J. A. M. Ramshaw, M. P. Venkatappa, *Nature* **1978**, *272*, 319.
- [17] E. I. Solomon, J. W. Hare, D. M. Dooley, J. H. Dawson, P. J. Stephens, H. B. Gray, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 168.
- [18] E. T. Adman, R. E. Stenkamp, L. C. Sieker, L. H. Jensen, *J. Mol. Biol.* **1978**, *123*, 35.
- [19] D. Voet, J. G. Voet, C. W. Pratt, *Lehrbuch der Biochemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [20] Die Abbildungen der Proteinstrukturen / aktiven Zentren wurden mit dem Programm Yasara erstellt. Die entsprechenden pdb-Dateien wurden von der RCSB Protein Data Bank bezogen.
- [21] G. Cattani, L. Vogeley, P. B. Crowley, *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 823.
- [22] M. M. Whittaker, J. W. Whittaker, *J. Biol. Chem.* **1988**, *263*, 6074.
- [23] R. M. Wachter, M. P. Montague-Smith, B. P. Branchaud, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7743.
- [24] J. B. Rannes, A. Ioannou, S. C. Willies, G. Grogan, C. Behrens, S. L. Flitsch, N. J. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8436.
- [25] Y.-J. Kim, H. Uyama, *Cell. Mol. Life Sci.* **2005**, *62*, 1707.
- [26] T. Klabunde, C. Eicken, J. C. Sacchettini, B. Krebs, *Nat. Struct. Biol.* **1998**, *5*, 1084.
- [27] K. E. van Holde, K. I. Miller, H. Decker, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 15563.
- [28] M. E. Cuff, K. I. Miller, K. E. van Holde, W. A. Hendrickson, *J. Mol. Biol.* **1998**, *278*, 855.
- [29] Y. Matoba, T. Kumagai, A. Yamamoto, H. Yoshitsu, M. Sugiyama, *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 8981.
- [30] A. Messerschmidt, H. Luecke, R. Huber, *J. Mol. Biol.* **1993**, *230*, 997.
- [31] H. Bertagnolli, W. Kaim, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 847.
- [32] B. Kadenbach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2635.
- [33] S. Iwata, C. Ostermeier, B. Ludwig, H. Michel, *Nature* **1995**, *376*, 660.
- [34] M. Prudencio, A. S. Pereira, P. Tavares, S. Besson, I. Cabrito, K. Brown, B. Samyn, B. Devreese, J. Van Beeumen, F. Rusnak, G. Fauque, J. J. G. Moura, M. Tegoni, C. Cambillau, I. Moura, *Biochemistry* **2000**, *39*, 3899.
- [35] V. Sharma, G. Enkavi, I. Vattulainen, T. Róg, M. Wikström, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **2015**, *112*, 2040.
- [36] K. Brown, K. Djinovic-Carugo, T. Haltia, I. Cabrito, M. Saraste, J. J. Moura, I. Moura, M. Tegoni, C. Cambillau, *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 41133.
- [37] S. Yoshikawa, K. Shinzawa-Itoh, R. Nakashima, R. Yaono, E. Yamashita, N. Inoue, M. Yao, M. J. Fei, C. P. Libeu, T. Mizushima, H. Yamaguchi, T. Tomizaki, T. Tsukihara, *Science* **1998**, *280*, 1723.
- [38] K. M. Lancaster, S. DeBeer George, K. Yokoyama, J. H. Richards, H. B. Gray, *Nature Chemistry* **2009**, *1*, 711.
- [39] K. M. Lancaster, O. Farver, S. Wherland, E. J. Crane III, J. H. Richards, I. Pecht, H. B. Gray, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4865.
- [40] A. Potapov, K. M. Lancaster, J. H. Richards, H. B. Gray, D. Goldfarb, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 4066.

- [41] B. Hazes, K. A. Magnus, C. Bonaventura, J. Bonaventura, Z. Dauter, K. H. Kalk, W. G. J. Hol, *Protein Science* **1993**, *2*, 597.
- [42] H. Decker, N. Hellmann, E. Jaenicke, B. Lieb, U. Meissner, J. Markl, *Integr. Comp. Biol.* **2007**, *47*, 631.
- [43] Z. Gai, A. Matsuno, K. Kato, S. Kato, M.R Khan, T. Shimizu, T. Yoshioka, Y. Katom, H. Kishimura, G. Kanno, Y. Miyabe, T. Terada, Y. Tanaka, M. Yao, *Structure* **2015**, *23*, 2204.
- [44] K. E. van Holde, K. I. Miller, *Adv. Protein Chem.* **1995**, *47*, 1.
- [45] K. E. van Holde, K. I. Miller, H. Decker, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 15563.
- [46] C. Eicken, F. Zippel, K. Büldt-Karentzopoulos, B. Krebs, *FEBS Lett.* **1998**, *436*, 293.
- [47] C. Olivares, F. Solano, *Pigment Cell Melanoma Res.* **2009**, *22*, 750.
- [48] M. Greaves, *Proc. R. Soc. B* **2014**, *281*, 2955.
- [49] Á. Sánchez-Ferrer, J. N. Rodríguez-López, F. García-Cánovas, F. García-Carmona, *Biochim. Biophys. Acta, Prot. Struct. Mol. Enzym.* **1995**, *1247*, 1.
- [50] Y. C. Li, Y. Wang, H. B. Jiang, J. P. Deng, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, *106*, 17002.
- [51] M. Sendovski, M. Kanteev, V. S. Ben-Yosef, N. Adir, A. Fishman, *J. Mol. Biol.* **2011**, *405*, 227.
- [52] W. T. Ismaya, H. J. Rozeboom, A. Weijn, J. J. Mes, F. Fusetti, H. J. Wichers, B. W. Dijkstra, *Biochemistry* **2011**, *50*, 5477.
- [53] N. Fujieda, S. Yabuta, T. Ikeda, T. Oyama, N. Muraki, G. Kurisu, S. Itoh, *J. Biol. Chem.* **2013**, *288*, 22128.
- [54] A. Bijelic, M. Pretzler, C. Molitor, F. Zekiri, A. Rompel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14677.
- [55] M. Kanteev, M. Goldfeder, A. Fishman, *Prot. Sci.* **2015**, *24*, 1360.
- [56] H. Decker, T. Schweikardt, F. Tuczek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4546.
- [57] M. Goldfeder, M. Kanteev, S. Isaschar-Ovdat, N. Adir, A. Fishman, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 4505.
- [58] R. S. Himmelwright, N. C. Eickman, C. D. Lubien, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5378.
- [59] R. S. Himmelwright, N. C. Eickman, C. D. Lubien, K. Lerch, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7339.
- [60] H. Decker, F. Tuczek, *Trends Biochem. Sci.* **2000**, *25*, 392.
- [61] H. Decker, R. Dillinger, F. Tuczek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1591.
- [62] N. Hakulinen, C. Gasparetti, H. Kaljunen, K. Kruus, J. Rouvinen, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2013**, *18*, 917.
- [63] D. Nillius, E. Jaenicke, H. Decker, *FEBS Lett.* **2008**, *582*, 749.
- [64] E. Solem, F. Tuczek, H. Decker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *128*, 2934.
- [65] E. I. Solomon, U. M. Sundaram, T. E. Machonkin, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2563.
- [66] P. Meredith, B. J. Powell, J. Riesz, S. P. Nighswander-Rempel, M. R. Pederson, E. G. Moore, *Soft Matter* **2006**, *2*, 37.
- [67] G. Prota, *Med. Res. Rev.* **1988**, *8*, 525.
- [68] R. A. Spritz, J. Oh, K. Fukai, S. A. Holmes, L. Ho, D. Chitayat, T. D. France, M. A. Musarella, S. J. Orlow, R. E. Schnur, R. G. Weleber, A. V. Levin, *Human Mutat.* **1997**, *10*, 171.
- [69] C. A. Ramsden, P. A. Riley, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 2388.
- [70] M. Brenner, V. J. Hearing, *Drug discov. today Dis. Mech.* **2008**, *5*, 189.
- [71] H. S. Raper, *Biochem. J.* **1927**, *21*, 89.
- [72] P. A. Riley, C. A. Ramsden, E. J. Land, *Melanins and Melanosomes*, Wiley-VCH, **2011**.
- [73] K. T. Yasunobu, E. W. Peterson, H. S. Mason, *J. Biol. Chem.* **1959**, *234*, 3291.
- [74] T. Kobayashi, V. J. Hearing, *J. Cell. Sci.* **2007**, *120*, 4261.
- [75] K. Grønskov, J. Ek, K. Brøndum-Nielsen, *Orphanet J. Rare Dis.* **2007**, *2*, 43.
- [76] Y. Miyamura, S. G. Coelho, R. Wolber, S. A. Miller, K. Wakamatsu, B. Z. Zmudzka, S. Ito, C. Smuda, T. Passeron, W. Choi, J. Batzer, Y. Yamaguchi, J. Z. Beer, V. J. Hearing, *Pigment Cell Res.* **2007**, *20*, 2.
- [77] E. Roduner, W. Kaim, B. Sarkar, V. B. Urlacher, J. Pleiss, R. Gläser, W.-D. Einicke, G. A. Sprenger, U. Beifuß, E. Klemm, C. Liebner, H. Hieronymus, S.-F. Hsu, B. Plietker, S. Laschat, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 82.
- [78] W. B. Tolman, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 227.
- [79] R. L. Lieberman, A. C. Rosenzweig, *Nature* **2005**, *434*, 177.
- [80] R. Balasubramanian, A. C. Rosenzweig, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 573.
- [81] A. S. Hakemian, K. C. Kondapalli, J. Telsner, B. M. Hoffman, T. L. Stemmler, A. C. Rosenzweig, *Biochemistry* **2008**, *47*, 6793.
- [82] R. S. Hanson, T. E. Hanson, *Microbiol Rev.* **1996**, *60*, 439.
- [83] M. Merx, D. A. Kopp, M. H. Sazinsky, J. L. Blazyk, J. Muller, S. J. Lippard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2782.
- [84] J. C. Murrell, B. Gilbert, I. R. McDonald, *Arch. Microbiol.* **2000**, *173*, 325.
- [85] S. Friedle, E. Reisner, S. J. Lippard, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2768.
- [86] K. C. Waugh, *Catal. Today* **1992**, *15*, 51.
- [87] J. H. Lunsford, *Catal. Today* **2000**, *63*, 165.
- [88] D. A. Kopp, S. J. Lippard, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *5*, 568.

- [89] J. P. Sullivan, D. Dickinson, H. A. Chase, *Crit. Rev. Microbiol.* **1998**, *24*, 335.
- [90] J. Colby, D. I. Stifling, H. Dalton, *Biochem. J.* **1977**, *165*, 395.
- [91] Y. Jiang, P. C. Wilkins, H. Dalton, *Biochim. Biophys. Acta.* **1993**, *1163*, 105.
- [92] Y. Jin, J. D. Lipscomb, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2001**, *6*, 717.
- [93] A. C. Rosenzweig, C. A. Frederick, S. J. Lippard, P. Nordlund, *Nature* **1993**, *366*, 537.
- [94] N. Elango, R. Radhakrishnan, W. A. Froland, B. J. Wallar, C. A. Earhart, J. D. Lipscomb, D. H. Ohlendorf, *Prot. Sci.* **1997**, *6*, 556.
- [95] R. Banerjee, Y. Proshlyakov, J. D. Lipscomb, D. A. Proshlyakov, *Nature* **2015**, *518*, 431.
- [96] L. Que Jr, W. B. Tolman, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1160.
- [97] C. E. Tinberg, S. J. Lippard, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 280.
- [98] S. Sirajuddin, A. C. Rosenzweig, *Biochemistry* **2015**, *54*, 2283.
- [99] R. Banerjee, K. K. Meier, E. Munck, J. D. Lipscomb, *Biochemistry* **2013**, *52*, 4331.
- [100] V. Guallara, B. F. Gherman, S. J. Lippard, R. A. Friesner, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 236.
- [101] S. J. Lippard, J. M. Berg, *Principles of Bioinorganic Chemistry*, University Science Books, **1994**.
- [102] A. E. Shilov, A. A. Shteinman, *Russ. Chem. Rev.* **2012**, *81*, 291.
- [103] L. H. Do, S. J. Lippard, *J. Inorg. Biochem.* **2011**, *105*, 1774.
- [104] L. Que Jr, W. B. Tolman, *Nature* **2008**, *455*, 333.
- [105] W. Micklitz, S. J. Lippard, *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 3067.
- [106] W. Micklitz, V. McKee, R. L. Rardin, L. E. Pence, G. C. Papaefthymiou, S. G. Bott, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8061.
- [107] P. Ammala, J. D. Cashion, C. M. Kepert, B. Moubarak, K. S. Murray, L. Spiccia, B. O. West, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1688.
- [108] K. Neimann, R. Neumann, A. Rabion, R. M. Buchanan, R. H. Fish, *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 3575.
- [109] G. Q. Xue, D. Wang, R. De Hont, A. T. Fiedler, X. P. Shan, E. Munck, L. Que, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2007**, *104*, 20713.
- [110] D. Wang, E. R. Farquhar, A. Stubna, E. Munck, L. Que, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 145.
- [111] D. Lee, S. J. Lippard, *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 2704.
- [112] V. B. Romakh, B. Therrien, G. Süss-Fink, G. B. Shul'pin, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 3166.
- [113] A. Ghosh, F. Tiago de Oliveira, T. Yano, T. Nishioka, E. S. Beach, I. Kinoshita, E. Munck, A. D. Ryabov, C. P. Horwitz, T. J. Collins, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2505.
- [114] L. H. Do, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10568.
- [115] R. L. Lieberman, A. C. Rosenzweig, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **2004**, *39*, 147.
- [116] T. J. Lawton, A. C. Rosenzweig, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9327.
- [117] A. S. Hakemian, A. C. Rosenzweig, *Annu. Rev. Biochem.* **2007**, *76*, 223.
- [118] R. Balasubramanian, S. M. Smith, S. Rawat, L. A. Yatsunyk, T. L. Stemmler, A. C. Rosenzweig, *Nature* **2010**, *465*, 115.
- [119] D. J. Arp, L. A. Sayavedra-Soto, N. G. Hommes, *Arch. Microbiol.* **2002**, *178*, 250.
- [120] N. Vita, S. Platsaki, A. Baslé, S. J. Allen, N. G. Paterson, A. T. Crombie, J. C. Murrell, K. J. Waldron, C. Dennison, *Nature* **2015**, *525*, 140.
- [121] S. I. Chan, K. H. C. Chen, S. S. F. Yu, C.-L. Chen, S. S. J. Kuo, *Biochemistry* **2004**, *43*, 4421.
- [122] M. Martinho, D. W. Choi, A. A. DiSpirito, W. E. Antholine, J. D. Semrau, E. Munck, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15783.
- [123] R. A. Himes, K. Barnese, K. D. Karlin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6714.
- [124] J. M. Bollinger, *Nature* **2010**, *465*, 40.
- [125] S. I. Chan, S. S. F. Yu, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 969.
- [126] M. A. Culpepper, G. E. Cutsail, W. A. Gunderson, B. M. Hoffman, A. C. Rosenzweig, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11767.
- [127] M. A. Culpepper, G. E. Cutsail, B. M. Hoffman, A. C. Rosenzweig, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7640.
- [128] S. Maji, J. C. M. Lee, Y. J. Lu, C. L. Chen, M. C. Hung, P. P. Y. Chen, S. S. F. Yu, S. I. Chan, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3955.
- [129] N. Gagnon, W. B. Tolman, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2126.
- [130] R. L. Lieberman, D. B. Shrestha, P. E. Doan, B. M. Hoffman, T. L. Stemmler, A. C. Rosenzweig, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2003**, *100*, 3820.
- [131] P. Haack, A. Kargel, C. Greco, J. Dokic, B. Braun, F. F. Pfaff, S. Mebs, K. Ray, C. Limberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16148.
- [132] Y. Shiota, K. Yoshizawa, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 838.
- [133] Y. Shiota, G. Juhász, K. Yoshizawa, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 7907.
- [134] S. Itoyama, K. Doitomi, T. Kamachi, Y. Shiota, K. Yoshizawa, *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 2771.
- [135] K. A. Magnus, B. Hazes, H. Ton-That, C. Bonaventura, J. Bonaventura, W. G. J. Hol, *Proteins: Struct., Funct., Genet.* **1994**, *19*, 302.

- [136] K. D. Karlin, J. C. Hayes, Y. Gultneh, R. W. Cruse, J. W. Mckown, J. P. Hutchinson, J. Zubieta, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *1061*, 2121.
- [137] I. Sanyal, M. Mahroof-Tahir, M. S. Nasir, P. Ghosh, B. I. Cohen, Y. Gultneh, R. W. Cruse, A. Farooq, K. D. Karlin, S. C. Liu, J. Zubieta, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 4322.
- [138] H. V. Obias, Y. Lin, N. N. Murthy, E. Pidcock, E. I. Solomon, M. Ralle, N. J. Blackburn, Y.-M. Neuhold, A. D. Zuberbühler, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12960.
- [139] M. A. Culpepper, A. C. Rosenzweig, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **2012**, *47*, 483.
- [140] R. A. Himes, K. D. Karlin, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2009**, *13*, 119.
- [141] R. Boča, L. Dlháň, G. Mezei, T. Ortiz-Pérez, R. G. Raptis, J. Telsler, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 5801.
- [142] C. Shimokawa, J. Teraoka, Y. Tachi, S. Itoh, *J. Inorg. Biochem.* **2006**, *100*, 1118.
- [143] S. V. Pavlova, K. H. C. Chen, S. I. Chan, *Dalton Trans.* **2004**, *20*, 3261.
- [144] P. P. Y. Chen, R. B. G. Yang, J. C. M. Lee, S. I. Chan, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2007**, *104*, 14570.
- [145] S. I. Chan, Y. J. Lu, P. Nagababu, S. Maji, M. C. Hung, M. M. Lee, I. J. Hsu, P. D. Minh, J. C. H. Lai, K. Y. Ng, S. Ramalingam, S. S. F. Yu, M. K. Chan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3731.
- [146] L. Puppe, *Chem. Unserer Zeit* **1986**, *20*, 117.
- [147] M. H. Groothaert, J. A. van Bokhoven, A. A. Battiston, B. M. Weckhuysen, R. A. Schoonheydt, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7629.
- [148] P. J. Smeets, B. F. Sels, R. M. van Teeffelen, H. Leeman, E. J. M. Hensen, R. A. Schoonheydt, *J. Catal.* **2008**, *256*, 183.
- [149] M. H. Groothaert, P. J. Smeets, B. F. Sels, P. A. Jacobs, R. A. Schoonheydt, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1395.
- [150] P. Vanelderen, R. G. Hadt, P. J. Smeets, E. I. Solomon, R. A. Schoonheydt, B. F. Sels, *J. Catal.* **2011**, *284*, 157.
- [151] P. Vanelderen, J. Vancauwenbergh, B. F. Sels, R. A. Schoonheydt, *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 483.
- [152] A. Zecchina, M. Rivallan, G. Berlier, C. Lamberti, G. Ricchiardi, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, *9*, 3483.
- [153] R. Jurgeleit, *aktuelle Arbeiten*, CAU Kiel **2016**.
- [154] E. A. Lewis, W. B. Tolman, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1047.
- [155] L. Q. Hatcher, K. D. Karlin, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2004**, *9*, 669.
- [156] G. Battaini, A. Granata, E. Monzani, M. Gullotti, L. Casella, *Adv. Inorg. Chem.* **2006**, *58*, 185.
- [157] K. D. Karlin, S. Itoh, S. Rokita, *Copper-Oxygen Chemistry*, Wiley-VCH, Hoboken, **2011**.
- [158] J. N. Hamann, B. Herzigkeit, R. Jurgeleit, F. Tuczek, *Coord. Chem. Rev.* **2016**, [doi.org/10.1016/j.ccr.2016.07.00](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2016.07.00).
- [159] K. D. Karlin, S. Kaderli, A. D. Zuberbühler, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 139.
- [160] P. L. Holland, K. R. Rodgers, W. B. Tolman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1139.
- [161] H. Ohi, Y. Tachi, S. Itoh, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 10825.
- [162] O. Sander, A. Henss, C. Näther, C. Würtele, M. C. Holthausen, S. Schindler, F. Tuczek, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9714.
- [163] A. De, S. Mandal, R. Mukherjee, *J. Inorg. Biochem.* **2008**, *102*, 1170.
- [164] M. Rolff, J. N. Hamann, F. Tuczek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6924.
- [165] L. M. Mirica, M. Vance, D. J. Rudd, B. Hedman, K. O. Hodgson, E. I. Solomon and T. D. P. Stack, *Science* **2005**, *308*, 1890.
- [166] J. E. Bulkowski, *US Patent* **1985**, 4545937.
- [167] M. Réglie, C. Jorand, B. Waegell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1752.
- [168] L. Casella, M. Gullotti, M. Bartosek, G. Pallanza, E. Laurenti, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1235.
- [169] M. Rolff, J. Schottenheim, G. Peters, F. Tuczek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6438.
- [170] A. Hoffmann, C. Citek, S. Binder, A. Goos, M. Rübhausen, O. Troeppner, I. Ivanović-Burmazović, E. C. Wasinger, T. D. P. Stack, S. Herres-Pawlis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5398.
- [171] J. Schottenheim, N. Fateeva, W. Thimm, J. Krahmer, F. Tuczek, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2013**, *639*, 1491.
- [172] J. N. Hamann, F. Tuczek, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2298.
- [173] K. V. N. Esguerra, Y. Fall, L. Petitjean, J. P. Lumb, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7662.
- [174] J. Schottenheim, C. Gernert, B. Herzigkeit, J. Krahmer, F. Tuczek, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, *21*, 3501.
- [175] J. N. Hamann, R. Schneider, F. Tuczek, *J. Coord. Chem.* **2015**, *68*, 3259.
- [176] C. Wilfer, P. Liebhäuser, H. Erdmann, A. Hoffmann, S. Herres-Pawlis, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, *3*, 494.
- [177] 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.
- [178] K. D. Karlin, P. L. Dahlstrom, S. N. Cozette, P. M. Scensny, J. Zubieta, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 881.
- [179] E. Pidcock, H. Obias, V. C. X. Zhang, K. D. Karlin, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7841.
- [180] S. Mahapatra, J. A. Halfen, E. C. Wilkinson, G. Pan, C. J. Cramer, L. Que, Jr., W. B. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8865.

- [181] J. Becker, P. Gupta, F. Angersbach, F. Tuczek, C. Näther, M. C. Holthausen, S. Schindler, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 11735.
- [182] K. D. Karlin, B. I. Cohen, A. Farooq, S. Liu, J. Zubieta, *Inorg. Chim. Acta* **1988**, *153*, 9.
- [183] K. Tabuchi, M. Z. Ertem, H. Sugimoto, A. Kunishita, T. Tano, N. Fujieda, C. J. Cramer, S. Itoh, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 1633.
- [184] M. Rolff, *Dissertation*, CAU Kiel, **2010**.
- [185] J. N. Hamann, M. Rolff, F. Tuczek, *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 3251.
- [186] J. H. Zhu, J. A. Olmstead, D. G. Gray, *J. Wood Chem. Tech.* **1995**, *15*, 43.
- [187] R. Mayilmurugan, K. Visvaganesan, E. Suresh, M. Palaniandavar, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 8771.
- [188] J. N. Hamann, *Bachelorarbeit*, CAU Kiel, **2010**.
- [189] W. Flaig, T. Ploetz, A. Küllmer, *Z. Naturforsch., B: Anorg. Chem. Org. Chem. Biochem. Biophys. Biol.* **1955**, *10*, 668.
- [190] J. H. Zhu, J. A. Olmstead, D. G. Gray, *J. Wood Chem. Tech.* **1995**, *15*, 43.
- [191] S. D. Choudhury, S. Basu, *Chem. Phys. Lett.* **2003**, *373*, 67.
- [192] G. M. Badger, I. S. Walker, *J. Chem. Soc.* **1956**, 122.
- [193] R. Hochstrasser, *J. Chem. Phys.* **1962**, *36*, 1808.
- [194] Y. Hirata, I. Tanaka, *Chem. Phys. Lett.* **1976**, *43*, 568.
- [195] H.-B. Lin, M. Topp, *Chem. Phys.* **1979**, *36*, 365.
- [196] D. L. Narva, D. S. McClure, *Chem. Phys.* **1981**, *56*, 167.
- [197] K. Asano, S. Aita, T. Azumi, *J. Phys. Chem.* **1983**, *87*, 3829.
- [198] B. Nickel, A. Ruth, *J. Phys., J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 2027.
- [199] J. Labuda, E. Korgová, *Chem. Pap.* **1986**, *40*, 301.
- [200] J. Labuda, M. Vanickova, V. V. Pavlishchuk, A. G. Kolchinskii, *Chem. Pap.* **1994**, *48*, 78.
- [201] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, 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, 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, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian 09, revision A.1, Gaussian, Inc., *Wallingford CT* **2009**.
- [202] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.
- [203] T. Ogura, M. Suzuki, C. J. Cramer, S. Itoh, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 8222.
- [204] H. Lucas, L. Li, A. Sarjeant, M. Vance, E. I. Solomon, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3230.
- [205] Der Ligand **L<sup>H</sup>** wurde in Referenz 204 in **B<sup>z</sup>L** umbenannt.
- [206] A. Company, S. Palavicini, I. Garcia-Bosch, R. Mas-Ballesté, L. Que Jr., E. V. Rybak-Akimova, L. Casella, X. Ribas, M. Costas, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3535.
- [207] P. Capdevielle, M. Maumy, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1573.
- [208] L. Casella, E. Monzani, M. Gullotti, D. Cavagnino, G. Cerina, L. Santagostini, R. Ugo, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 7516.
- [209] L. M. Mirica, M. Vance, D. J. Rudd, B. Hedman, K. O. Hodgson, E. I. Solomon, T. D. P. Stack, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9332.
- [210] Der Name des Liganden **L1** in Referenz 169 wurde in Referenz 171 in **L<sub>py</sub>1** geändert.
- [211] C. Wilfer, P. Liebhäuser, H. Erdmann, A. Hoffmann, S. Herres-Pawlis, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, *3*, 494.
- [212] 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.
- [213] F. Wendt, C. Näther, F. Tuczek, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2016**, *21*, 777.
- [214] K. Kenji, *JP Patent 2010-215610*, **2010**.
- [215] J. H. Waite, *Anal. Biochem.* **1976**, *75*, 211.
- [216] M. Taki, S. Teramae, S. Nagatomo, Y. Tachi, T. Kitagawa, S. Itoh, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6367.
- [217] L. M. Mirica, D. J. Rudd, M. A. Vance, E. I. Solomon, K. O. Hodgson, B. Hedman, T. D. P. Stack, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2654.
- [218] P. P. Paul, Z. Tyeklar, R. R. Jacobson, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *111*, 5322.
- [219] M. Chidambaram, J. R. J. Sorenson, *J. Pharm. Sci.* **1991**, *80*, 811.
- [220] 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.
- [221] A. S. Potapov, A. I. Khlebnikov, *Polyhedron* **2006**, *25*, 2683.

- [222] S. W. Taylor, T. F. Molinski, L. M. Rzepecki, J. H. Waite, *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 918.
- [223] S. I. Bailey, I. M. Ritchie, Z. Hong-Guang, *Bioelectrochem. Bioenerg.* **1988**, *19*, 521.
- [224] M. J. Nilges, H. M. Swartz, P. A. Riley, *J. Biol. Chem.* **1984**, *259*, 2446.
- [225] D. G. Graham, S. M. Tiffany, W. R. Bell Jr, W. F. Gutknecht, *Mol. Pharmacol.* **1978**, *14*, 644.
- [226] S. V. Jovanovic, K. Kónya, J. C. Scaiano, *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 1803.
- [227] P. Verma, J. Weir, L. Mirica, T. D. P. Stack, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 9816.
- [228] V. Kahn, N. Ben-Shalom, *Pigm. Cell Res.* **1998**, *11*, 24.
- [229] W. K. Seok, T. J. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7358.
- [230] K. V. N. Esguerra, Y. Fall, J.-P. Lumb, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5877.
- [231] M. S. Askari, L. A. Rodriguez-Solano, A. Proppe, B. McAllister, J.-P. Lumb, X. Otterwaelder, *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 12094.
- [232] Z. Huang, J.-P. Lumb, *Angew. Chem.* **2016**, *55*, 11543.
- [233] C. Citek, B.-L. Lin, T. E. Phelps, E. C. Wasinger, T. D. P. Stack, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14405.
- [234] C. Citek, J. B. Gary, E. C. Wasinger, T. D. P. Stack, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6991.
- [235] C. Citek, S. Herres-Pawlis, T. D. P. Stack, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2424.
- [236] J. B. Gary, C. Citek, T. A. Brown, R. N. Zare, E. C. Wasinger, T. D. P. Stack, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9986.
- [237] S. T. Li, B. Braun-Cula, S. Hoof, M. Dürr, I. Ivanović-Burmazović, C. Limberg, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, *25*, 4017.
- [238] F. F. Noe, L. Fowden, *Biochem. J.* **1960**, *77*, 543.
- [239] Der Preis von 990 Euro/500 mg bezieht sich auf ein Angebot der Firma Rare Chemicals GmbH für eine Auftrags-synthese der Verbindung  $\beta$ -(1H-Pyrazol-3-yl)-L-alanin.
- [240] K. Moriyama, T. Suzuki, K. Negishi, J. D. Graci, C. N. Thompson, C. E. Cameron, M. Watanabe, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 159.
- [241] Gude *et al.*, *US Patent 2014-0038961*, **2014**.
- [242] W. C. M. M. Luijten, J. van Thuijl, *Org. Mass Spectrom.* **1982**, *17*, 299.
- [243] R. G. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3994.
- [244] V. Tolman, J. Hanuš, K. Vereš, *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **1968**, *4*, 243.
- [245] J. Wislicenus, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1877**, *186*, 161.
- [246] A. C. Cope, H. L. Holmes, H. O. House, *Org. React.* **1957**, *9*, 107.
- [247] O. M. Sagheer, K. Y. Saour, M. M. Ghareeb, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2013**, *5*, 464.
- [248] M.-R. Abdo, P. Joseph, R.-A. Boigegrain, J.-P. Liautard, J.-L. Montero, S. Köhler, J.-Y. Winum, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4427.
- [249] N. N. Smolyar, Y. M. Yutilov, *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 1205.
- [250] H.-C. Zhang *et al.*, *US Patent 2006-0205763 A1*, **2006**.
- [251] R. A. Ancliff *et al.*, *US Patent 2006-0063765 A1*, **2006**.
- [252] N. Umino, T. Iwakuma, N. Itoh, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *10*, 763.
- [253] A. Modak, U. Dutta, R. Kancharla, S. Maity, M. Bhadra, S. M. Mobin, D. Maiti, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2602.
- [254] Y. Yamamoto, H. Nasu, K. Tomioka, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3836.
- [255] O. V. Kokoreva, E. B. Averina, O. A. Ivanova, S. I. Kozhushkov, T. S. Kuznetsova, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2001**, *37*, 834.
- [256] Der Preis von 400 Euro/500 mg bezieht sich auf ein Angebot der abcr GmbH.
- [257] Flohr *et al.*, *US Patent 2008-007371749B2*, **2008**.
- [258] R. Wang, Z. Zeng, B. Twamley, M. M. Piekarski, J. M. Shreeve, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 655.
- [259] Baldwin *et al.*, *US Patent 2011-0178063A1*, **2011**.
- [260] P. Cabildo, R. M. Claramunt, P. Cornago, J. L. Lavandera, D. Sanz, N. Jagerovic, M. L. Jimeno, J. Elguero, I. Gilles, J.-L. Aubagnac, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1996**, *2*, 701.
- [261] I. Fleming, S. K. Patel, C. J. Urch, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1989**, *1*, 115.
- [262] R. M. Drost, D. L. J. Broere, J. Hoogenboom, S. N. de Baan, M. Lutz, B. de Bruin, C. J. Elsevier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, *6*, 982.
- [263] J. J. Manura, D. J. Manura, Isotope Distribution Calculator and Mass Spec. Plotter, *Scientific Instrument Services* **1996-2016**.
- [264] S. Xiao, S. Turkyilmaz, B. D. Smith, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 861.
- [265] M. K. Levalada, S. R. Banerjee, K. P. Maresca, J. W. Babich, J. Zubieta, *Synthesis* **2004**, *11*, 1759.
- [266] F. Neese, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2012**, *2*, 73.
- [267] J. M. Tao, J. P. Perdew, V. N. Staroverov, G. E. Scuseria, *Phys. Rev. Lett.* **2003**, *91*, 146401.
- [268] F. Weigend, R. Ahlrichs, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297.
- [269] F. Weigend, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 1057.



- [270] (a) K. Eichkorn, H. Treutler, H. Öhm, M. Häser, R. Ahlrichs, *Chem. Phys. Lett.* **1995**, 240, 283. (b) K. Eichkorn, F. Weigend, O. Treutler, R. Ahlrichs, *Theor. Chem. Acc.* **1997**, 97, 119. (c) F. Neese, *J. Comput. Chem.* **2003**, 24, 1740.
- [271] (a) S. Grimme, *J. Comput. Chem.* **2004**, 25, 1463. (b) S. Grimme, *J. Comput. Chem.* **2006**, 27, 1787. (c) S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk, *J. Comput. Chem.* **2011**, 32, 1456. (d) S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, *J. Chem. Phys.* **2010**, 132, 154104.
- [272] F. Neese, F. Wennmohs, A. Hansen, U. Becker, *Chem. Phys.* **2009**, 356, 98.



## Anhang A

## A.1 Kristallographischer Anhang

Kristallstruktur von  $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{dmBPM})_2\text{H}_2\text{O}]$ 

Tabelle A.1. Crystal data and structure refinement.

Identification code	felix130	
Empirical formula	$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{CuN}_8\text{O}_9$	
Formula weight	689.01	
Temperature	170(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 <sub>1</sub> /n	
Unit cell dimensions	a = 8.0471(3) Å	$\alpha = 90^\circ$ .
	b = 60.0865(15) Å	$\beta = 94.925(3)^\circ$ .
	c = 19.1856(6) Å	$\gamma = 90^\circ$ .
Volume	9242.4(5) Å <sup>3</sup>	
Z	12	
Density (calculated)	1.485 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.943 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	4284	
Crystal size	0.07 x 0.21 x 0.39 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	1.118 to 20.268°.	
Index ranges	-7 ≤ h ≤ 7, -58 ≤ k ≤ 58, -18 ≤ l ≤ 18	
Reflections collected	41630	
Independent reflections	8845 [R(int) = 0.0912]	
Completeness to theta = 25.242°	52.8 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	8845 / 0 / 1159	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.191	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0845, wR2 = 0.1907	
R indices (all data)	R1 = 0.0896, wR2 = 0.1928	
Extinction coefficient	0.00055(12)	
Largest diff. peak and hole	0.551 and -0.465 e.Å <sup>-3</sup>	

## Comments

A numerical absorption correction was performed (Tmin/max: 0.6497/0.8900). All non-hydrogen atoms were refined anisotropic. The C-H H atoms were positioned with idealized geometry (methyl H atoms allowed to rotate but not to tip) and refined isotropic with  $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2 U_{\text{eq}}(\text{C})$  (1.5 for methyl H atoms) using a riding model. The water H atoms were partly located in difference map whereas some others were positioned in the direction of the next acceptor atom. Finally, their bond lengths were set to ideal values and afterwards they were refined isotropic with  $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5 U_{\text{eq}}(\text{O})$  using a riding model.

The asymmetric unit consists of three crystallographically independent complexes, which leads to a crystallographic b-axis of about 60 Å, which is at the resolution limit of the instrument. Several measurements were performed to find the maximal possible 2-Theta limit without have strong overlap of the reflections. Therefore, data were measured only to about 40° in 2-Theta and even in this case there are some problems with resolution, which leads to higher reliability factors.

**Tabelle A.2.** Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ).  
 $U(\text{eq})$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{ij}$  tensor.

	x	y	z	U(eq)
Cu(1)	9394(2)	2202(1)	8061(1)	51(1)
O(1)	8614(9)	2518(1)	8070(4)	72(2)
N(1)	7362(10)	1981(1)	9151(5)	57(2)
N(2)	7650(11)	1966(2)	8459(5)	61(2)
N(3)	9571(10)	2217(1)	9599(5)	53(2)
N(4)	10426(11)	2256(1)	9020(4)	52(2)
C(1)	7185(14)	1760(2)	8284(6)	62(3)
C(2)	6611(15)	1647(2)	8838(7)	78(4)
C(3)	6761(15)	1788(2)	9389(6)	70(3)
C(4)	7365(16)	1673(2)	7547(6)	80(4)
C(5)	6311(18)	1755(2)	10133(6)	99(5)
C(6)	7787(12)	2184(2)	9510(5)	55(3)
C(7)	11956(13)	2312(2)	9268(6)	59(3)
C(8)	12102(13)	2305(2)	9988(6)	58(3)
C(9)	10560(13)	2248(2)	10206(5)	54(3)
C(10)	13263(13)	2363(2)	8780(6)	75(4)
C(11)	9981(14)	2226(2)	10911(5)	65(3)
N(21)	9191(10)	2135(1)	6531(5)	51(2)
N(22)	8351(11)	2192(1)	7091(4)	52(2)
N(23)	11476(10)	1943(1)	7127(4)	53(2)
N(24)	11138(10)	1971(1)	7813(5)	56(2)
C(21)	6767(14)	2219(2)	6845(5)	61(3)
C(22)	6620(13)	2180(2)	6140(6)	62(3)
C(23)	8168(14)	2131(2)	5942(5)	57(3)
C(24)	5405(13)	2276(2)	7295(6)	77(4)
C(25)	8765(14)	2087(2)	5236(6)	77(4)
C(26)	11011(11)	2121(2)	6640(5)	52(3)
C(27)	11720(14)	1787(2)	8136(6)	62(3)
C(28)	12443(14)	1646(2)	7668(6)	64(3)
C(29)	12261(13)	1747(2)	7023(6)	59(3)
C(30)	11606(16)	1746(2)	8902(5)	78(4)
C(31)	12791(15)	1674(2)	6338(6)	74(3)
Cu(2)	9957(2)	4460(1)	2680(1)	56(1)

**Tabelle A.2.** Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ).  
 $U(\text{eq})$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{ij}$  tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(2)	9023(8)	4154(1)	2780(4)	67(2)
N(41)	8011(10)	4722(1)	3722(5)	58(2)
N(42)	8289(11)	4716(2)	3028(5)	63(2)
N(43)	10128(10)	4477(1)	4226(5)	56(2)
N(44)	10961(11)	4423(1)	3655(5)	56(2)
C(41)	7888(14)	4922(2)	2801(7)	67(3)
C(42)	7411(15)	5052(2)	3330(7)	73(3)
C(43)	7525(14)	4927(2)	3921(6)	66(3)
C(44)	8055(16)	4988(2)	2052(7)	86(4)
C(45)	7188(16)	4979(2)	4653(6)	80(4)
C(46)	8352(13)	4523(2)	4122(6)	63(3)
C(47)	12479(13)	4360(2)	3924(6)	61(3)
C(48)	12612(14)	4376(2)	4648(6)	63(3)

C(49)	11106(15)	4449(2)	4816(6)	60(3)
C(50)	13754(13)	4291(2)	3454(6)	74(3)
C(51)	10488(14)	4486(2)	5519(5)	66(3)
N(61)	9744(10)	4494(1)	1140(5)	56(2)
N(62)	8903(11)	4452(1)	1712(4)	55(2)
N(63)	12064(10)	4689(1)	1688(5)	57(2)
N(64)	11730(11)	4676(1)	2385(5)	58(2)
C(61)	7267(13)	4430(2)	1469(6)	61(3)
C(62)	7160(14)	4450(2)	749(6)	65(3)
C(63)	8715(15)	4495(2)	541(6)	65(3)
C(64)	5931(13)	4386(2)	1943(6)	77(4)
C(65)	9322(14)	4521(2)	-169(6)	77(4)
C(66)	11571(12)	4506(2)	1229(6)	61(3)
C(67)	12414(15)	4862(2)	2683(6)	68(3)
C(68)	13090(16)	4989(2)	2185(7)	76(4)
C(69)	12909(13)	4884(2)	1548(6)	61(3)
C(70)	12308(16)	4917(2)	3427(6)	85(4)
C(71)	13416(16)	4934(2)	846(7)	85(4)
Cu(3)	4486(2)	3875(1)	7878(1)	57(1)
O(3)	5270(10)	4188(1)	7764(4)	81(2)
N(81)	2348(10)	3664(1)	8899(5)	55(2)
N(82)	2671(11)	3666(1)	8212(5)	62(2)
N(83)	4676(10)	3866(1)	9425(5)	54(2)
N(84)	5526(11)	3898(1)	8842(5)	56(2)
C(81)	2026(16)	3473(2)	7950(7)	78(4)
C(82)	1278(16)	3360(2)	8472(8)	81(4)
C(83)	1503(13)	3476(2)	9061(7)	64(3)
C(84)	2146(19)	3407(2)	7195(7)	107(5)
C(85)	963(15)	3441(2)	9791(6)	80(4)
C(86)	2860(12)	3855(2)	9324(6)	58(3)
C(87)	7144(14)	3929(2)	9100(6)	64(3)
C(88)	7239(15)	3920(2)	9818(7)	77(4)
C(89)	5705(14)	3879(2)	10013(6)	63(3)
C(90)	8477(14)	3967(2)	8595(6)	74(3)
C(91)	5085(14)	3860(2)	10734(6)	78(4)
N(101)	4306(11)	3833(1)	6346(5)	57(2)
N(102)	3477(10)	3898(1)	6898(4)	56(2)
N(103)	6453(11)	3600(2)	6878(5)	64(3)

**Tabelle A.2.** Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ).  $U(\text{eq})$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{\text{ij}}$  tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
N(104)	6138(11)	3615(2)	7565(5)	62(2)
C(101)	1934(15)	3953(2)	6645(6)	67(3)
C(102)	1821(14)	3928(2)	5917(6)	65(3)
C(103)	3280(16)	3849(2)	5748(6)	67(3)
C(104)	667(15)	4034(2)	7108(6)	87(4)
C(105)	3921(14)	3803(2)	5040(6)	75(3)
C(106)	6104(13)	3795(2)	6442(5)	57(3)
C(107)	6508(15)	3414(2)	7829(7)	74(3)
C(108)	7041(16)	3272(2)	7318(8)	85(4)
C(109)	6986(14)	3389(2)	6718(8)	78(4)
C(110)	7304(16)	3328(2)	6006(7)	86(4)
C(111)	6332(18)	3363(2)	8587(7)	96(4)
Cl(1)	10597(4)	2746(1)	6647(2)	65(1)
O(11)	10639(11)	2614(2)	6018(4)	94(3)
O(12)	8926(10)	2744(2)	6843(4)	98(3)
O(13)	11702(11)	2642(2)	7158(4)	98(3)

O(14)	11105(15)	2954(2)	6469(7)	150(5)
Cl(2)	3506(4)	4476(1)	9171(2)	66(1)
O(21)	3078(10)	4702(1)	9288(4)	84(2)
O(22)	3465(9)	4356(1)	9823(4)	70(2)
O(23)	5159(10)	4465(1)	8925(4)	85(2)
O(24)	2339(10)	4376(1)	8657(4)	86(3)
Cl(3)	7988(3)	2822(1)	9599(1)	57(1)
O(31)	6603(9)	2780(1)	9106(4)	82(2)
O(32)	9495(10)	2794(2)	9257(4)	87(3)
O(33)	7930(10)	3039(1)	9874(4)	80(2)
O(34)	7981(11)	2667(1)	10159(4)	89(3)
Cl(4)	8343(4)	3868(1)	4333(2)	65(1)
O(41)	9838(11)	3902(2)	3967(5)	96(3)
O(42)	8029(14)	4061(1)	4714(5)	116(3)
O(43)	7000(11)	3824(2)	3828(5)	100(3)
O(44)	8579(11)	3683(1)	4795(5)	91(3)
Cl(5)	6052(4)	4450(1)	6231(2)	67(1)
O(51)	4513(10)	4415(2)	6540(5)	101(3)
O(52)	6435(16)	4252(2)	5893(7)	150(5)
O(53)	7363(12)	4501(2)	6732(5)	133(4)
O(54)	5883(12)	4619(2)	5717(5)	103(3)
Cl(6)	10927(4)	3887(1)	1404(2)	66(1)
O(61)	10943(9)	4003(1)	754(4)	67(2)
O(62)	11484(10)	3664(1)	1309(4)	81(2)
O(63)	12013(9)	4001(1)	1924(4)	78(2)
O(64)	9247(9)	3888(1)	1617(4)	80(2)

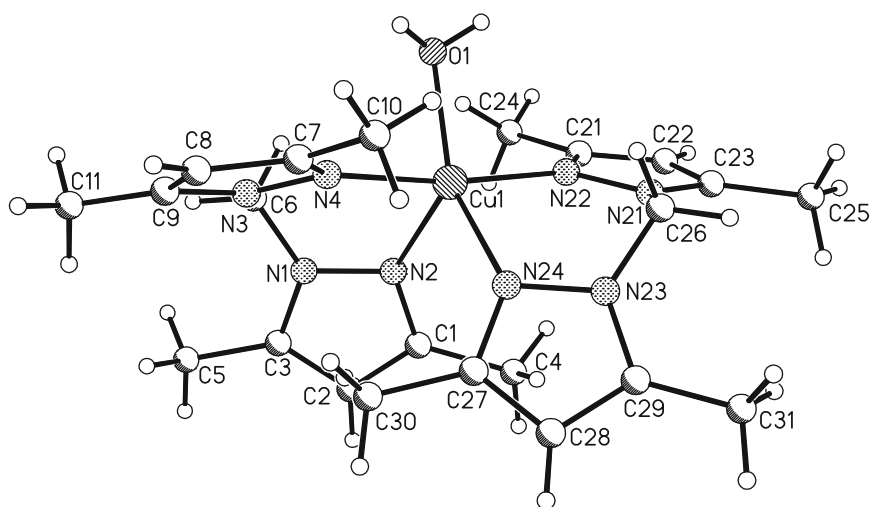


Tabelle A.3. Bond lengths [Å] and angles [°].

Cu(1)-N(22)	1.975(8)	Cu(1)-N(24)	2.059(8)
Cu(1)-N(4)	1.979(8)	Cu(1)-N(2)	2.179(9)
Cu(1)-O(1)	2.002(7)		
N(22)-Cu(1)-N(4)	172.3(3)	O(1)-Cu(1)-N(24)	149.6(3)
N(22)-Cu(1)-O(1)	85.9(3)	N(22)-Cu(1)-N(2)	94.4(3)
N(4)-Cu(1)-O(1)	86.8(3)	N(4)-Cu(1)-N(2)	90.7(3)
N(22)-Cu(1)-N(24)	90.3(3)	O(1)-Cu(1)-N(2)	113.8(3)
N(4)-Cu(1)-N(24)	94.9(3)	N(24)-Cu(1)-N(2)	96.5(3)
Cu(2)-N(62)	1.975(8)	Cu(2)-N(64)	2.042(9)
Cu(2)-N(44)	1.986(8)	Cu(2)-N(42)	2.184(9)
Cu(2)-O(2)	2.004(7)		
N(62)-Cu(2)-N(44)	172.1(3)	O(2)-Cu(2)-N(64)	152.3(3)

## Anhang

N(62)-Cu(2)-O(2)	86.2(3)	N(62)-Cu(2)-N(42)	94.6(3)
N(44)-Cu(2)-O(2)	86.1(3)	N(44)-Cu(2)-N(42)	90.1(4)
N(62)-Cu(2)-N(64)	90.5(4)	O(2)-Cu(2)-N(42)	111.9(3)
N(44)-Cu(2)-N(64)	95.5(4)	N(64)-Cu(2)-N(42)	95.8(3)
Cu(3)-N(84)	1.970(8)	Cu(3)-N(82)	2.067(9)
Cu(3)-N(102)	1.987(8)	Cu(3)-N(104)	2.166(9)
Cu(3)-O(3)	2.004(7)		
N(84)-Cu(3)-N(102)	171.9(4)	O(3)-Cu(3)-N(82)	147.1(4)
N(84)-Cu(3)-O(3)	85.6(3)	N(84)-Cu(3)-N(104)	95.1(3)
N(102)-Cu(3)-O(3)	86.4(3)	N(102)-Cu(3)-N(104)	90.0(3)
N(84)-Cu(3)-N(82)	90.3(4)	O(3)-Cu(3)-N(104)	116.1(4)
N(102)-Cu(3)-N(82)	95.4(4)	N(82)-Cu(3)-N(104)	96.7(4)

**Tabelle A.3.** Bond lengths [Å] and angles [°].

N(1)-C(3)	1.351(13)	N(21)-C(23)	1.340(12)
N(1)-N(2)	1.371(11)	N(21)-N(22)	1.362(11)
N(1)-C(6)	1.428(12)	N(21)-C(26)	1.464(12)
N(2)-C(1)	1.324(13)	N(22)-C(21)	1.330(12)
N(3)-C(9)	1.366(12)	N(23)-C(29)	1.360(12)
N(3)-N(4)	1.377(11)	N(23)-N(24)	1.377(11)
N(3)-C(6)	1.444(12)	N(23)-C(26)	1.444(11)
N(4)-C(7)	1.325(12)	N(24)-C(27)	1.329(12)
C(1)-C(2)	1.375(15)	C(21)-C(22)	1.369(14)
C(1)-C(4)	1.527(15)	C(21)-C(24)	1.493(15)
C(2)-C(3)	1.350(15)	C(22)-C(23)	1.364(14)
C(3)-C(5)	1.516(15)	C(23)-C(25)	1.499(15)
C(7)-C(8)	1.377(14)	C(27)-C(28)	1.397(14)
C(7)-C(10)	1.499(15)	C(27)-C(30)	1.502(14)
C(8)-C(9)	1.386(14)	C(28)-C(29)	1.376(14)
C(9)-C(11)	1.473(14)	C(29)-C(31)	1.483(15)
C(3)-N(1)-N(2)	111.4(8)	C(23)-N(21)-N(22)	111.0(8)
C(3)-N(1)-C(6)	130.4(10)	C(23)-N(21)-C(26)	130.9(9)
N(2)-N(1)-C(6)	118.1(9)	N(22)-N(21)-C(26)	117.4(8)
C(1)-N(2)-N(1)	103.9(9)	C(21)-N(22)-N(21)	106.1(8)
C(9)-N(3)-N(4)	111.7(8)	C(29)-N(23)-N(24)	112.1(8)
C(9)-N(3)-C(6)	128.3(9)	C(29)-N(23)-C(26)	129.9(9)
N(4)-N(3)-C(6)	119.2(8)	N(24)-N(23)-C(26)	118.0(8)
C(7)-N(4)-N(3)	105.5(8)	C(27)-N(24)-N(23)	104.9(8)
N(2)-C(1)-C(2)	111.8(10)	N(22)-C(21)-C(22)	109.2(10)
N(2)-C(1)-C(4)	120.5(11)	N(22)-C(21)-C(24)	123.5(10)
C(2)-C(1)-C(4)	127.7(11)	C(22)-C(21)-C(24)	127.3(10)
C(3)-C(2)-C(1)	106.4(10)	C(23)-C(22)-C(21)	107.9(9)
C(2)-C(3)-N(1)	106.5(10)	N(21)-C(23)-C(22)	105.8(9)
C(2)-C(3)-C(5)	130.0(12)	N(21)-C(23)-C(25)	122.9(10)
N(1)-C(3)-C(5)	123.5(11)	C(22)-C(23)-C(25)	131.3(10)
N(1)-C(6)-N(3)	111.6(8)	N(23)-C(26)-N(21)	109.6(8)
N(4)-C(7)-C(8)	110.5(10)	N(24)-C(27)-C(28)	110.7(9)
N(4)-C(7)-C(10)	120.6(10)	N(24)-C(27)-C(30)	123.0(10)
C(8)-C(7)-C(10)	128.9(10)	C(28)-C(27)-C(30)	126.3(10)
C(7)-C(8)-C(9)	107.9(10)	C(29)-C(28)-C(27)	107.0(9)
N(3)-C(9)-C(8)	104.4(9)	N(23)-C(29)-C(28)	105.4(9)
N(3)-C(9)-C(11)	124.3(10)	N(23)-C(29)-C(31)	124.1(10)
C(8)-C(9)-C(11)	131.3(10)	C(28)-C(29)-C(31)	130.5(10)
N(41)-C(43)	1.360(14)	N(61)-C(63)	1.359(13)
N(41)-N(42)	1.368(12)	N(61)-N(62)	1.360(11)
N(41)-C(46)	1.435(13)	N(61)-C(66)	1.467(12)
N(42)-C(41)	1.341(13)	N(62)-C(61)	1.365(13)
N(43)-C(49)	1.334(13)	N(63)-N(64)	1.388(11)

## Anhang

N(43)-N(44)	1.370(11)	N(63)-C(69)	1.392(13)
N(43)-C(46)	1.453(13)	N(63)-C(66)	1.444(12)
N(44)-C(47)	1.340(13)	N(64)-C(67)	1.353(13)
C(41)-C(42)	1.363(16)	C(61)-C(62)	1.382(15)
C(41)-C(44)	1.507(16)	C(61)-C(64)	1.489(15)
C(42)-C(43)	1.357(15)	C(62)-C(63)	1.373(15)
C(43)-C(45)	1.488(15)	C(63)-C(65)	1.493(15)
C(47)-C(48)	1.387(15)	C(67)-C(68)	1.373(16)
C(47)-C(50)	1.481(15)	C(67)-C(70)	1.474(15)
C(48)-C(49)	1.354(15)	C(68)-C(69)	1.372(15)
C(49)-C(51)	1.494(15)	C(69)-C(71)	1.471(16)

**Tabelle A.3.** Bond lengths [Å] and angles [°].

C(43)-N(41)-N(42)	111.7(9)	C(63)-N(61)-N(62)	112.0(8)
C(43)-N(41)-C(46)	130.7(10)	C(63)-N(61)-C(66)	129.0(10)
N(42)-N(41)-C(46)	117.5(9)	N(62)-N(61)-C(66)	118.6(8)
C(41)-N(42)-N(41)	103.9(9)	N(61)-N(62)-C(61)	106.0(8)
C(49)-N(43)-N(44)	110.9(8)	N(64)-N(63)-C(69)	112.0(9)
C(49)-N(43)-C(46)	129.9(10)	N(64)-N(63)-C(66)	118.4(8)
N(44)-N(43)-C(46)	118.6(9)	C(69)-N(63)-C(66)	129.5(10)
C(47)-N(44)-N(43)	104.6(8)	C(67)-N(64)-N(63)	104.6(9)
N(42)-C(41)-C(42)	111.2(11)	N(62)-C(61)-C(62)	107.9(10)
N(42)-C(41)-C(44)	121.0(12)	N(62)-C(61)-C(64)	122.4(10)
C(42)-C(41)-C(44)	127.7(12)	C(62)-C(61)-C(64)	129.7(10)
C(43)-C(42)-C(41)	107.5(11)	C(63)-C(62)-C(61)	109.2(10)
C(42)-C(43)-N(41)	105.6(10)	N(61)-C(63)-C(62)	104.8(10)
C(42)-C(43)-C(45)	131.8(12)	N(61)-C(63)-C(65)	123.3(10)
N(41)-C(43)-C(45)	122.5(11)	C(62)-C(63)-C(65)	131.6(10)
N(41)-C(46)-N(43)	111.8(9)	N(63)-C(66)-N(61)	109.3(8)
N(44)-C(47)-C(48)	110.8(10)	N(64)-C(67)-C(68)	109.7(10)
N(44)-C(47)-C(50)	120.1(11)	N(64)-C(67)-C(70)	122.6(12)
C(48)-C(47)-C(50)	129.1(11)	C(68)-C(67)-C(70)	127.6(11)
C(49)-C(48)-C(47)	105.6(10)	C(69)-C(68)-C(67)	110.3(11)
N(43)-C(49)-C(48)	108.2(10)	C(68)-C(69)-N(63)	103.3(10)
N(43)-C(49)-C(51)	122.0(11)	C(68)-C(69)-C(71)	134.8(11)
C(48)-C(49)-C(51)	129.7(11)	N(63)-C(69)-C(71)	121.9(11)
N(81)-N(82)	1.366(11)	N(101)-N(102)	1.358(11)
N(81)-C(83)	1.370(13)	N(101)-C(103)	1.358(13)
N(81)-C(86)	1.443(12)	N(101)-C(106)	1.460(12)
N(82)-C(81)	1.354(14)	N(102)-C(101)	1.335(13)
N(83)-C(89)	1.344(13)	N(103)-N(104)	1.367(12)
N(83)-N(84)	1.373(11)	N(103)-C(109)	1.380(14)
N(83)-C(86)	1.459(12)	N(103)-C(106)	1.452(13)
N(84)-C(87)	1.365(13)	N(104)-C(107)	1.333(14)
C(81)-C(82)	1.389(17)	C(101)-C(102)	1.401(15)
C(81)-C(84)	1.513(17)	C(101)-C(104)	1.491(16)
C(82)-C(83)	1.327(16)	C(102)-C(103)	1.332(15)
C(83)-C(85)	1.515(16)	C(103)-C(105)	1.520(15)
C(87)-C(88)	1.374(16)	C(107)-C(108)	1.396(17)
C(87)-C(90)	1.523(15)	C(107)-C(111)	1.505(17)
C(88)-C(89)	1.343(15)	C(108)-C(109)	1.346(17)
C(89)-C(91)	1.514(15)	C(109)-C(110)	1.457(16)
N(82)-N(81)-C(83)	111.4(9)	N(102)-N(101)-C(103)	109.5(8)
N(82)-N(81)-C(86)	118.0(8)	N(102)-N(101)-C(106)	119.7(8)
C(83)-N(81)-C(86)	130.5(10)	C(103)-N(101)-C(106)	129.9(10)
C(81)-N(82)-N(81)	104.7(9)	C(101)-N(102)-N(101)	107.0(8)
C(89)-N(83)-N(84)	111.2(8)	N(104)-N(103)-C(109)	111.3(10)
C(89)-N(83)-C(86)	130.7(10)	N(104)-N(103)-C(106)	117.3(8)
N(84)-N(83)-C(86)	117.5(8)	C(109)-N(103)-C(106)	131.3(11)



## Anhang

C(87)-N(84)-N(83)	104.5(8)	C(107)-N(104)-N(103)	104.6(9)
N(82)-C(81)-C(82)	109.0(11)	N(102)-C(101)-C(102)	108.3(10)
N(82)-C(81)-C(84)	121.9(12)	N(102)-C(101)-C(104)	121.8(10)
C(82)-C(81)-C(84)	129.1(13)	C(102)-C(101)-C(104)	129.8(11)
C(83)-C(82)-C(81)	108.8(11)	C(103)-C(102)-C(101)	107.3(10)
C(82)-C(83)-N(81)	106.0(11)	C(102)-C(103)-N(101)	107.8(10)
C(82)-C(83)-C(85)	133.1(12)	C(102)-C(103)-C(105)	131.0(11)

**Tabelle A.3.** Bond lengths [Å] and angles [°].

N(81)-C(83)-C(85)	120.9(11)	N(101)-C(103)-C(105)	120.9(11)
N(81)-C(86)-N(83)	110.3(9)	N(103)-C(106)-N(101)	109.9(9)
N(84)-C(87)-C(88)	109.1(10)	N(104)-C(107)-C(108)	111.0(11)
N(84)-C(87)-C(90)	119.5(10)	N(104)-C(107)-C(111)	121.2(12)
C(88)-C(87)-C(90)	131.4(11)	C(108)-C(107)-C(111)	127.8(12)
C(89)-C(88)-C(87)	108.2(10)	C(109)-C(108)-C(107)	107.0(12)
C(88)-C(89)-N(83)	106.9(11)	C(108)-C(109)-N(103)	106.1(12)
C(88)-C(89)-C(91)	130.6(11)	C(108)-C(109)-C(110)	132.4(13)
N(83)-C(89)-C(91)	122.4(10)	N(103)-C(109)-C(110)	121.5(13)
Cl(1)-O(14)	1.371(9)	Cl(2)-O(21)	1.428(8)
Cl(1)-O(13)	1.410(8)	Cl(2)-O(24)	1.434(8)
Cl(1)-O(12)	1.426(8)	Cl(2)-O(22)	1.446(7)
Cl(1)-O(11)	1.446(8)	Cl(2)-O(23)	1.450(9)
O(14)-Cl(1)-O(13)	113.2(7)	O(21)-Cl(2)-O(24)	110.8(5)
O(14)-Cl(1)-O(12)	112.2(7)	O(21)-Cl(2)-O(22)	108.3(5)
O(13)-Cl(1)-O(12)	111.5(5)	O(24)-Cl(2)-O(22)	109.0(5)
O(14)-Cl(1)-O(11)	105.2(7)	O(21)-Cl(2)-O(23)	109.5(5)
O(13)-Cl(1)-O(11)	106.3(5)	O(24)-Cl(2)-O(23)	108.8(5)
O(12)-Cl(1)-O(11)	107.9(6)	O(22)-Cl(2)-O(23)	110.5(5)
Cl(3)-O(33)	1.411(7)	Cl(4)-O(42)	1.406(9)
Cl(3)-O(31)	1.421(7)	Cl(4)-O(43)	1.414(8)
Cl(3)-O(34)	1.421(8)	Cl(4)-O(44)	1.424(8)
Cl(3)-O(32)	1.438(8)	Cl(4)-O(41)	1.459(9)
O(33)-Cl(3)-O(31)	111.3(5)	O(42)-Cl(4)-O(43)	110.4(6)
O(33)-Cl(3)-O(34)	108.8(5)	O(42)-Cl(4)-O(44)	109.9(6)
O(31)-Cl(3)-O(34)	109.5(5)	O(43)-Cl(4)-O(44)	109.6(5)
O(33)-Cl(3)-O(32)	109.4(5)	O(42)-Cl(4)-O(41)	109.1(6)
O(31)-Cl(3)-O(32)	108.7(5)	O(43)-Cl(4)-O(41)	108.0(6)
O(34)-Cl(3)-O(32)	109.2(5)	O(44)-Cl(4)-O(41)	109.7(5)
Cl(5)-O(53)	1.399(9)	Cl(6)-O(61)	1.430(7)
Cl(5)-O(52)	1.400(9)	Cl(6)-O(62)	1.432(8)
Cl(5)-O(54)	1.418(8)	Cl(6)-O(63)	1.439(7)
Cl(5)-O(51)	1.433(9)	Cl(6)-O(64)	1.445(8)
O(53)-Cl(5)-O(52)	108.8(8)	O(61)-Cl(6)-O(62)	108.5(5)
O(53)-Cl(5)-O(54)	110.0(6)	O(61)-Cl(6)-O(63)	109.0(5)
O(52)-Cl(5)-O(54)	107.4(7)	O(62)-Cl(6)-O(63)	110.7(5)
O(53)-Cl(5)-O(51)	112.0(6)	O(61)-Cl(6)-O(64)	108.9(5)
O(52)-Cl(5)-O(51)	107.5(6)	O(62)-Cl(6)-O(64)	110.5(5)
O(54)-Cl(5)-O(51)	110.9(6)	O(63)-Cl(6)-O(64)	109.3(5)

**Tabelle A.4.** Anisotropic displacement parameters ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ). The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U <sup>11</sup>	U <sup>22</sup>	U <sup>33</sup>	U <sup>23</sup>	U <sup>13</sup>	U <sup>12</sup>
Cu(1)	45(1)	56(1)	51(1)	1(1)	0(1)	2(1)

## Anhang

O(1)	87(6)	69(5)	59(5)	3(4)	1(4)	16(4)
N(1)	54(6)	56(6)	61(7)	-6(5)	2(5)	-12(5)
N(2)	59(6)	61(7)	63(7)	-4(5)	-4(5)	-5(5)
N(3)	47(6)	56(5)	55(6)	-4(4)	-7(5)	0(4)
N(4)	50(6)	63(6)	44(5)	-2(4)	1(5)	-6(4)
C(1)	63(8)	68(8)	53(8)	-13(7)	-1(6)	-18(6)
C(2)	87(9)	63(8)	81(9)	7(8)	-2(8)	-24(7)
C(3)	79(9)	76(9)	54(8)	0(7)	0(6)	-32(7)
C(4)	91(9)	68(8)	82(9)	-11(7)	4(7)	-15(7)
C(5)	126(12)	120(11)	55(8)	6(8)	22(8)	-58(10)
C(6)	48(7)	68(8)	48(7)	4(6)	-7(5)	2(6)
C(7)	41(7)	68(7)	66(9)	10(6)	-7(6)	0(6)
C(8)	47(7)	67(7)	59(8)	9(6)	0(6)	2(6)
C(9)	56(7)	52(7)	52(7)	0(5)	3(6)	5(5)
C(10)	46(7)	112(10)	68(8)	-13(7)	9(6)	-15(7)
C(11)	67(8)	72(8)	56(8)	-2(6)	-1(6)	1(6)
N(21)	40(5)	53(5)	60(6)	9(4)	2(5)	2(4)
N(22)	48(6)	63(6)	43(5)	0(4)	-2(5)	7(4)
N(23)	46(5)	57(6)	55(6)	1(5)	6(4)	4(4)
N(24)	61(6)	53(6)	54(6)	0(5)	-2(5)	11(5)
C(21)	54(8)	86(8)	40(7)	2(6)	-12(6)	5(6)
C(22)	32(7)	90(9)	63(8)	19(6)	-5(6)	-7(6)
C(23)	62(8)	70(7)	36(7)	1(5)	-9(6)	-4(6)
C(24)	37(7)	113(10)	82(9)	18(8)	16(6)	14(6)
C(25)	66(8)	99(10)	63(8)	-2(7)	-8(6)	6(7)
C(26)	44(7)	55(7)	56(7)	26(6)	-2(5)	-1(5)
C(27)	65(8)	63(8)	57(8)	9(7)	9(6)	15(6)
C(28)	71(8)	64(7)	58(8)	16(7)	9(6)	20(6)
C(29)	54(7)	48(7)	76(9)	-13(6)	9(6)	12(6)
C(30)	98(10)	79(8)	54(8)	18(6)	3(7)	15(7)
C(31)	79(9)	72(8)	72(8)	-1(7)	10(7)	26(7)
Cu(2)	47(1)	57(1)	64(1)	0(1)	-6(1)	-2(1)
O(2)	63(5)	74(5)	63(5)	-3(4)	-2(4)	-13(4)
N(41)	52(6)	47(6)	74(7)	-5(5)	0(5)	7(4)
N(42)	62(6)	58(7)	66(7)	8(5)	-5(5)	9(5)
N(43)	41(6)	54(6)	70(7)	-1(5)	-13(5)	1(4)
N(44)	47(6)	59(6)	59(6)	-6(5)	-3(5)	6(4)
C(41)	55(7)	69(9)	76(9)	2(8)	-9(6)	2(6)
C(42)	76(9)	64(8)	77(9)	-3(8)	-13(7)	4(7)
C(43)	62(8)	73(9)	61(8)	4(7)	-2(6)	0(6)
C(44)	91(10)	70(8)	96(11)	3(8)	-2(8)	12(7)
C(45)	86(9)	65(8)	91(10)	4(7)	19(7)	23(7)
C(46)	56(8)	46(7)	84(8)	-8(6)	-10(6)	4(5)
C(47)	44(7)	65(7)	73(9)	-8(6)	-6(6)	0(6)
C(48)	55(8)	58(7)	73(9)	-6(6)	-14(6)	-1(6)
C(49)	63(8)	53(7)	61(8)	-17(6)	-7(7)	1(6)
C(50)	51(7)	107(10)	65(8)	5(7)	2(6)	5(7)
C(51)	70(8)	65(7)	60(8)	-2(6)	-11(6)	1(6)
N(61)	45(6)	64(6)	58(6)	5(5)	-5(5)	-3(4)
N(62)	48(6)	59(6)	55(6)	-5(5)	-12(5)	-1(4)

**Tabelle A.4.** Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ). The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2 [ h^2 a^* U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12} ]$

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
N(63)	42(5)	59(6)	67(7)	8(5)	-5(5)	-4(5)
N(64)	62(6)	47(6)	64(7)	-6(5)	-6(5)	-13(5)
C(61)	49(8)	63(7)	69(9)	-10(6)	-7(6)	-1(6)

## Anhang

C(62)	51(8)	87(9)	55(8)	-6(6)	-10(6)	0(6)
C(63)	57(8)	67(8)	67(8)	-2(6)	-13(7)	2(6)
C(64)	51(7)	96(9)	83(9)	2(7)	7(7)	-8(7)
C(65)	54(7)	116(10)	58(8)	8(7)	-5(6)	-9(7)
C(66)	44(7)	59(7)	79(8)	-9(6)	0(6)	-7(5)
C(67)	71(8)	70(8)	61(8)	-6(7)	-7(7)	0(7)
C(68)	86(9)	68(8)	73(9)	-7(8)	-9(7)	-12(7)
C(69)	40(6)	59(7)	84(9)	1(7)	9(6)	-4(6)
C(70)	89(10)	76(9)	90(10)	-17(7)	4(8)	-23(7)
C(71)	84(9)	78(9)	91(10)	6(8)	4(8)	-29(7)
Cu(3)	48(1)	58(1)	63(1)	1(1)	-4(1)	0(1)
O(3)	106(7)	73(5)	65(5)	6(4)	8(5)	-11(5)
N(81)	50(5)	61(6)	54(6)	6(5)	-4(5)	-8(5)
N(82)	68(6)	50(6)	65(7)	-13(5)	-7(5)	-18(5)
N(83)	43(6)	68(6)	49(6)	11(5)	-3(5)	-3(4)
N(84)	46(6)	57(6)	61(6)	0(5)	-14(5)	-2(4)
C(81)	70(9)	91(10)	71(9)	-3(8)	1(7)	-7(7)
C(82)	84(10)	64(8)	90(10)	-4(8)	-12(8)	-20(7)
C(83)	39(7)	64(8)	88(10)	3(8)	-2(6)	-3(6)
C(84)	135(13)	88(10)	98(12)	-3(9)	12(10)	-36(9)
C(85)	73(9)	81(9)	86(10)	13(7)	12(7)	-18(7)
C(86)	43(7)	65(7)	65(7)	-3(6)	-5(5)	-8(5)
C(87)	59(8)	69(8)	65(9)	-11(6)	3(7)	2(6)
C(88)	52(9)	88(9)	86(10)	-13(7)	-18(7)	4(7)
C(89)	46(8)	61(7)	81(9)	5(6)	-6(7)	0(6)
C(90)	58(8)	96(9)	70(8)	10(7)	11(6)	-7(7)
C(91)	62(8)	110(10)	59(8)	9(7)	-5(6)	-13(7)
N(101)	48(6)	54(6)	67(7)	-7(5)	-7(5)	6(4)
N(102)	43(6)	70(6)	55(6)	-5(5)	0(5)	9(5)
N(103)	57(6)	56(6)	79(8)	4(6)	2(5)	9(5)
N(104)	76(7)	53(6)	56(7)	10(5)	3(5)	13(5)
C(101)	58(8)	76(8)	65(9)	-1(6)	-13(7)	6(6)
C(102)	45(7)	79(8)	70(9)	-10(7)	2(6)	6(6)
C(103)	80(9)	65(8)	55(8)	-16(6)	3(7)	5(7)
C(104)	63(8)	121(11)	77(9)	-10(8)	2(7)	25(8)
C(105)	71(8)	72(8)	78(9)	-7(7)	-8(7)	14(6)
C(106)	61(8)	72(8)	38(6)	-8(6)	11(5)	16(6)
C(107)	76(9)	67(9)	78(9)	-4(8)	4(7)	9(7)
C(108)	77(9)	69(9)	109(12)	23(10)	2(8)	8(7)
C(109)	57(8)	68(9)	108(12)	-23(9)	10(8)	12(7)
C(110)	100(10)	69(8)	94(10)	2(7)	50(8)	35(7)
C(111)	124(12)	79(9)	81(10)	17(8)	-5(9)	23(8)
Cl(1)	62(2)	57(2)	74(2)	2(2)	2(2)	2(2)
O(11)	86(6)	114(7)	81(6)	-27(6)	-2(5)	20(5)
O(12)	67(6)	149(8)	81(6)	41(6)	14(5)	27(5)
O(13)	77(6)	138(8)	75(6)	1(6)	-20(5)	15(6)
O(14)	167(11)	62(6)	230(14)	28(7)	57(10)	-26(7)
Cl(2)	60(2)	67(2)	67(2)	8(2)	-7(2)	-10(2)

**Tabelle A.4.** Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ). The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2 [ h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12} ]$

	U <sup>11</sup>	U <sup>22</sup>	U <sup>33</sup>	U <sup>23</sup>	U <sup>13</sup>	U <sup>12</sup>
O(21)	97(6)	58(5)	98(6)	12(5)	7(5)	2(4)
O(22)	64(5)	82(5)	62(5)	18(4)	-7(4)	-6(4)
O(23)	65(6)	89(6)	100(7)	-15(5)	1(5)	-15(5)
O(24)	70(5)	98(6)	87(6)	7(5)	-15(5)	-26(5)
Cl(3)	54(2)	56(2)	61(2)	-4(2)	0(2)	2(1)
O(31)	62(5)	118(7)	64(5)	-18(5)	-6(4)	-10(5)

## Anhang

O(32)	65(5)	117(7)	80(6)	-14(5)	14(5)	-2(5)
O(33)	98(6)	58(5)	84(6)	-20(4)	5(5)	-1(4)
O(34)	105(7)	75(6)	84(6)	25(5)	-8(5)	5(5)
Cl(4)	68(2)	53(2)	72(2)	1(2)	-6(2)	0(2)
O(41)	77(6)	103(7)	109(7)	28(6)	10(5)	22(5)
O(42)	160(10)	56(6)	138(9)	-24(6)	42(7)	-3(6)
O(43)	79(6)	117(7)	97(7)	20(6)	-28(5)	-15(5)
O(44)	103(7)	64(5)	101(7)	24(5)	-21(5)	-13(5)
Cl(5)	66(2)	57(2)	76(2)	2(2)	-4(2)	1(2)
O(51)	68(6)	129(8)	106(7)	44(6)	16(5)	19(5)
O(52)	197(12)	63(6)	207(13)	-19(7)	113(10)	1(7)
O(53)	89(7)	187(11)	115(8)	25(8)	-35(6)	-32(7)
O(54)	116(8)	90(6)	99(7)	37(6)	-15(6)	-29(6)
Cl(6)	60(2)	65(2)	70(2)	9(2)	-5(2)	-10(2)
O(61)	62(5)	78(5)	59(5)	12(4)	-7(4)	-13(4)
O(62)	94(6)	58(5)	92(6)	16(4)	17(5)	10(4)
O(63)	70(5)	93(6)	68(5)	1(5)	-11(4)	-24(5)
O(64)	55(5)	96(6)	88(6)	-16(5)	6(4)	-20(4)

**Tabelle A.5.** Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ).

	x	y	z	U(eq)
H(1O1)	8516	2581	7677	108
H(2O1)	9298	2590	8337	108
H(2)	6193	1499	8834	93
H(4A)	6962	1519	7510	120
H(4B)	6708	1766	7206	120
H(4C)	8542	1678	7451	120
H(5A)	5502	1868	10246	149
H(5B)	7318	1768	10456	149
H(5C)	5823	1607	10179	149
H(6A)	7340	2181	9975	66
H(6B)	7264	2310	9242	66
H(8)	13087	2335	10283	70
H(10A)	12732	2424	8343	113
H(10B)	13862	2226	8680	113
H(10C)	14051	2472	8999	113
H(11A)	9143	2341	10978	98
H(11B)	10929	2245	11262	98
H(11C)	9487	2079	10960	98
H(22)	5617	2185	5840	75
H(24A)	4916	2139	7464	115
H(24B)	4542	2362	7022	115
H(24C)	5861	2365	7695	115
H(25A)	9567	2202	5128	115
H(25B)	7813	2089	4882	115
H(25C)	9304	1940	5238	115
H(26A)	11481	2091	6189	62
H(26B)	11469	2264	6827	62
H(28)	12961	1507	7775	77
H(30A)	12339	1850	9175	116
H(30B)	11950	1593	9016	116
H(30C)	10453	1768	9015	116
H(31A)	13691	1770	6203	111
H(31B)	11843	1683	5983	111
H(31C)	13191	1520	6375	111
H(1O2)	8989	4054	2473	101
H(2O2)	9230	4115	3199	101
H(42)	7063	5203	3292	88

## Anhang

H(44A)	7224	4908	1744	130
H(44B)	9176	4951	1926	130
H(44C)	7874	5149	2000	130
H(45A)	6466	4864	4827	120
H(45B)	6632	5124	4667	120
H(45C)	8243	4984	4949	120
H(46A)	7780	4395	3877	76
H(46B)	7898	4539	4583	76
H(48)	13560	4342	4959	76
H(50A)	14376	4422	3318	112
H(50B)	13206	4220	3035	112
H(50C)	14524	4185	3699	112
H(51A)	10090	4640	5550	99
H(51B)	11398	4461	5883	99
H(51C)	9570	4383	5585	99

**Tabelle A.5.** Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$ ).

	x	y	z	U(eq)
H(62)	6167	4436	447	78
H(64A)	5034	4300	1692	115
H(64B)	5486	4528	2097	115
H(64C)	6395	4302	2351	115
H(65A)	10097	4400	-252	115
H(65B)	9897	4664	-197	115
H(65C)	8372	4515	-524	115
H(66A)	12031	4365	1431	73
H(66B)	12016	4529	769	73
H(68)	13608	5130	2269	92
H(70A)	11148	4903	3541	128
H(70B)	12694	5069	3516	128
H(70C)	13010	4814	3718	128
H(71A)	12441	4927	504	127
H(71B)	14251	4826	723	127
H(71C)	13895	5084	843	127
H(103)	5094	4263	7396	122
H(203)	4869	4262	8083	122
H(82)	701	3222	8417	97
H(84A)	1779	3531	6889	160
H(84B)	1432	3277	7083	160
H(84C)	3304	3369	7124	160
H(85A)	1948	3439	10129	120
H(85B)	372	3298	9808	120
H(85C)	221	3562	9906	120
H(86A)	2396	3843	9784	70
H(86B)	2421	3992	9093	70
H(88)	8221	3939	10124	92
H(90A)	8786	3825	8394	111
H(90B)	9463	4035	8847	111
H(90C)	8041	4067	8220	111
H(91A)	4326	3984	10808	116
H(91B)	6036	3865	11089	116
H(91C)	4492	3719	10772	116
H(102)	878	3961	5601	78
H(10D)	1220	4122	7492	131
H(10E)	98	3907	7300	131
H(10F)	-151	4128	6837	131
H(10G)	4791	3911	4953	112
H(10H)	3000	3816	4673	112
H(10I)	4387	3652	5036	112

## *Anhang*

---

H(10A)	6546	3772	5981	68
H(10B)	6663	3926	6666	68
H(108)	7378	3122	7381	102
H(11D)	6243	3315	5718	128
H(11E)	7895	3186	6012	128
H(11F)	7990	3443	5810	128
H(11G)	7403	3387	8860	143
H(11H)	5993	3207	8633	143
H(11I)	5486	3460	8762	143

---

## Anhang B

### B.1 Publikationen

1. M. Rolff, J. N. Hamann, F. Tuczek,  
*"Benzylic ligand hydroxylation starting from a dicopper- $\mu$ - $\eta^2$ : $\eta^2$  peroxo intermediate: Dramatic acceleration of the reaction by hydrogen-atom donors"*  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50 (30), 6924 – 6927.
2. J. N. Hamann, F. Tuczek,  
*"New catalytic model systems of tyrosinase: fine tuning of the reactivity with pyrazole-based N-donor ligands"*  
*Chem. Commun.* **2014**, 50 (18), 2298 – 2300.
3. J. N. Hamann, M. Rolff, F. Tuczek,  
*"Monooxygenation of an appended phenol in a model system of tyrosinase: Implications on the enzymatic reaction mechanism"*  
*Dalton Trans.* **2015**, 44, 3251 – 3258.
4. J. N. Hamann, R. Schneider, F. Tuczek,  
*"Catalytic oxygenation of various monophenols by copper(I) complexes with bis(pyrazolyl)methane ligands: Differences in reactivity"*  
*J. Coord. Chem.* **2015**, 68, 3259 – 3271.
5. J. N. Hamann, B. Herzigkeit, R. Jurgeleit, F. Tuczek,  
*"Small-molecule models of tyrosinase: From ligand hydroxylation to catalytic monooxygenation of external substrates"*  
*Coord. Chem. Rev.* **2016**, doi.org/10.1016/j.ccr.2016.07.009.
6. J. N. Hamann, B. Flöser, R. Schneider, F. Tuczek,  
*"High fidelity models of the dinuclear copper site in pMMO: Reaction behavior towards dioxygen"*  
*Manuscript in preparation.*

## **B.2 Konferenzbeiträge**

1. COST-Meeting CM 1003 WG 2,  
Poster: "*Biomimetic chelate ligands for catalytic tyrosinase model systems*"  
Göttingen, **2012**.
2. 9. Koordinationschemie-Tagung,  
Poster: "*Biomimetische N-Donor Chelatliganden für katalytische Tyrosinase-Modellsysteme*"  
Bayreuth, **2013**.
3. COST-Meeting CM 1003,  
Vortrag: "*Synthesis and characterization of catalytic and stoichiometric model systems of tyrosinase*"  
Lund / Schweden, **2014**.
4. 11. Koordinationschemie-Tagung,  
Vortrag: "*Model systems of tyrosinase with multidentate N-donor ligands: synthetic and spectroscopic studies*"  
Paderborn, **2015**.



## B.3 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name:	Jessica Nadine Hamann
Geburtsdatum:	30.08.1987
Geburtsort:	Eckernförde
Staatsangehörigkeit:	deutsch

### Schulbildung

09/1994 – 07/1998	Grundschule Holtsee
08/1998 – 07/2007	Peter-Ustinov-Schule Eckernförde; Abschluss Abitur

### Hochschulstudium

10/2007 – 07/2011	Studium der Chemie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel; Abschluss Bachelor of Science
06/2010 – 09/2010	Bachelorarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. F. Tuczek am Institut für Anorganische Chemie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel: <i>„Mehrzählige Liganden mit koordiniertem Phenolrest für die Modellierung der Tyrosinase-Reaktion“</i>
10/2010 – 08/2012	Studium der Chemie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel; Abschluss Master of Science
02/2012 – 08/2012	Masterarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. F. Tuczek am Institut für Anorganische Chemie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel: <i>„Multidentate Pyrazol-Imin-Liganden für die Synthese katalytischer Tyrosinase-Modellsysteme“</i>

### Promotion

10/2012 – 10/2016	Promotion in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. F. Tuczek am Institut für Anorganische Chemie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel: <i>„Modellsysteme für die Tyrosinase und die partikuläre Methanmonooxygenase (pMMO): Synthetische und spektroskopische Studien mit pyridin- und pyrazolbasierten Liganden“</i>
-------------------	--

### PostDoc

ab 01/2017	PostDoc am Catalysis Research Laboratory Heidelberg (CaRLa)
------------	---



## Danksagung

Bevor diese Arbeit nun nach vielen, vielen Seiten endet, ist es an der Zeit noch einigen Personen meinen großen Dank auszusprechen! Denn ohne ihre Hilfe und Unterstützung wäre die Anfertigung meiner Doktorarbeit in der vorliegenden Form nicht möglich gewesen.

Zu allererst möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Felix Tuczek dafür danken, dass ich das äußerst spannende und herausfordernde Thema der Kupfer-Modellchemie bearbeiten durfte und für das damit in mich gesetzte Vertrauen. In diesem Zusammenhang möchte ich mich für die Anregungen und Diskussionen bedanken sowie der Möglichkeit meine Ergebnisse zu publizieren und an Konferenzen teilzunehmen.

Der spektroskopischen Abteilung des Instituts für Anorganische Chemie danke ich für das Messen zahlreicher IR-Proben und Elementaranalysen. Herrn Dr. Jan Kraher gilt ein großer Dank für das Messen unendlich vieler NMR-Spektren. Auch von leicht paramagnetischen Proben oder von 1 mg Substanz sehen die Spektren hervorragend aus! Ebenso möchte ich Herrn Prof. Dr. Näther und Frau Jeß für das Lösen der Kristallstrukturen danken.

Dem gesamten Arbeitskreis Tuczek sowie vielen ehemaligen Mitgliedern möchte ich für die unterhaltsame Arbeitsatmosphäre und stetige Hilfsbereitschaft danken. Micha, danke für deine unschlagbaren Synthesetipps! In diesem Zusammenhang geht ebenso ein großes Dankeschön an Bene für seine Mühe mit den DFT-Rechnungen meiner Systeme!

An das Kupfer-Labor R.113, in dem ich die vergangenen vier Jahre verbracht habe, geht ein großes Dankeschön für den Arbeitsalltag im saubersten Labor. ;-) Insbesondere Franzi, Ramona und Benji, es war eine sehr schöne Zusammenarbeit mit euch und es hat viel Spaß gemacht, mit euch über das Cu-Business und viele kreativen Ideen zu diskutieren!

Nadja, Mareike und Micha, danke für gemeinsame Stunden, auch außerhalb des Labors! Nadja, dir möchte ich ganz besonders für dein offenes Ohr und Mut machen in vielen Situationen danken!

Ramona, Nadja, Benji, Lena und Sarah gilt ein besonderes Dankeschön für das unermüdliche Korrekturlesen dieser Arbeit, ihre Zeit und Mühe sowie für ihre immense Sorgfalt!

Besonders danken möchte ich ebenso meinen langjährigen Weggefährten Sarah, Svenja, Thomas, Thomas und Morten für unsere schöne und herausfordernde Zeit des Chemie-Studiums und ihre Freundschaft darüber hinaus, die als wichtiges Element zum Gelingen dieser Doktorarbeit beigetragen hat!

Narina, dir möchte ich für dein Verständnis danken, dass ich in den letzten Monaten leider nur wenig Zeit für dich hatte! Ich kann mich immer auf dich verlassen, du bist die beste Freundin, die es gibt!

Darüber hinaus gebührt ein liebes Dankeschön der Familie Cordes für ihre herzliche Aufnahme, ihren stetigen Zuspruch und ihre aufmunternden Worte in den vergangenen Jahren und ganz besonders danke ich Elke und Wolfgang für ihren Sohn.

Der allerliebste und nicht mit Worten zu beschreibende Dank gilt meinen Eltern! Mama und Rolf, ohne euch wären mein Studium und meine Promotion nicht möglich gewesen und ich danke euch für eure unendliche Liebe, euren Rückhalt und eure Unterstützung zu jeder Zeit. Danke, ihr seid wunderbar!!

Meine dankenden Worte möchte ich damit abschließen, dass ich dem wichtigsten Menschen meinen Dank ausspreche. André, tausend Dank für dein Verständnis und deine Geduld, dass du immer an mich glaubst und jederzeit die richtigen Worte findest, um mich zum Lachen zu bringen. Ich danke dir für deine Liebe und Fürsorge und dass du mir in stressigen Zeiten immer den Rücken freigehalten hast. Danke für einfach alles!

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, Jessica Nadine Hamann, an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit, abgesehen von der Beratung durch meinen Betreuer Prof. Dr. Felix Tucek, selbstständig und ohne unzulässige Hilfe Dritter und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel erarbeitet und verfasst habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe des Literaturzitats gekennzeichnet. Ich habe keine vorherigen Promotionsversuche unternommen und diese Arbeit hat an keiner anderen Stelle im Rahmen eines Prüfungsverfahrens vorgelegen. Zum Zeitpunkt der Abgabe wurden Teile dieser Dissertation in Form von Tagungsbeiträgen vorgestellt bzw. zur Veröffentlichung eingereicht.

Die vorliegende Arbeit wurde von mir unter Einhaltung der Regeln guter wissenschaftlicher Praxis der Deutschen Forschungsgemeinschaft erstellt.

Kiel, den

---

(Jessica Nadine Hamann)

