

Kupfer-Monooxygenasen

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 14154–14162

Internationale Ausgabe: doi.org/10.1002/anie.202101035

Deutsche Ausgabe: doi.org/10.1002/ange.202101035

Katalytische Oxygenierung von Kohlenwasserstoffen durch Mono- μ -oxo-Dikupfer(II)-Spezies erzeugt durch O-O-Spaltung von tetranuklearen $\text{Cu}^{\text{I}}/\text{Cu}^{\text{II}}$ -Peroxo-Komplexen*Ramona Jurgeleit, Benjamin Grimm-Lebsanft, Benedikt Maria Flöser, Melissa Teubner, Sören Buchenau, Laura Senft, Jonas Hoffmann, Maria Naumova, Christian Näther, Ivana Ivanović-Burmazović, Michael Rübhausen* und Felix Tuczek***Professor Wolfgang Kaim zum 70. Geburtstag gewidmet*

Abstract: Eine der Herausforderungen der Katalyse ist die Transformation inerte C-H-Bindungen in nützliche Produkte. Kupferhaltige Monooxygenasen spielen hier eine wichtige Rolle. Wir zeigen, dass die Tieftemperatur-Oxygenierung zweikerniger Kupfer(I)-Komplexe zu tetranuklearen, gemischtvalenten μ_4 -Peroxo- $[\text{Cu}^{\text{I}}/\text{Cu}^{\text{II}}]_2$ -Komplexen führt. Diese Cu_4O_2 -Intermediate erfahren eine irreversible, thermisch aktivierte O-O-Bindungsspaltung, wobei Cu_2O -Komplexe entstehen, die eine stark exotherme H-Atom-Abstraktion von Kohlenwasserstoffen, gekoppelt an einen O-Transfer, katalysieren. Die Cu_2O -Spezies können auch mit N_2O erzeugt werden, was ihr Potential zur Aktivierung kleiner Moleküle zeigt. Die Bindung und Spaltung von O_2 , die zu den primären Cu_4O_2 -Intermediaten bzw. -Komplexen führt, wird mit lösungsspektroskopischen Methoden und Massenspektrometrie aufgeklärt. Die Reaktivitäten dieser Spezies etablieren ein neues, zu 100 % atomökonomisches Szenario für die katalytische, kupfervermittelte Monooxygenierung organischer Substrate, bei dem beide O-Atome von O_2 eingebaut werden.

Einleitung

Die Transformation inerte C-H-Bindungen in nützliche Produkte ist eine der großen Herausforderungen der Chemie.^[1] Erfolgreiche Strategien, um dieses Problem zu lösen, werden vorzugsweise Katalysatoren involvieren, welche auf häufig vorkommenden Metallen basieren und unter milden Bedingungen arbeiten, in einer atom- und energieeffizienten Art und Weise.^[2] Einer der interessantesten Kandidaten in dieser Hinsicht ist Kupfer, auch aufgrund seiner Rolle in kupferhaltigen Monooxygenasen.^[3a,b,4] Methanmonooxygenasen (MMOs) befähigen beispielsweise methanotrophe Bakterien zur Umwandlung von Methan in Methanol unter Umgebungsbedingungen. Die Nachbildung dieser Reaktivität mit synthetischen Modellsystemen ist daher von hoher wissenschaftlicher und technologischer Bedeutung.^[2–7] Während die in der Natur vorherrschende Form von MMO, die partikuläre Methanmonooxygenase (particulate MMO, pMMO), Kupfer enthält, wird diese Reaktion in der löslichen Methanmonooxygenase (soluble MMO, sMMO) durch ein zweikerniges Eisenzentrum vermittelt. Die Identität des

[*] R. Jurgeleit, Dr. B. M. Flöser, Prof. Dr. C. Näther, Prof. Dr. F. Tuczek

Institute of Inorganic Chemistry
Christian-Albrechts-University of Kiel
Max-Eyth-Straße 2, 24118 Kiel (Deutschland)
E-Mail: ftuczek@ac.uni-kiel.de

Dr. B. Grimm-Lebsanft, M. Teubner, S. Buchenau,
Prof. Dr. M. Rübhausen
Institut für Nanostruktur- und Festkörperphysik
Center for Free Electron Laser Science (CFEL)
Universität Hamburg
Luruper Chaussee 149, 22761 Hamburg (Deutschland)
E-Mail: mruebhau@physnet.uni-hamburg.de

Dr. B. M. Flöser
Max Planck Institute for Chemical Energy Conversion
Stiftstraße 34–36, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)
M. Teubner
Department of Inorganic Chemistry, RWTH Aachen University
Landoltweg 1, 52074 Aachen (Deutschland)

L. Senft, Prof. Dr. I. Ivanović-Burmazović
Department of Chemistry and Pharmacy
Friedrich-Alexander-University of Erlangen-Nürnberg
Egerlandstraße 1, 91058 Erlangen (Deutschland)

J. Hoffmann
Institute for Analytical and Organic Chemistry
University of Bremen
Leobener Straße 7, 28359 Bremen (Deutschland)

J. Hoffmann
MAPEX, Center for Materials and Processes, University of Bremen
Bibliothekstrasse 1, 28359 Bremen (Deutschland)

Dr. M. Naumova
DESY, Deutsches Elektronen-Synchrotron (DESY)
Notkestraße 85, 22607 Hamburg (Deutschland)

Prof. Dr. I. Ivanović-Burmazović
Department Chemie, Ludwig-Maximilians-Universität München
Butenandstraße 5–13, Haus D, 81377 München (Deutschland)

 Hintergrundinformationen und Identifikationsnummern (ORCID) der Autoren sind unter:
 <https://doi.org/10.1002/ange.202101035> zu finden.

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

aktiven Zentrums in der pMMO ist allerdings Gegenstand von Kontroversen. So wurde vorgeschlagen, dass die Methan-zu-Methanol-Konversion, in diesem Enzym 1) an einem einkernigen Kupferzentrum stattfindet,^[4b,c,8,9] 2) durch eine zweikernige Kupfer-Sauerstoff-Spezies vermittelt wird^[10–12] oder 3) einen Trikupfer-Cluster erfordert.^[1,6,13,14]

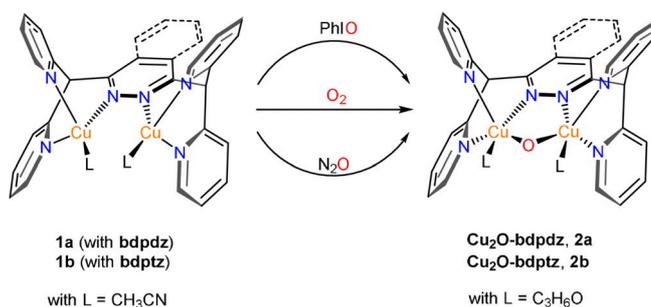
In beiden Formen der MMO, wie auch in anderen Kupfer und Eisen enthaltenden Monoxygenasen,^[1,3a,b] wird das Sauerstoffatom von O₂, das nicht in das organische Substrat eingebaut wird, zu Wasser umgesetzt. Dies ist der Grund für die Tatsache, dass diese Enzyme zwei Reduktionsäquivalente pro transferiertes O-Atom benötigen, im Allgemeinen von NAD(P)H.^[3c,15,16] Während die Bildung von Wasser zur thermodynamischen Triebkraft der Oxygenierungsreaktion beiträgt,^[3c,15,16] benötigt die Synthese dieser Reduktionsmittel Energie,^[3c,16] und es wäre zweifellos ein bedeutender Fortschritt, wenn beide O-Atome von O₂ für den Sauerstofftransfer verwendet würden. Obwohl ein solcher Mechanismus in der Natur nicht zu existieren scheint, präsentieren wir hier Evidenz für genau dieses Szenario in der synthetischen Modellchemie. Insbesondere zeigen wir, dass Tieftemperatur-Oxygenierung zweikerniger Cu^I-Komplexe mit den Liganden **bdpdz**^[17] und **bdptz**^[18] zu tetranuklearen, gemischtvalenten μ₄-Peroxo-[Cu^I/Cu^{II}]₂-Komplexen führt. Nach Erwärmen auf 238 K erleiden diese eine homolytische O-O-Bindungsspaltung, wobei zwei Mono-μ-oxo-Dikupfer(II)-Komplexe entstehen, welche ihrerseits Sauerstofftransfer zu organischen Substraten katalysieren. Eine verwandte Mono-μ-oxo-Dikupfer-Spezies vermittelt bekanntlich die anspruchsvolle Methan-zu-Methanol-Konversion in Sauerstoff-aktiviertem, kupferhaltigem Cu-ZSM-5, weshalb dieses System als anorganisches Modell der pMMO angesehen wurde.^[11] Aus diesem Grund wurde das Cu₂O-Motiv auch als mögliches Intermediat im Enzym diskutiert und wird zurzeit als eine der wichtigen Kupfer-Sauerstoff-Spezies neben den üblichen Cu₂O_x-Strukturen betrachtet.^[19–24] Diese Entwicklungen haben eine intensive Suche nach neuen Dikupferkomplexen mit einer μ-Oxo-Einheit ausgelöst. Mittlerweile wurde eine begrenzte Anzahl solcher Systeme synthetisiert und charakterisiert. Ein exzellenter Übersichtsartikel, welcher diese Arbeiten zusammenfasst, wurde von Limberg et al. publiziert.^[19]

Ergebnisse und Diskussion

Die multidentaten N-Donor-Liganden **bdpdz**^[17] und **bdptz**,^[18] welche eine zentrale Pyridazin- bzw. Phthalazineinheit enthalten, wurden mit leichten Modifikationen der publizierten Vorschriften synthetisiert; der letztere Ligand wurde auch mit Einkristall-Röntgenstrukturanalyse charakterisiert (Supporting Information Abschnitte S2 und S3.1). Addition zweier Äquivalente von [Cu(CH₃CN)₄]PF₆ oder [Cu(CH₃CN)₄]OTf zu diesen Liganden in Acetonitril lieferte die Komplexe [Cu₂(**bdpdz**)(CH₃CN)₂]X₂ (**1a-X**) bzw. [Cu₂(**bdptz**)(CH₃CN)₂]X₂ (**1b-X**; X = PF₆ oder OTf) in nahezu quantitativen Ausbeuten.^[25] Versuche, Einkristalle von **1b-OTf** zu erhalten, ergaben rote Kristalle, welche durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse untersucht wurden. Die Molekülstruktur entsprach allerdings einem dreikernigen,

gemischtvalenten Cu^ICu^ICu^I-Komplex, was die Fähigkeit dieser Liganden unterstreicht, sowohl Kupfer(I)- als auch Kupfer(II)-Zentren zu koordinieren (siehe unten und Abschnitt S3.2).^[25]

Tieftemperatur-Oxygenierung von **1a-OTf**, **1a-PF₆**, **1b-OTf** und **1b-PF₆** wurde in Aceton durchgeführt, wobei sowohl O₂ als auch zwei Sauerstofftransfer-(OAT)-Reagentien zum Einsatz kamen, und wurde mit UV/Vis- und Resonanz-Raman-Spektroskopie verfolgt. Die erhaltenen Resultate wurden durch ESI-Massenspektrometrie und Röntgenabsorptionsspektroskopie untermauert und durch DFT-Rechnungen ergänzt. In Kombination führen diese Daten zur Charakterisierung einer Mono-μ-oxo-Dikupfer(II)-Spezies (Schema 1), zusammen mit der Identifizierung eines ungewöhnlichen tetranuklearen, gemischtvalenten μ₄-Peroxo-



Schema 1. Zugang zu den Cu₂O-Komplexen: Die Gegenionen X sind Hexafluorophosphat (PF₆⁻) oder Triflat (OTf) und sind der Übersichtlichkeit halber weggelassen.

[Cu^I/Cu^{II}]₂-Intermediats in beiden Typen von Komplexen (siehe unten).

Bei der Reaktion von **1a** and **1b** mit Disauerstoff bei 183 K ändert sich die Farbe der Lösung von Gelb nach schwach Grün, entsprechend einer Änderung des anfänglichen Präkursor-Spektrums (Abbildung 1 a, schwarz) zu einem Produkt-Spektrum mit zwei charakteristischen Merkmalen – einer breiten Schulter bei 390 nm ($\epsilon = 2770 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) und einer Bande bei 621 nm ($\epsilon = 222 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$; Abbildung 1 a, blau; Tabelle 1). Die Bildung der schwach grünen Lösung war für **1b-OTf** bereits von Lippard und Mitarbeitern in verschiedenen Lösungsmitteln bei 195 K beschrieben worden.^[25] Allmähliches Aufwärmen der Lösung auf 248 K führt zu einer Farbvertiefung nach intensiv Grün. In dem entsprechenden Spektrum (Abbildung 1 a, rot) spaltet die Bande im nahen UV in zwei Schultern bei 370 nm ($\epsilon = 2642 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) und 421 nm ($\epsilon = 1350 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) auf, wohingegen sich die 621-nm-Bande nach 630 nm ($\epsilon = 213 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) verschiebt. Die intensiv grüne Farbe, welche 1984 zum ersten Mal von Karlin et al. mit einer μ-Oxo-Dikupfer(II)-Einheit assoziiert worden war, ist ein starkes Indiz für das Vorliegen eines Cu₂O-Kerns.^[19,26] Um diese Hypothese zu überprüfen, verwendeten wir das übliche OAT-Reagenz Iodosobenzol,^[12,19,27] um die Cu₂O-Spezies zu erzeugen (Schema 1). In der Tat ändert sich bei Reaktion von **1a/1b** mit PhIO in Aceton bei 238 K die Farbe von Gelb nach intensiv Grün, und ein Spektrum bildet sich aus (Abbildung 1 a, Einschub, violett), welches dem nach

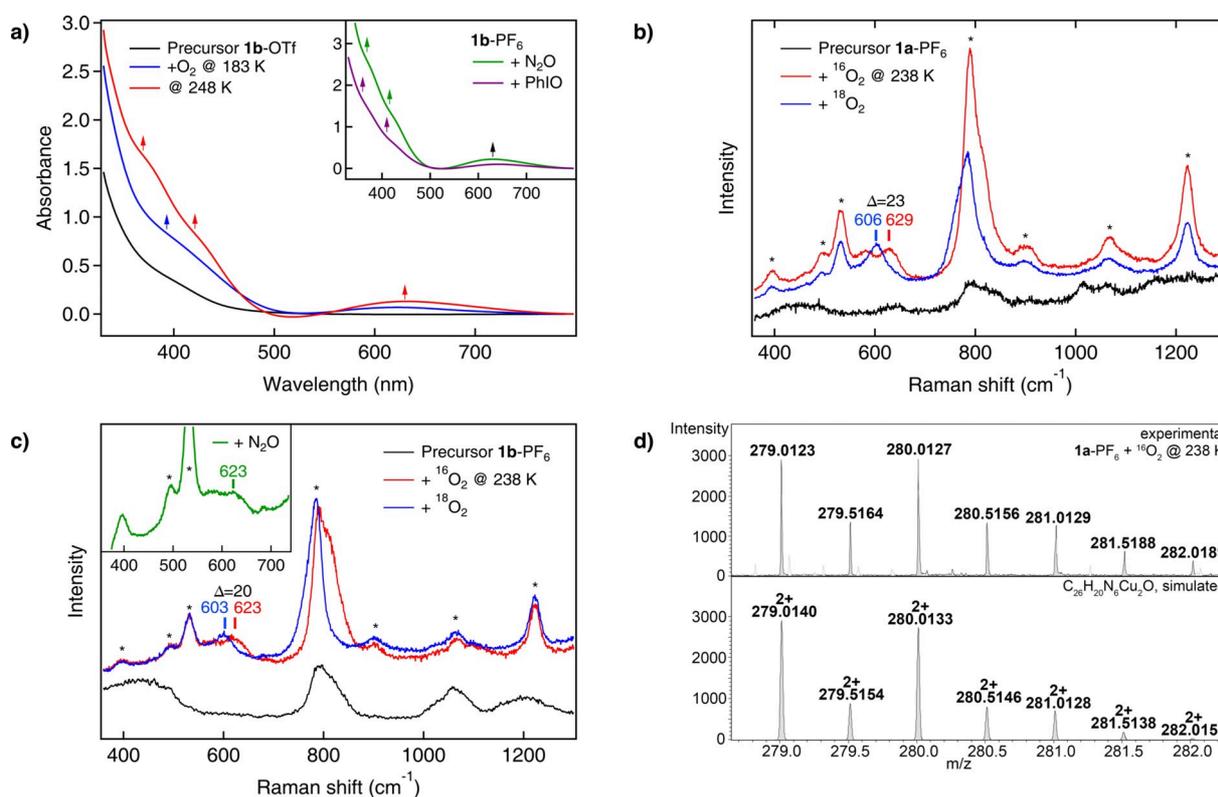


Abbildung 1. Erzeugung der Mono- μ -oxo-Spezies. a) Reaktion mit Disauerstoff: Absorptionsspektren einer Lösung von **1b-OTf** in Aceton vor (schwarz) und nach Reaktion mit O_2 (blau, rot). Die UV/Vis-Spektren der grünen Lösung nach Reaktion von **1b-PF₆** in Aceton mit N_2O (grün) bei 233 K oder mit einem Überschuss von PhIO (violett) bei 238 K sind im Einschub gezeigt. b) Resonanz-Raman-Spektren von **1a-PF₆** vor (schwarz) und nach Reaktion mit $^{16}O_2$ (rot) und $^{18}O_2$ (blau) bei 238 K. c) Resonanz-Raman-Spektren von **1b-PF₆** vor (schwarz) und nach Reaktion mit $^{16}O_2$ (rot), $^{18}O_2$ (blau) und N_2O (grün) bei 238 K. d) Ausschnitt des UHR-ESI-Massenspektrums nach Reaktion von **1a-PF₆** mit $^{16}O_2$ bei 238 K, welches die Bildung des Mono- μ -oxo-Komplexes bestätigt. Die entsprechende Spezies wird auch im Experiment mit $^{18}O_2$ nachgewiesen (siehe Abbildung S35). Allgemeine Bemerkungen: UV/Vis: $l = 1$ cm. Raman: Sternchen markieren Signale des Solvens (Aceton). Die Laserwellenlänge war 393 nm.

Tabelle 1: Spektroskopische Daten zur Bindung und Spaltung von O_2 . Zusammenfassung der experimentellen und theoretischen Daten für die Komplexe von **bdpdz** (**1a**) und **bdptz** (**1b**) nach Oxygenierung, welche zu den korrespondierenden Cu_2O (**2a/b**) bzw. Cu_4O_2 -Komplexen (**3a/b**) führt.

Cu_2O		$Cu_4O_2^{[b]}$							
Absorptionsmerkmal	TDDFT ^[a]	2a-PF₆	2a-OTf	2b-PF₆	2b-OTf	3a-PF₆	3a-OTf	3b-PF₆	3b-OTf
λ [nm]	390/380	370 (2739)	371 (2391)	368 (2488)	370 (2642)	397 (1956)	398 (2754)	393 (2150)	390 (2770)
ϵ [$M^{-1}cm^{-1}$]	431/434	421 (1282)	422 (1119)	417 (1343)	421 (1350)	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	554 + 701/572	630 (264)	630 (219)	633 (207)	630 (213)	619 (200)	613 (160)	619 (168)	621 (222)
Schwingungsmodus	DFT ^[d]	2a-PF₆	2a-OTf	2b-PF₆	2b-OTf	DFT ^[d]	3a-PF₆	3b-PF₆	3b-OTf
$\Delta(^{18}O_2)$ [cm^{-1}]									
$\nu_{Cu-O}^{[e]}$	563 (35)/ 587 (29)	629 (23)	619 (11)	623 (20)	619 (8)	523 (28)/ 534 (27)	607 (14)	607 (16)	604 (8)
ν_{O-O}	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	854 (50)/ 849 (49)	854 (62)	854 (52)	855 (57)

Allgemeine Bemerkungen: Solvens = Aceton; Oxygenierungen wurden mindestens zweifach ausgeführt; angegebene Werte sind gemittelt; $c = 0.6 - 1.0$ mm. [a] Werte sind wie folgt angegeben: **2a** (**bdpdz**)/**2b** (**bdptz**). Basierend auf der Annahme, dass Aceton das koordinierende Solvens ist, Werte mit Acetonitril anstelle von Aceton siehe Tabelle S9. DFT: B3LYP/def2-TZVP(-f). [b] Die angegebenen molaren Absorptionskoeffizienten beruhen auf der Annahme, dass die Spezies tetranuklear ist. [c] Basierend auf der Annahme, dass Aceton das koordinierende Solvens ist; Werte ohne Aceton oder mit Acetonitril siehe Tabelle S9. DFT: PBE-D3(BJ)/def2-SVP. Detaillierte Zuordnungen sowie schematische Darstellungen der Schwingungsmoden siehe Abschnitt S6.1. [d] Berechnungen wurden ohne Coliganden wie Aceton oder Acetonitril durchgeführt. **1a**: $d_{O-O} = 1.412$ Å und **1b**: $d_{O-O} = 1.414$ Å. DFT: PBE-D3(BJ)/def2-SVP. Detaillierte Zuordnungen sowie schematische Darstellungen der Schwingungsmoden siehe Abschnitt S6.1. [e] ν_{Cu} , ν^{25}_{Cu-O} ; ν^{5}_{Cu-O} nicht beobachtet.

Reaktion mit O_2 erhaltenen sehr ähnlich ist. Wir untersuchten auch, ob dieselbe Spezies mit Distickstoffmonoxid als OAT-

Reagenz erzeugt werden kann.^[28-30] Dazu wurde **1b-PF₆** bei 193 K mit N_2O versetzt, und die Temperatur wurde langsam

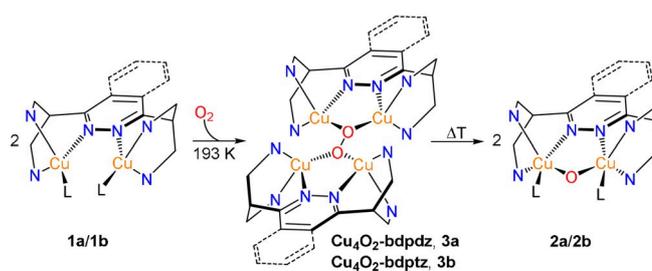
auf 233 K erhöht (Abbildung S18). Dabei erfolgte eine Farbänderung von Gelb nach intensiv Grün, welche von einer Gasentwicklung (N_2) begleitet war (Supplementary Video 1). Das finale Spektrum (Abbildung 1a, Einschub, grün) war wiederum praktisch identisch mit dem, welches nach Reaktion mit PhIO bzw. O_2 gefunden worden war, und enthielt zwei Schultern bei 369 nm ($\epsilon = 2593 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) und 416 nm ($\epsilon = 1378 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) sowie eine charakteristische Absorptionsbande bei 631 nm ($\epsilon = 220 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). Es ist erwähnenswert, dass Absorptionsbanden um 600 nm auch für andere Cu_2O -Komplexe gefunden wurden (Tabelle S6), was unsere Zuordnung unterstützt.^[12,19,27,31,32]

Um weitere spektroskopische Evidenz für die Bildung von Cu_2O -Kernen zu erhalten, wurde Resonanz-Raman-(rR-)Spektroskopie eingesetzt. Bei Reaktion von **1a**-PF₆ mit Disauerstoff bei 238 K bildet sich ein isotopensensitiver Peak bei 629 cm^{-1} ($\Delta = 23 \text{ cm}^{-1}$; Abbildung 1b). DFT-Rechnungen an dem Cu_2O -Komplex von **1a** ergeben eine symmetrische und eine antisymmetrische Cu-O-Streckschwingung bei 437 cm^{-1} ($\Delta = 19 \text{ cm}^{-1}$) bzw. 563 cm^{-1} ($\Delta = 35 \text{ cm}^{-1}$; siehe Tabelle 1 und Abschnitt S6.1 für eine vollständige Schwingungsanalyse). Aufgrund seiner Frequenz wird der beobachtete Peak der antisymmetrischen Schwingung zugeordnet, wohingegen die symmetrische Schwingung nicht beobachtet wird. Dies lässt sich damit erklären, dass der Oxo→Cu^{II}-CT-Übergang lokalisiert ist.^[33] Der angeregte Zustand ist daher entlang der Koordinate von ν_{Cu-O}^{as} verzerrt, und nur diese Mode wird resonanzverstärkt.^[33]

Ähnliche Beobachtungen wurden für **1b**-PF₆ bei Reaktion mit Disauerstoff bei 238 K gemacht. In diesem Fall erscheint ν_{Cu-O}^{as} bei 623 cm^{-1} ($\Delta = 20 \text{ cm}^{-1}$; Abbildung 1c).^[33] Die beobachteten Schwingungsfrequenzen und Isotopenverschiebungen sind in guter Übereinstimmung mit der Literatur (Tabelle 1 und Tabelle S8).^[11,12,19,20,27,34–36]

Um die Identität des Cu_2O -Komplexes und die entsprechenden UV/Vis-Daten (siehe oben) weiter zu unterstützen, wurden rR-Untersuchungen auch mit Distickstoffmonoxid durchgeführt (Abbildung 1c). Zugabe von N_2O zu einer Lösung von **1b**-PF₆ bei 193 K führt zum Auftreten zweier neuer Peaks im rR-Spektrum, welche beide freiem N_2O zugeordnet werden können (Abbildung S19).^[37] Bei Temperaturerhöhung nehmen die N_2O -Peaks in der Intensität ab und N_2 wird freigesetzt (siehe oben). Bei 238 K entsteht ein neuer Peak bei 623 cm^{-1} (Abbildung 1c, Einschub), in Analogie zu der Reaktion mit Disauerstoff (Abbildung 1c, rot). Unseres Wissens existiert bislang kein anderer niedermolekularer Dikupfer(I)-Komplex, der mit N_2O bei diesen niedrigen Temperaturen einen Mono- μ -oxo-Kern ausbildet, was die außergewöhnliche Fähigkeit unseres Systems für die Aktivierung kleiner Moleküle unterstreicht.^[19,22,28,29,30,38,39]

Die spektroskopischen Daten wurden durch UHR-ESI-MS bestätigt. Reaktion von **1a**-PF₆ mit Disauerstoff (oder PhIO; Abschnitt S4.1) bei 238 K liefert das in Abbildung 1d gezeigte Massenspektrum, welches in exzellenter Übereinstimmung mit dem berechneten Spektrum und dem Isotopenverteilungsmuster der doppelt geladenen Cu_2O -Spezies [**2a**-PF₆]²⁺ (m/z : ber. 279.0140, gef. 279.0123) ist. Nach Reaktion mit $^{18}O_2$ verschiebt der Peak wie erwartet um eine Masseneinheit nach m/z 280.0137 (Abbildung S35).



Schema 2. Bildung des Cu_2O -Kerns über homolytische O-O-Bindungsspaltung der tetranuklearen, gemischtvalenten μ_4 -Peroxo-Spezies (Cu_4O_2). Die Pyridinringe wurden der Übersichtlichkeit halber durch N-Donoratome ersetzt.

Die Tatsache, dass **1a** und **1b** eine Cu_2O -Spezies nicht nur durch OAT-Reagentien, sondern auch durch Reaktion mit O_2 bilden, legt nahe, dass sie in der Lage sind, O_2 zu binden und nachfolgend die O-O-Bindung der resultierenden Peroxo-Komplexe zu spalten (siehe Schema 2). Dementsprechend nehmen wir an, dass das UV/Vis-Spektrum, welches nach Oxygenierung von **1b** bei 183 K erhalten wurde (Abbildung 1a, blau), nicht von einem Cu_2O -Komplex, sondern von dem anfänglich gebildeten Sauerstoffaddukt stammt.

Um mehr Informationen über dieses Intermediat und seine O-O-Spaltung zu erhalten, welche zu den Cu_2O -Spezies führt, wurden rR-Experimente bei variabler Temperatur durchgeführt. Reaktion von **1b**-PF₆ mit Disauerstoff bei 193 K führt zu einem rR-Spektrum, welches zwei isotopensensitive Peaks bei 854 und 607 cm^{-1} ($\Delta = 52$ bzw. 16 cm^{-1}) aufweist (Abbildung 2a, rot und blau). Es muss betont werden, dass das erhaltene Raman-Spektrum nicht mit einem 1:1-Addukt von **1b** und Disauerstoff kompatibel ist (siehe Abschnitt S6.7 und Schema S5), sondern nur auf der Grundlage eines tetranuklearen, gemischtvalenten μ_4 -Peroxo-[Cu^I/Cu^{II}]₂-Komplexes mit einem Cu_4O_2 -Kern interpretiert werden kann (Schema 2, Mitte). Eine DFT-basierte Schwingungsanalyse dieser Spezies ist in Abschnitt S6.1 präsentiert. Dementsprechend wird der Peak bei 854 cm^{-1} der O-O-Valenzschwingung und der Peak bei 607 cm^{-1} einer Cu-O-Schwingung zugeordnet (Tabelle 1). Ähnliche Resultate werden für die Reaktion von **1a**-PF₆ mit Disauerstoff bei 193 K erhalten, wobei ν_{O-O} bei 854 cm^{-1} ($\Delta = 62 \text{ cm}^{-1}$) beobachtet wird und ν_{Cu-O} bei 607 cm^{-1} ($\Delta = 14 \text{ cm}^{-1}$; Abbildung S29). O-O-Streckschwingungen um 850 cm^{-1} wurden auch für andere Cu_4O_2 -Cluster beobachtet (siehe Tabelle S8).^[34–36,40]

Nach Temperaturerhöhung von 193 K (Abbildung 2b, blau) auf 223 K (Abbildung 2b, grün) verschwinden die mit dem Peroxo-Kern assoziierten Schwingungen (inklusive der O-O-Streckschwingung), und weiteres Aufwärmen auf 238 K führt zu einem Spektrum (Abbildung 2b, rot), welches identisch zu dem rot gezeichneten Spektrum in Abbildung 1c ist, d.h. der Mono- μ -oxo-Spezies entspricht (Abbildung S30). Dies bestätigt, dass der tetranukleare Peroxo-Komplex eine thermisch aktivierte, homolytische O-O-Bindungsspaltung vermittelt, bei der zwei Cu_2O -Spezies entstehen. Möglicherweise vollzieht sich dieser Prozess nicht in einem einzigen Schritt, wie in Abbildung 2a gezeigt, sondern involviert eine komplexere Reaktionsfolge.^[36] Auf jeden Fall erscheinen die spektroskopischen Merkmale des Cu_4O_2 -Kerns nicht mehr,

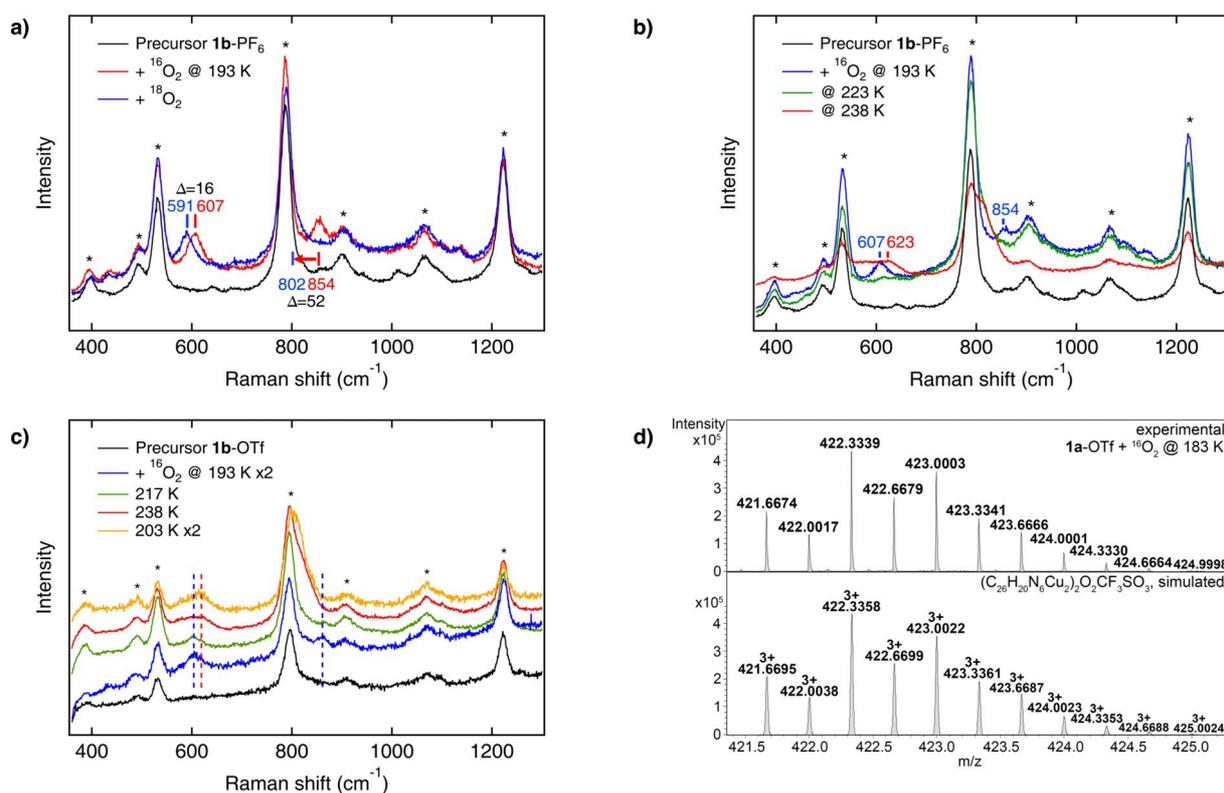


Abbildung 2. Mechanistische Untersuchungen zur O-O-Bindungsspaltung. a) Resonanz-Raman-Spektren von **1b-PF₆** vor (schwarz) und nach Reaktion mit ¹⁶O₂ (rot) und ¹⁸O₂ (blau) bei 193 K. b) Resonanz-Raman-Spektren von **1b-PF₆** vor (schwarz) und nach Reaktion mit Disauerstoff bei drei verschiedenen Temperaturen (blau: 193 K; grün: 223 K; rot: 238 K). c) O-O-Bindungshomolyse des **Cu₂O₂**-Intermediats ist irreversibel; d. h., wenn der **Cu₂O**-Komplex von **1b-OTf** gebildet ist (rot), bleibt das Spektrum der Mono- μ -oxo-Spezies nach Abkühlung erhalten (orange). Die Spektren bei 193 K und 203 sind reskaliert mit dem Faktor 2. d) Charakteristischer Ausschnitt des UHR-ESI-Massenspektrums nach Reaktion von **1a-OTf** mit ¹⁶O₂ bei 183 K, welches die Bildung des gemischvalenten μ_4 -Peroxo-Komplexes bestätigt. Die entsprechende Spezies wird auch im Experiment mit ¹⁸O₂ nachgewiesen (siehe Abbildung S36). Allgemeine Bemerkungen: Raman: Die Sternchen markieren Solvenssignale von Aceton. Die Laser-Wellenlänge war 393 nm.

wenn die Lösung der **Cu₂O**-Spezies von **1b-OTf** wieder von 238 K auf 203 K abgekühlt wird (Abbildung 2c), sondern die Mono- μ -oxo-Schwingung bei 619 cm⁻¹ bleibt erhalten. Diese Ergebnisse werden von der UV/Vis-Spektroskopie bestätigt (Abbildung S20 und S21). Der Transformationsprozess, welcher in Schema 2 gezeigt ist, ist daher irreversibel.

Um die Ergebnisse der Tieftemperatur-Spektroskopie zu untermauern, wurde wieder Kryo-UHR-ESI-MS eingesetzt. Nach Reaktion einer Lösung von **1a-OTf** in Aceton mit O₂ bei 183 K wird das in Abbildung 2d gezeigte Massenspektrum erhalten, welches einen Peak mit Isotopenmuster und einem m/z -Wert zeigt, welcher dem **Cu₄O₂**-Triktion [**3a-OTf**]³⁺ entspricht (Schema 2). Wie erwartet enthält diese Spezies zwei Cu^I, zwei Cu^{II} und ein Peroxid. Zusammen mit den zwei **bdpdz**-Liganden und einem Triflat-Anion führt dies zu dem beobachteten m/z -Wert von 421.6674 (ber. m/z 421.6695) und einer Gesamtladung von 3+. Nach Reaktion des Cu^I-Präkursors mit ¹⁸O₂ verschiebt sich der charakteristische Peak um 4/3 Masseneinheiten auf m/z 423.0011 (ber. m/z 423.0057; Abbildung S36). In Übereinstimmung mit dem thermisch aktivierten Charakter der **Cu₄O₂→Cu₂O**-Konversion (siehe oben) wird keine Mono- μ -oxo-Spezies bei 183 K für **1a-OTf** beobachtet.

Detaillierte Information über den Oxidationszustand und die Atome in nächster Nachbarschaft der Kupferzentren in den **Cu₂O**- und **Cu₄O₂**-Komplexen lässt sich mithilfe von „X-ray absorption fine structure“- (EXAFS-) und „X-ray absorption near-edge structure“- (XANES-) Spektroskopie erhalten. Nach Oxygenierung des Cu^I-Präkursors (**1b-PF₆**) zu dem **Cu₄O₂**-Komplex (**3b-PF₆**) und der weiteren Umwandlung zu der **Cu₂O**-Spezies (**2b-PF₆**) verschiebt sich die Kantenlage (bestimmt bei 50% des Kantensprungs) in dem Cu-K-Kanten-XANES-Spektrum um 0.7 bzw. nochmals um zusätzliche 0.2 eV zu höherer Energie, was einen schrittweisen Übergang von Cu^I zu Cu^{II} widerspiegelt. Weiterhin zeigt das Spektrum von **1b-PF₆** (Abbildung 3a,b, schwarz) einen charakteristischen Peak bei 8982.2 eV, dessen Intensität um ca. 40% nach Oxygenierung bei 193 K, welche zu **3b-PF₆** führt, abnimmt (Abbildung 3a,b, blau). Bei 238 K wird eine weitere Intensitätsabnahme um ca. 10% beobachtet, welche die Umwandlung von **3b-PF₆** in **2b-PF₆** widerspiegelt (Abbildung 3a,b, rot). Dieser Peak wird dem elektrisch dipolerlaubten Übergang von Cu 1s in die energetisch tiefsten Cu 4p-Orbitale zugeschrieben.^[41] Durch antibindende Wechselwirkungen, hervorgerufen durch die verbrückenden Peroxo- bzw. Oxo-Liganden, werden diese Orbitale teilweise zu höherer Energie verschoben, was die Intensitätsabnahme des Peaks bei

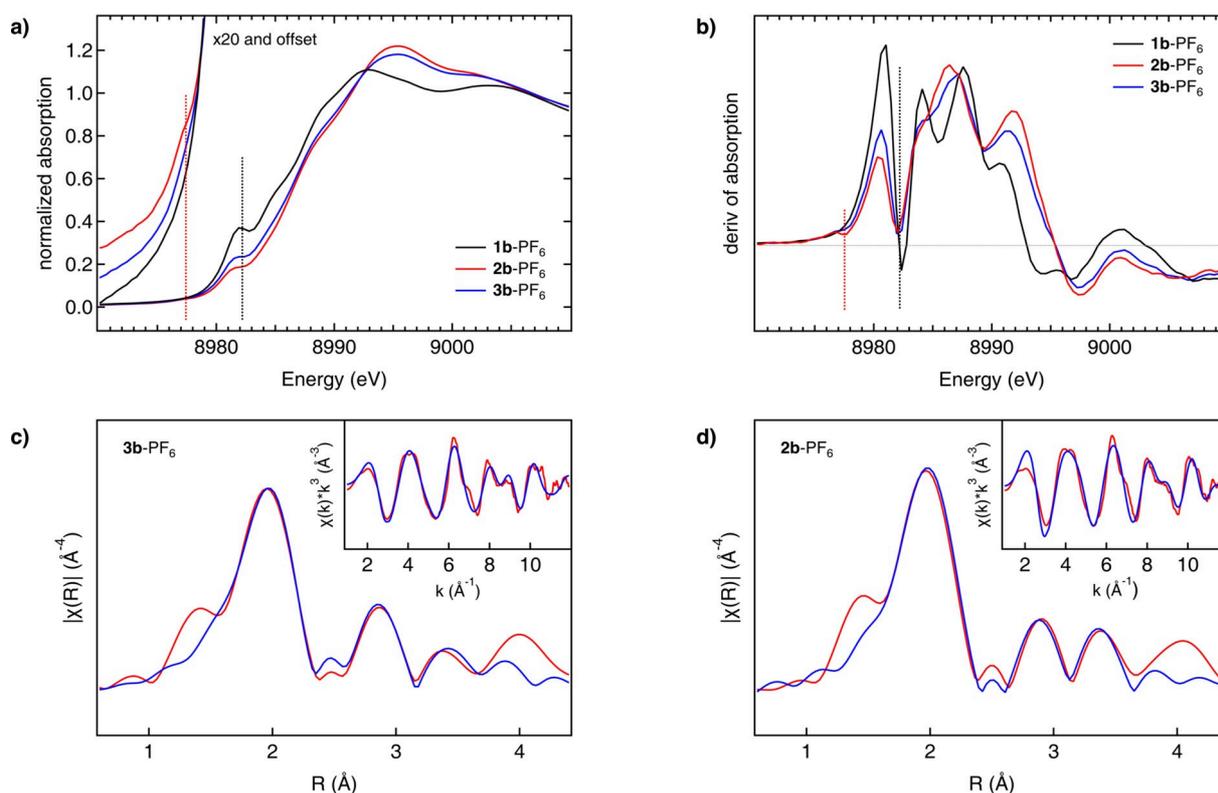


Abbildung 3. Elektronische und strukturelle Einblicke in die Reaktion des Cu^I-Präkursors mit O₂. a) Cu-K-Kanten-XANES-Spektren des Präkursors **1b**-PF₆ vor (schwarz, Cu^I) und nach Reaktion mit Disauerstoff bei 183 K (blau, Cu₄O₂) und 238 K (rot, Cu₂O) mit vergrößerter Vorkantenregion. b) Ableitungen der Spektren mit der XANES-Region vergrößert (siehe Text). c) Phasenkorrigierte Cu-K-Kanten-Fourier-Transformierte des EXAFS von **3b**-PF₆ bei 183 K (rot). Einschub: *k*³-gewichtetes Cu-K-Kanten-EXAFS von **3b**-PF₆ (rot). Der beste Fit ist für beide Spektren in Blau gezeigt. d) Phasenkorrigierte Cu-K-Kanten-Fourier-Transformierte des EXAFS von **2b**-PF₆ bei 238 K (rot). Einschub: *k*³-gewichtetes Cu-K-Kanten-EXAFS von **2b**-PF₆ (rot). Der beste Fit (blau) wird für ein theoretisches Modell mit zwei Acetonliganden erhalten, welche über ihre Carbonyl-O-Atome an die Kupferzentren binden: (O)s.

8982.2 eV und die Intensitätszunahme der Peaks bei höherer Energie erklärt (Abbildung 3a). Gleichzeitig erscheint ein Vorkanten-Peak bei 8977.5 eV für das Cu₄O₂-Intermediat, welcher intensiver nach Umwandlung zu der Cu₂O-Spezies wird; dieser spiegelt die Ausbildung und weitere Zunahme von Cu^{II}-Charakter im Verlauf der Reaktion wider (Abbildung 3b).^[42,43] Ähnliche Beobachtungen wurden für **1a**-PF₆ vor und nach Reaktion mit Disauerstoff bei 183 K bzw. 238 K gemacht (Abschnitt S8.1).

Weitere Einsichten in die Strukturen der untersuchten Intermediate wurden durch EXAFS-Analyse erhalten. Die phasenkorrigierte Fourier-Transformierte der Cu-K-Kanten-EXAFS-Spektren ist für die Cu₄O₂- und Cu₂O-Komplexe von **1b**-PF₆ in Abbildung 3c bzw. 3d gezeigt; die Einschübe zeigen die *k*³-gewichteten Cu-K-Kanten-EXAFS-Daten. Ähnliche Resultate wurden für **1a**-PF₆ erhalten (Abschnitt S8.1). Gute Übereinstimmung zwischen den Daten und den Fits wurde durch theoretische Modelle mit zwei Aceton-Coliganden für die Cu₂O- und keine Solvens-Liganden für die Cu₄O₂-Spezies erhalten. Die wichtigsten Bindungslängen und interatomaren Abstände um die Kupferzentren, bestimmt aus den Cu-K-Kanten-EXAFS-Spektren, sind in Abbildung 4 gezeigt. Die wichtigste Strukturänderung neben der O-O-Spaltung bezieht sich auf den Cu-Cu-Ab-

stand, welcher um 0.36 Å bei der Umwandlung des Cu₄O₂-Intermediats in den Cu₂O-Komplex abnimmt.

Die Fähigkeit der Mono-μ-oxo-Komplexe **2a** und **2b**, die Monooxygenierung von Kohlenwasserstoffen zu katalysieren, wurde mit einer Reihe von aliphatischen Substraten mit Bindungsdissoziationsenergien (BDEs) von 75 bis 82 kcal mol⁻¹ untersucht, d.h. 9*H*-Xanthen (XEN),^[44,45] 9,10-Dihydroanthracen (DHA),^[45-47] Fluoren,^[44,45,48] Triphenylmethan^[45,49] und Diphenylmethan (DPM)^[44] (Tabelle 2 und Abschnitt S10). Ein dreistufiges Protokoll wurde in diesen

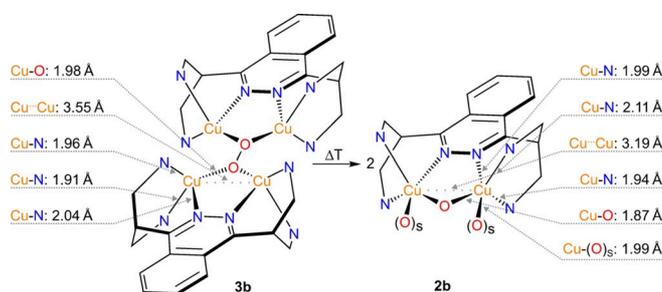


Abbildung 4. Geometrische Schlüsselparameter (ausgewählte Bindungslängen und Cu...Cu-Abstände) der oxygenierten Komplexe (**2b** und **3b**) von **1b**-PF₆ basierend auf EXAFS-Daten. Die Pyridinringe wurden der Übersichtlichkeit halber durch N-Donoratome ersetzt.

Tabelle 2: Katalytische Aktivität für die Oxygenierung von Kohlenwasserstoffen. Übersicht über die für die katalytische Aktivität der Modellsysteme **2a** und **2b** gegenüber verschiedenen Substraten erhaltenen Daten.

BDE [kcal mol ⁻¹]	Substrat → Produkt	TON ^[a]	
		2a -PF ₆ / 2a -OTf	2b -PF ₆ / 2b -OTf
75	XEN → XON	1/3	1/2
78	DHA → A	3/2	2/1
78	DHA → AQ ^[b]	3/2	4/5
82	DPM → Ph ₂ CO	2/2	2/2

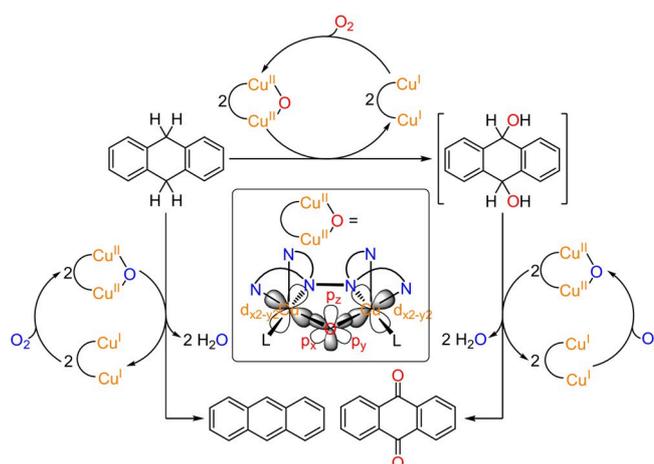
Allgemeine Bemerkungen: Bedingungen: 1 Äquiv. von **2a** oder **2b** und 20, 10 oder 50 Äquiv. von XEN, DHA oder DPM wurden eingesetzt (siehe Abschnitt S2.8). Blindversuche wurden auch mit [Cu(CH₃CN)₄]PF₆ oder [Cu(CH₃CN)₄]OTf und O₂ anstelle von **2a** oder **2b** durchgeführt. Alle Kontrollversuche führten zu schlechteren Resultaten verglichen mit der Aktivität von **2a** oder **2b** (siehe Tabelle S17). Für Abkürzungen siehe Text. [a] TON = Turnover Number; wird definiert als Äquiv. Produkt pro Äquiv. Katalysator (= Cu₂O-Komplex). [b] 10 Äquiv. von DHA wurden eingesetzt, was einem 20-fachen Überschuss von Substrat entspricht. Die angegebene TON bezieht sich auf den diskundären Alkohol und berücksichtigt nicht die nachfolgende Oxidation.

Experimenten angewendet, und die Produkte wurden mithilfe von GC-MS quantifiziert (siehe Abschnitte S2.8 und S10). Zugabe von 20 Äquivalenten Xanthen (BDE = 75 kcal mol⁻¹) zu den Cu₂O-Derivaten von **1a** und **1b** führte zur Umwandlung in 9H-Xanthen-9-on (XON). Dabei wurden Aubeuten zwischen 7 und 13 %, entsprechend einer TON von 1–3, erhalten (Tabelle 2). Nachfolgend wurden die Aktivitäten von **2a** und **2b** bezüglich der Umwandlung von DHA (BDE = 78 kcal mol⁻¹) in 9,10-Anthrachinon (AQ) ermittelt. Einsatz von 10 Äquivalenten von DHA führte zu TONs zwischen 2 und 5 (11–24 %), wobei die höchste TON mit **2b**-OTf erzielt wurde (Tabelle 2 und Schema 3).

Um zu bestätigen, dass die Sauerstoffatome des gebildeten Anthrachinons von Disauerstoff stammen, wurde dieses Experiment mit ¹⁸O₂ anstelle von ¹⁶O₂ wiederholt, was zu einer Verschiebung des AQ-Peaks im HR-EI-MS um 4 Masseneinheiten führte (Abschnitt S10.3). Als Nebenreaktion wurde die Bildung von Anthracen (A; 6–14 % entsprechend einer TON von 1–3) über doppelten H-Atom-Transfer (HAT) beobachtet (Schema 3, links). Diese Dehydrierung wie auch die Zweielektronen-Oxidation der ursprünglich gebildeten diskundären Alkohole erzeugen Wasser (Schema 3), das möglicherweise den Katalysator deaktiviert.^[12,19]

Um weiterhin zu demonstrieren, dass die Cu₂O-Spezies tatsächlich die Quelle des Sauerstoffatoms ist, welches in das Substrat inkorporiert wurde, unternahmen wir Reaktivitätsstudien mit DHA unter anaeroben Bedingungen; d. h., vor der Zugabe von DHA wurde die Lösung mit N₂ gesättigt, um Disauerstoff zu verdrängen, und die weitere Reaktion wurde anaerob durchgeführt. GC-MS-Analyse zeigte in der Tat eine Umwandlung zu AQ analog zu derjenigen, bei der O₂ während der Reaktion mit dem Substrat anwesend war (Tabelle S20). Weiterhin wurde auch eine Bildung von AQ nachgewiesen, wenn N₂O anstelle von O₂ verwendet wurde, um das Cu₂O-Intermediat zu erzeugen (Abschnitt S10.4).

Oxygenierung von 50 Äquiv. Diphenylmethan (BDE = 82 kcal mol⁻¹) führte zu Benzophenon (Ph₂CO) mit einer

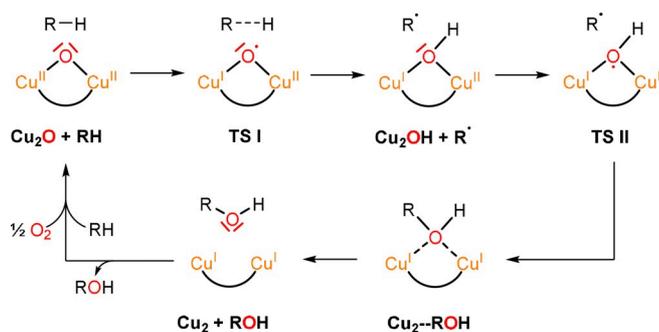


Schema 3. Reaktivitätsstudien und vorgeschlagener Mechanismus für die Oxygenierung von DHA. Die Reaktion von DHA in der Gegenwart des Cu₂O-Katalysators führt zu Anthrachinon (AQ) über einen diskundären Alkohol (9,10-Dihydroxy-9,10-dihydroanthracen), welcher als primäres Oxygenierungsprodukt gebildet wird. Die nachfolgende Oxidation ist möglicherweise ebenfalls von der Cu₂O-Spezies katalysiert (rechts). Als Nebenprodukt wird Anthracen durch zweifache H-Atom-Abstraktion ohne O-Transfer gebildet (links). In allen Reaktionen werden die gebildeten Cu^I-Cu^I-Spezies re-oxidiert zu Cu₂O-Komplexen mit O₂, wobei der Reaktionspfad aus Schema 2 befolgt wird. Im Gegensatz zur eigentlichen Monooxygenierung (oben) entsteht bei der zweifachen Zweielektronen-Oxidation des diskundären Alkohols bzw. dem doppelten HAT Wasser, welches unter Umständen den Katalysator deaktiviert. Einschub: vereinfachte Struktur des Cu₂O-Komplexes mit den Orbitalen, welche in die Oxygenierung des Substrats involviert sind, d. h. den d_{x²-y²}-Orbitalen der Kupferzentren und den p_x, p_y und p_z-Orbitalen des Oxo-Liganden. L = koordiniertes Solvensmolekül (C₃H₆O).

TON von 2 für alle Katalysatoren (Tabelle 2). Um theoretisch abzuschätzen, ob unsere Cu₂O-Komplexe auch die C-H-Bindung von Substraten mit höheren BDEs als Diphenylmethan brechen können, wurde mit DFT die freie O-H-Bindungsdissoziationsenthalpie (BDFE) des μ -Hydroxo-Cu^I/Cu^{II}-Komplexes berechnet, welcher durch HAT aus dem Cu₂O-Komplex gebildet wird (Abschnitt S9.4). Diese Rechnung ergab einen Wert von 111 kcal mol⁻¹, welcher sogar die CH-BDFE von Methan (96 kcal mol⁻¹) übersteigt.^[50]

Die Ursache der starken HAT-Aktivität der Cu₂O-Spezies liegt in ihrer geometrischen und elektronischen Struktur. Insbesondere überlappen die beiden doppelt besetzten p_x- und p_y-Orbitale der Oxo-Gruppe in der Cu₂O-Ebene jeweils mit einem einfach besetzten Cu-d_{x²-y²}-Orbital, welches das SOMO jeder Kupfer enthaltenden Untereinheit darstellt (Schema 3, Einschub). Bei Annäherung der C-H-Gruppe des Substrats an die Oxo-Gruppe wird ein Elektron von O-p_x in das rechte Kupfer (oder von O-p_y in das linke Kupfer; siehe Schema 4) verschoben. Dies lässt ein ungepaartes Elektron in dem betreffenden p-Orbital zurück, welches ein H-Atom des Substrats abstrahiert, wobei sich eine O-H-Bindung und ein Alkylradikal bilden.^[19,51]

Im zweiten Schritt wird ein Elektron von dem anderen, doppelt besetzten Orbital in der Cu₂O-Ebene in das verbleibende Cu^{II}-Zentrum verschoben, und eine C-O-Bindung wird mit dem Radikal, welches in dem initialen HAT-Prozess generiert wurde, gebildet. Als Ergebnis wurde ein O-Atom in



Scheme 4. Vorgeschlagener Reaktionsmechanismus für die Kohlenwasserstoff-zu-Alkohol-Konversion. Reaktion von Cu_2O -Komplex und Kohlenwasserstoff (RH) führt über einen Übergangszustand (TS I) zum Cu_2OH -Komplex. Im nächsten Schritt bindet das R-Radikal an die gemischtvalente Cu_2OH -Spezies, wobei über TS II der Alkohol (ROH) gebildet wird. Die Reaktion beginnt von Neuem, wenn der Dikupfer(I)-Komplex Cu_2 mit Sauerstoff reagiert.

die C-H-Bindung insertiert, und das oxygenierte Produkt (d. h. der Alkohol) liegt schwach an zwei geschlossenschalige Cu^{I} -Zentren gebunden vor, was seine leichte Freisetzung erlaubt. Ein neuer katalytischer Zyklus beginnt mit der Bindung von O_2 an den Dikupfer(I)-Komplex, wobei die aktive Cu_2O -Spezies regeneriert wird (Schema 4).

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Kupferabhängige Monooxygenasen wie pMMO wandeln inerte C-H-Bindungen unter ambienten Bedingungen unter Verwendung von Disauerstoff und NAD(P)H um. Dabei wird ein Sauerstoffatom von O_2 in das Substrat eingebaut und das andere Sauerstoffatom zu Wasser umgesetzt. In dieser Studie beschreiben wir niedermolekulare Kupfer(I)-Komplexe, welche ebenfalls in der Gegenwart von O_2 Kohlenwasserstoffe zu den entsprechenden Alkoholen und Ketonen umsetzen. Im Gegensatz zum Enzym werden allerdings beide O-Atome von O_2 in die organischen Substrate eingebaut, und es wird kein Reduktionsmittel benötigt. Mithilfe eines Arsenal von lösungsspektroskopischen Methoden verfolgten wir die initiale Bindung von O_2 in einem tetranuklearen Intermediat wie auch dessen homolytische O-O-Spaltung, welche zu zwei Mono- μ -oxo-Dikupfer(II)-Komplexen führt. Diese oxygenieren wiederum katalytisch eine Reihe von Kohlenwasserstoffen. Obwohl deren BD(F)Es signifikant unter dem betreffenden Wert von Methan liegen, übersteigt die berechnete BDFE unserer Cu_2O -Spezies die C-H-BDFE dieses Substrats. Dies lässt sich auf ihre einzigartige elektronische und geometrische Struktur zurückführen, welche bei Annäherung des Substrats einen leichten Elektronentransfer von doppelt besetzten O-2p-Orbitalen in einfach besetzte $\text{Cu-d}_{x^2-y^2}$ -Orbitale erlaubt. Die Bildung einer hochreaktiven Cu_2O -Spezies aus Disauerstoff und ihr katalytischer Sauerstofftransfer auf Kohlenwasserstoffe etablieren zusammen ein bislang unbekanntes, zu 100% atomökonomisches Szenario für die Monooxygenierung organischer Substrate durch gasförmiges O_2 .

Danksagung

Die Autoren danken CAU Kiel für Unterstützung dieser Forschung. Teile der Forschungsarbeiten wurden an der Beamline P64 und P65 des PETRA-III-Speicherrings bei DESY durchgeführt, ein Mitglied der Helmholtz-Vereinigung. Wir danken Wolfgang Caliebe und Edmund Welter für ihre Unterstützung an den Beamlines P64 bzw. P65. B.G.-L. dankt dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Projekt 05K19GU5, für Unterstützung. S.B. dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für finanzielle Unterstützung unter dem Projekt RU 773/8-1. Open Access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Stichwörter: Katalyse · Kupfer · Metalloenzyme · Oxygenierung · Raman-Spektroskopie

- [1] V. C.-C. Wang, S. Maji, P. P.-Y. Chen, H. K. Lee, S. S.-F. Yu, S. I. Chan, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8574–8621.
- [2] a) M. Y. He, Y. H. Sun, B. X. Han, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9620–9633; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9798–9812; b) Z. Zakaria, S. K. Kamarudin, *Renewable Sustainable Energy Rev.* **2016**, *65*, 250–261.
- [3] a) M. Rolff, J. Schottenheim, H. Decker, F. Tuzcek, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4077–4098; b) J. N. Hamann, B. Herzigkeit, R. Jurgeleit, F. Tuzcek, *Coord. Chem. Rev.* **2017**, *334*, 54–66; c) T. Baba, A. Miyaji in *Application of Biocatalysts for the Production of Methanol from Methane. In: Catalysis and the Mechanism of Methane Conversion to Chemicals*, Springer, Singapore, **2020**, S. 73–101.
- [4] a) M. O. Ross, A. C. Rosenzweig, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2017**, *22*, 307–319; b) M. O. Ross, F. MacMillan, J. Wang, A. Nisthal, T. J. Lawton, B. D. Olafson, S. L. Mayo, A. C. Rosenzweig, B. M. Hoffman, *Science* **2019**, *364*, 566–570; c) C. W. Koo, A. C. Rosenzweig, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 3424–3436; d) R. B. Jackson, E. I. Solomon, J. G. Canadell, M. Cargnello, C. B. Field, *Nat. Sustainability* **2019**, *2*, 436–438.
- [5] a) R. Sharma, H. Poelman, G. B. Marin, V. V. Galvita, *Catalysts* **2020**, *10*, 194; b) J. Y. Lee, K. D. Karlin, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2015**, *25*, 184–193.
- [6] Y.-H. Chen, C.-Q. Wu, P.-H. Sung, S. I. Chan, P. P.-Y. Chen, *ChemCatChem* **2020**, *12*, 3088–3096.
- [7] Y. Liang, J. Wei, X. Qiu, N. Jiao, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4912–4945.
- [8] L. Cao, O. Caldararu, A. C. Rosenzweig, U. Ryde, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 162–166; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 168–172.
- [9] S. Y. Ro, L. F. Schachner, C. W. Koo, R. Purohit, J. P. Remis, G. E. Kenney, B. W. Liao, P. M. Thomas, S. M. Patrie, N. L. Kelleher, A. C. Rosenzweig, *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 2675.
- [10] M. Miyanishi, T. Abe, Y. Hori, Y. Shiota, K. Yoshizawa, *Inorg. Chem.* **2019**, *58*, 12280–12288.
- [11] J. S. Woertink, P. J. Smeets, M. H. Groothaert, M. A. Vance, B. F. Sels, R. A. Schoonheydt, E. I. Solomon, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, *106*, 18908–18913.

- [12] P. Haack, A. Kärgel, C. Greco, J. Dokic, B. Braun, F. F. Pfaff, S. Mebs, K. Ray, C. Limberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16148–16160.
- [13] 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*, 3731–3735; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3819–3823.
- [14] P. P.-Y. Chen, R. B.-G. Yang, J. C.-M. Lee, S. I. Chan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 14570–14575.
- [15] V. Ullrich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 701–712; *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 689–701.
- [16] D. Holtmann, F. Hollmann, *ChemBioChem* **2016**, *17*, 1391–1398.
- [17] J. Manzur, A. M. García, R. Letelier, E. Spodine, O. Peña, D. Grandjean, M. M. Olmstead, B. C. Noll, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1993**, 905–911.
- [18] A. M. Barrios, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11751–11757.
- [19] P. Haack, C. Limberg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4282–4293; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 4368–4380.
- [20] M. Régluer, C. Jorand, B. Waegell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1752–1755.
- [21] B. E. R. Snyder, M. L. Bols, R. A. Schoonheydt, B. F. Sels, E. I. Solomon, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 2718–2768.
- [22] S. Yelin, C. Limberg, *Catal. Lett.* **2020**, *150*, 1–11.
- [23] G. Ali, P. E. VanNatta, D. A. Ramirez, K. M. Light, M. T. Kieber-Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 18448–18451.
- [24] a) L. M. Mirica, X. Ottenwaelder, T. D. P. Stack, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1013–1046; b) E. I. Solomon, J. W. Ginsbach, D. E. Heppner, M. T. Kieber-Emmons, C. H. Kjaergaard, P. J. Smeets, L. Tian, J. S. Woertink, *Faraday Discuss.* **2011**, *148*, 11–39; c) W. Keown, J. B. Gary, T. D. P. Stack, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2017**, *22*, 289–305; d) C. E. Elwell, N. L. Gagnon, B. D. Neisen, D. Dhar, A. D. Spaeth, G. M. Yee, W. B. Tolman, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 2059–2107.
- [25] J. Kuzelka, S. Mukhopadhyay, B. Spingler, S. J. Lippard, *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 1751–1761.
- [26] K. D. Karlin, Y. Gultneh, J. C. Hayes, J. Zubieta, *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 519–521.
- [27] P. Haack, C. Limberg, K. Ray, B. Braun, U. Kuhlmann, P. Hildebrandt, C. Herwig, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 2133–2142.
- [28] W. B. Tolman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1018–1024; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1034–1041.
- [29] M.-L. Tsai, R. G. Hadt, P. Vanelderen, B. F. Sels, R. A. Schoonheydt, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3522–3529.
- [30] S. R. Pauleta, M. S. P. Carepob, I. Moura, *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *387*, 436–449.
- [31] H. O. Obias, Y. Lin, N. N. Murthy, E. Pidcock, E. I. Solomon, M. Ralle, N. J. Blackburn, Y.-M. Neuhold, A. D. Zuberbühler, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12960–12961.
- [32] N. Kitajima, T. Koda, Y. Moro-oka, *Chem. Lett.* **1988**, *17*, 347–350.
- [33] J. Ling, L. P. Nestor, R. S. Czernuszewicz, T. G. Spiro, R. Frackiewicz, K. D. Sharma, T. M. Loehr, J. Sanders-Loehr, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7682–7691.
- [34] M. R. Churchill, G. Davies, M. A. El-Sayed, J. A. Fournier, J. P. Hutchinson, J. A. Zubieta, *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 783–787.
- [35] M. A. El-Sayed, A. El-Toukhy, G. Davies, *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 3387–3390.
- [36] G. Davies, M. A. El-Sayed, M. Henary, *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 3266–3272.
- [37] W. C. Trogler, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *187*, 303–327.
- [38] D. Xiao, E. Bloch, J. A. Mason, W. L. Queen, M. R. Hudson, N. Planas, J. Borycz, A. L. Dzubak, P. Verma, K. Lee, F. Bonino, V. Crocellà, J. Yano, S. Bordiga, D. G. Truhlar, L. Gagliardi, C. M. Brown, J. R. Long, *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 590–595.
- [39] P. Vanelderen, J. Vancauwenbergh, B. F. Sels, R. A. Schoonheydt, *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 483–494.
- [40] a) J. Reim, B. Krebs, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1969–1971; *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2040–2041; b) J. Reim, R. Werner, W. Haase, B. Krebs, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 289–298; c) F. Meyer, H. Pritzkow, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2112–2115; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2199–2202.
- [41] L.-S. Kau, D. J. Spira-Solomon, J. E. Penner-Hahn, K. O. Hodgson, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6433–6442.
- [42] J. L. DuBois, P. Mukherjee, T. D. P. Stack, B. Hedman, E. I. Solomon, K. O. Hodgson, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5775–5787.
- [43] N. C. Tomson, K. D. Williams, X. Dai, S. Sproules, S. DeBeer, T. H. Warren, K. Wieghardt, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2474–2487.
- [44] X. Zhang, F. G. Bordwell, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4163–4168.
- [45] M. A. Ehudin, D. A. Quist, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 12558–12569.
- [46] E. I. Solomon, D. E. Heppner, E. M. Johnston, J. W. Ginsbach, J. Cirera, M. Qayyum, M. T. Kieber-Emmons, C. H. Kjaergaard, R. G. Hadt, L. Tian, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 3659–3853.
- [47] F. G. Bordwell, J. Cheng, G. Z. Ji, A. V. Satish, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9790–9795.
- [48] F. G. Bordwell, J.-P. Cheng, J. A. Harrelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1229–1231.
- [49] M. Mitra, H. Nimir, S. Demeshko, S. S. Bhat, S. O. Malinkin, M. Haukka, J. Lloret-Fillol, G. C. Lisensky, F. Meyer, A. A. Shteinman, W. R. Browne, D. A. Hrovat, M. G. Richmond, M. Costas, E. Nordlander, *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 7152–7164.
- [50] A. Najafian, T. R. Cundari, *Organometallics* **2018**, *37*, 3111–3121.
- [51] J. Xu, B. Liu, *J. Phys. Chem. C* **2019**, *123*, 10356–10366.

Manuskript erhalten: 22. Januar 2021
Veränderte Fassung erhalten: 13. April 2021
Akzeptierte Fassung online: 15. April 2021
Endgültige Fassung online: 7. Mai 2021