

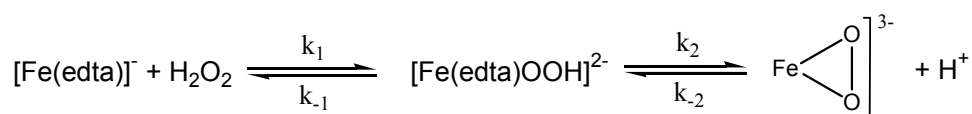
**Abschlussbericht über die Forschungsarbeiten im Rahmen des Vorhabens
„Mechanistische Untersuchungen zur Aktivierung von Peroxiden und deren katalytische
Oxidationsreaktionen in Lösung“**

**Rudi van Eldik, Institut für Anorganische Chemie, Universität Erlangen-Nürnberg,
Egerlandstr. 1, 91058 Erlangen**

Im Mittelpunkt des Vorhabens stehen die Aktivierung von H₂O₂ durch Fe(III)-Komplexe und die sich anschließenden katalytischen Oxidationsreaktionen in Lösung. Als natürliches Beispiel gilt Cytochrom P450, das in der Lage ist, eine nicht aktivierte C-H-Bindung zu oxidieren, Olefine zu epoxidieren und Aromate zu dealkylieren.

Untersuchungen an Fe(III)-Komplexen

Während der ersten Phase der Untersuchungen wurde zunächst die Reaktion von H₂O₂ mit zwei Fe(III)-Systemen untersucht, nämlich [Fe(edta)H₂O]⁻ und [Fe(TMPS)(H₂O)₂]³⁻, wobei TMPS = Tetra-Sulfonato-Mesityl-Porphin. Beide Systeme zeigen die Bildung von relativ stabilen Peroxokomplexen und lassen sich mechanistisch sehr gut untersuchen. Die Reaktion von [Fe(edta)H₂O]⁻ mit H₂O₂ ist sehr pH-abhängig und das Reaktionsprodukt [Fe^{III}(edta)(η²-O₂²⁻)]³⁻ kann nur bei pH > 8 stabilisiert werden. Die allgemeine Säurekatalyse beherrscht die Hin- und Rückreaktion, und eine detaillierte kinetische Untersuchung konnte den mechanistischen Ablauf im Rahmen von zwei Folgereaktionen aufklären [1].



Die Druckabhängigkeit der beiden Reaktionsschritte erlaubte die Konstruktion eines Volumenprofils für den gesamten Reaktionsablauf, wie in Abb. 1 dargestellt. Ein detaillierter Bericht über unsere Ergebnisse ist erschienen [1].

Untersuchungen zur Reaktion von [Fe(TMPS)(H₂O)₂]³⁻ mit H₂O₂ zeigten auch, dass die Reaktion erst bei pH > 8, wo der Fe(III)-Komplex in der [Fe(TMPS)(H₂O)OH]⁴⁻-Form vorliegt, effektiv abläuft. Die Reaktion zeigt eine charakteristische pH-Abhängigkeit, was auf die Deprotonierung des Wasserstoffperoxids (pK_s = 11.3) zurückzuführen ist. Das HOO⁻

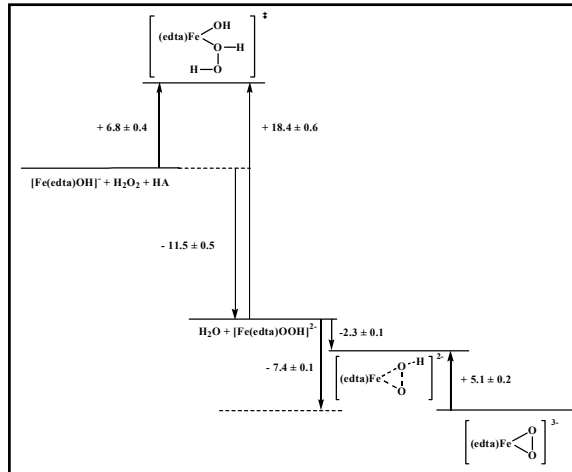
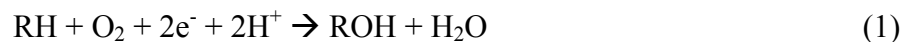


Abb. 1. Volumenprofil für die Koordination von H_2O_2 an $[\text{Fe}(\text{edta})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$

reagiert bei $25\text{ }^\circ\text{C}$ ca. 50 mal schneller als H_2O_2 . Das Reaktionsprodukt wurde als $\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{TMPS}^+)(=\text{O})(\text{OH})$ charakterisiert, und der $\text{Fe}(\text{IV})(=\text{O})$ -Charakter konnte mit Hilfe von ABTS als Sauerstofffänger nachgewiesen werden. Detaillierte kinetische Untersuchungen wurden in Wasser und Methanol als Lösungsmittel durchgeführt. Die Ergebnisse werden zur Zeit zur Veröffentlichung vorbereitet [2].

Untersuchungen an Modellkomplexen für Cytochrom P450

Die modellhafte Fähigkeit von Cytochrom P450, Sauerstoff zu aktivieren und dadurch Alkane zu oxidieren bzw. zu hydroxylieren, fasziniert Chemiker aller Fachrichtungen. Es sind vor allem die milden experimentellen Bedingungen, die in der täglichen Laborpraxis kaum vorstellbar sind. Das Schema in Abb. 2 zeigt den gesamten Katalysezyklus für die Hydroxylierung von Alkanen (RH) gemäß Reaktion (1), der aus mehreren Teilschritten besteht.



Ausgehend von dem Eisen(III)-Aquakomplex (1) wird über eine Liganden-substitutionsreaktion das koordinierte Wassermolekül durch RH verdrängt (2). Anschließend wird Fe(III) zu High-spin-Fe(II) reduziert (3), das dann in der Lage ist, Sauerstoff als $\text{Fe}^{\text{II}}-\text{O}-\text{O} \leftrightarrow \text{Fe}^{\text{III}}-\text{O}-\text{O}^-$ (4) zu binden. Ein weiterer Reduktionsschritt führt zu einem Fe(III)-Peroxo-Komplex, der unter Einwirkung von Säure Wasser abspaltet und einen $(\text{P})\text{Fe}^{\text{V}}=\text{O} \leftrightarrow (\text{P}^+)\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$ -Komplex

bildet (5), der dann zur Hydroxilierung von RH führt (6). Die Strukturen verschiedener Zwischenstufen konnten mit Hilfe von schnellen, kristallographischen Messungen bei tiefen Temperaturen an P450_{cam} bestimmt werden [3]. Die Fe(IV/V)-Zwischenstufe kann im Falle von P450 und geeigneten Modellporphyrinkomplexen auch direkt über die Reaktion mit verschiedenen Peroxiden erreicht werden, wie in Abb. 2 dargestellt. Diese zeigen aufgrund ihrer hohen Redoxpotentiale eine hohe, katalytische Effizienz bei der Oxidation von beispielsweise substituierten Arenen und vielen anderen relativ oxidationsresistenten Molekülen [4-6].

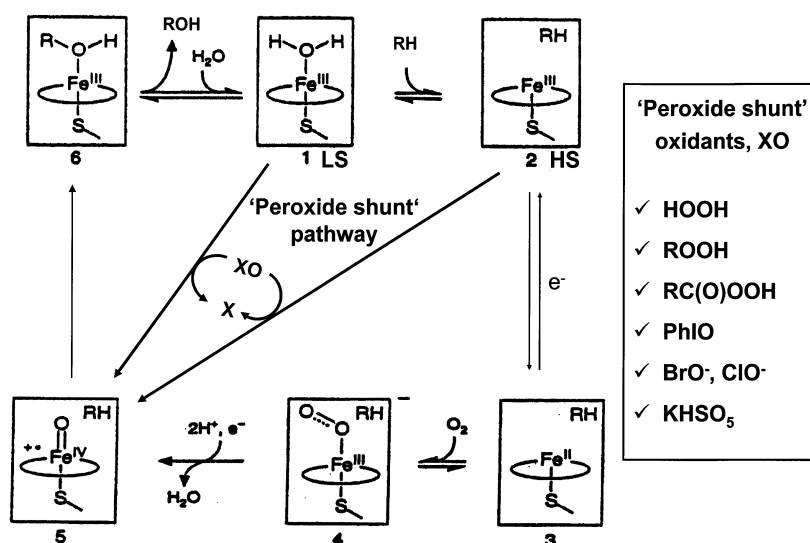


Abb. 2. Illustration des ‚Peroxide shunt‘-Reaktionsweges

Als erste Modellverbindung wurde der SR-Porphyrinkomplex von Higuchi, Nagano und Mitarbeitern eingesetzt (Abb. 3) [7-10]. Diese Verbindung enthält eine axiale Thiolatseitenkette, womit die Koordinationssphäre von Cytochrom P450 hervorragend modelliert wird. Dieser Komplex zeigt eine katalytische Aktivität für die O-O-Bindungsspaltung [7], die Alkanhydroxylierung [8], und die Sauerstoffübertragung [9], sowie die reversible Koordination von NO [10, 11].

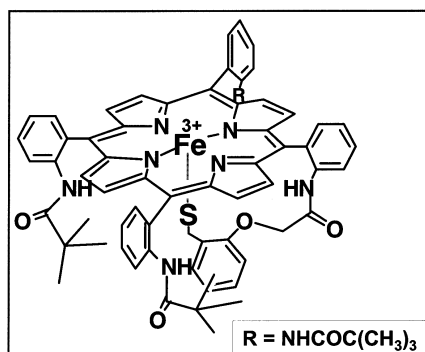


Abb. 3. Katalytisch aktiver SR-Modellkomplex für Cytochrom P450

Dieser Modellkomplex wurde zur Bildung von Eisenoxokomplexen mit Hilfe von verschiedenen Peroxiden untersucht. Die Reaktion mit H_2O_2 und organischen Peroxiden (ROOH) führen im Allgemeinen zu homolytischen und heterolytischen Spaltungen der O-O-Bindung. Im Falle von organischen Peroxosäuren ($\text{RC}(\text{O})\text{OOH}$) wird nur eine heterolytische Spaltung der O-O-Bindung beobachtet (siehe Abb. 4), was die kinetische Verfolgung der anschließenden Sauerstoffübertragungsreaktion sehr vereinfacht. Einige der erzielten Ergebnisse werden im Folgenden exemplarisch vorgestellt. Diese bilden eine sehr gute Basis für die im Fortsetzungsantrag vorgeschlagenen Untersuchungen.

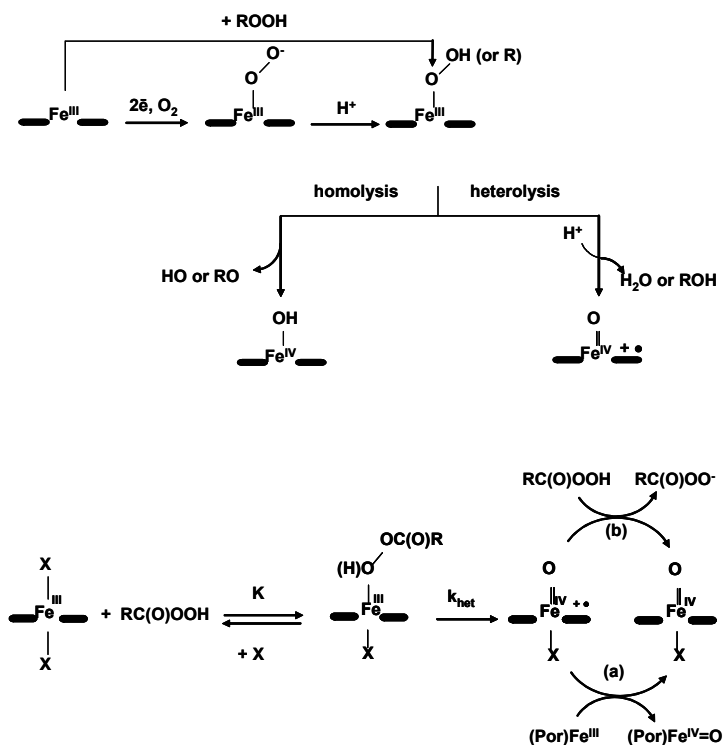


Abb. 4. Reaktion von Eisenporphyrinmodellkomplexen mit verschiedenen Peroxiden

Im Falle des **SR**-Komplexes konnte durch den Einsatz von Cumenhydroperoxid und m-Chlorbenzoesäure (m-CPBA) eindeutig die Bildung des $(P^+)Fe(IV)=O$ -Komplexes beobachtet werden, wie in Abb. 5 dargestellt.

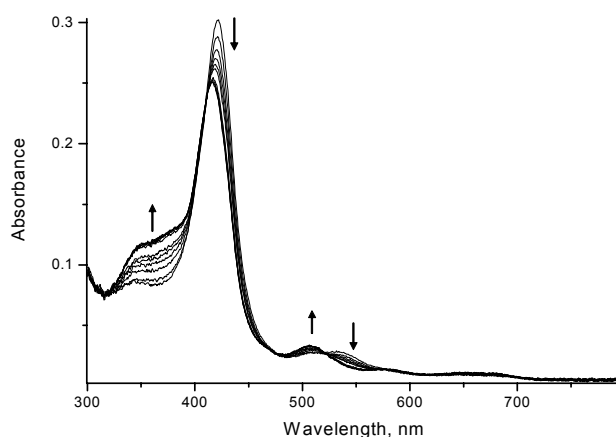


Abb. 5. Spektrale Änderungen, die während der Reaktion des **SR**-Komplexes (ca. 2×10^{-6} M) mit Cumenhydroperoxid (5×10^{-5} M) in Acetonitril über 20 min beobachtet werden

Die Sauerstoffübertragungsreaktion konnte mit Hilfe von t-Butylphenol (TBPH) untersucht werden. Ein typischer Reaktionsablauf für die Reaktion mit m-CPBA wird in Abb. 9 gezeigt. Zuerst wird eine schnelle Absorptionsabnahme bei 420 nm beobachtet (Bildung des Oxokomplexes wie in Abb. 6), gefolgt von der Sauerstoffübertragungsreaktion an TBPH, wie schematisch in Abb. 7 dargestellt.

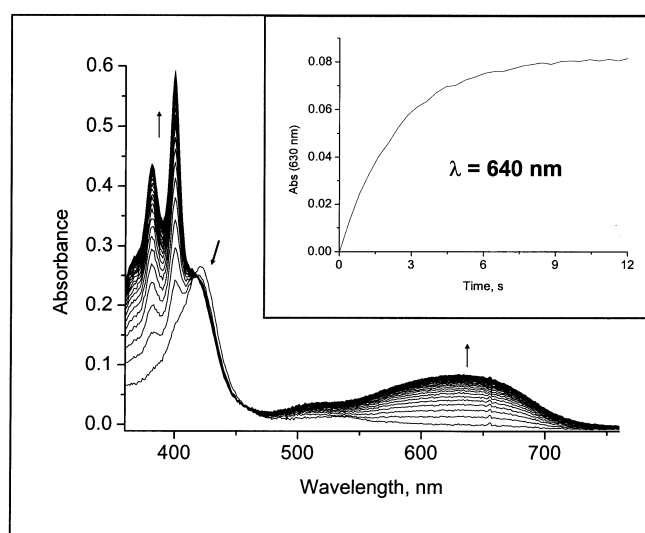


Abb. 6. Rapid-scan-Aufnahme für die katalytische Bildung von TBP^\bullet in der Reaktion des **SR**-Komplexes (2×10^{-6} M) mit m-CPBA (2×10^{-4} M) in Gegenwart von TBPH (0.02 M) in Acetonitril. Die kinetische Aufnahme wurde bei 640 nm gemacht.

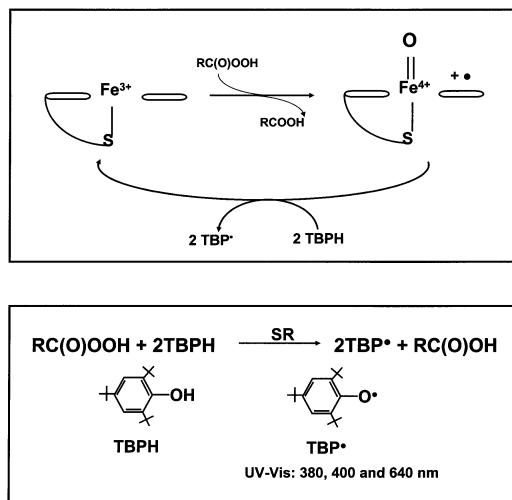


Abb. 7. Schematische Darstellung der Sauerstoffübertragung des Oxokomplexes an TBPH

Eine detaillierte kinetische Analyse dieser Reaktion hat zu der mechanistischen Vorstellung in Abb. 8 geführt. Aus den experimentellen Ergebnissen folgt, dass $k_{\text{cat}}K = 1 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ bei 25°C , wobei ein effektiver katalytischer Zyklus beobachtet wurde.

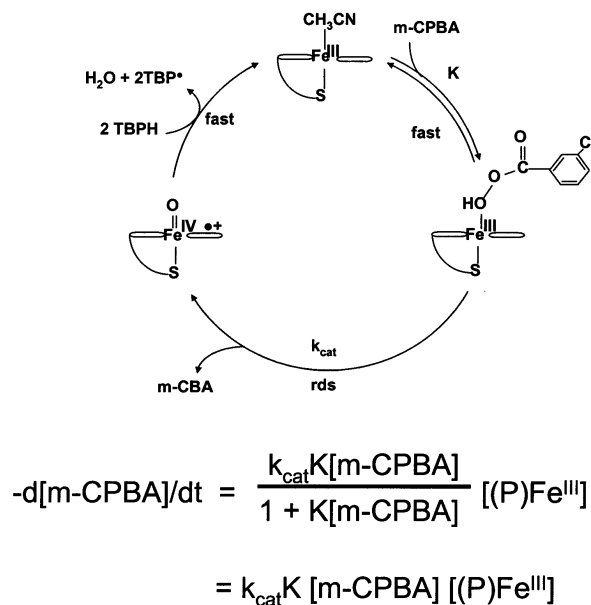


Abb. 8. Vorgeschlagener Reaktionszyklus für die Oxidation von TBPH durch m-CPBA, katalysiert von dem SR-Komplex in Acetonitril

Ein weiterer katalysierter Oxidationsprozess wurde untersucht. Hier handelte es sich um die Epoxidierungsreaktion von 1,4-Diphenylbutadien (1,4-DPBD), die sehr gut spektrophotometrisch verfolgt werden kann. Das Reaktionsschema der Epoxydierung wird in Abb. 9 dargestellt.

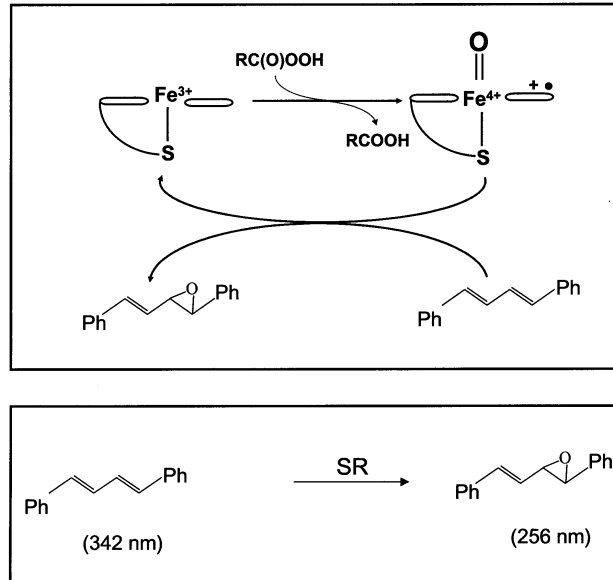


Abb. 9. Schematische Darstellung der Sauerstoffübertragung des Oxokomplexes zu 1,4-DPBD

Der Reaktionsablauf in Abb. 10 zeigt erst die Bildung des Oxokomplexes bei 420 nm, gefolgt von der Epoxidierungsreaktion, gekennzeichnet durch die Absorptionzunahme bei 256 nm. Eine systematische kinetische Analyse führte zu den Ergebnissen in Abb. 11, woraus zu erkennen ist, dass die Reaktionsgeschwindigkeit eine Sättigung bei hoher Oxidantkonzentration (m-CPBA) erreicht. Der vorgeschlagene Reaktionsmechanismus (Abb. 12) bietet eine mögliche Interpretation der kinetischen Sättigung in Abb. 11, wie aus dem Geschwindigkeitsgesetz zu erkennen ist.

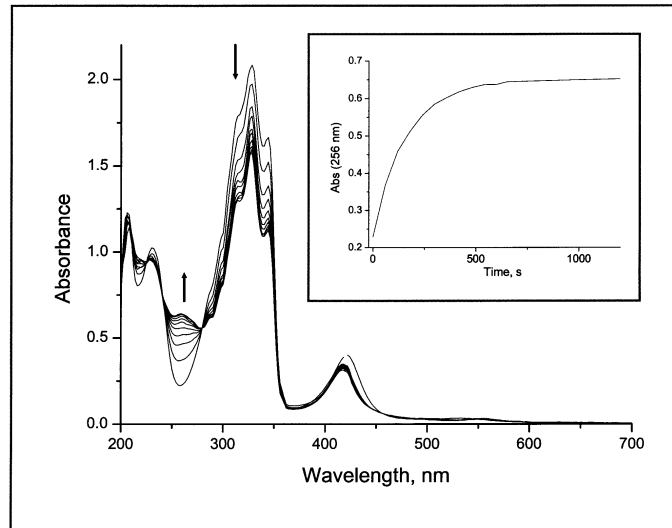


Abb. 10. Spektrale Aufnahme während der katalytischen Epoxidierung von 1,4-DPBD (5×10^{-5} M) durch den **SR**-Komplex (3×10^{-6} M) mit *m*-CPBA (5×10^{-5} M) in Acetonitril.

Die kinetische Aufnahme wurde bei 256 nm gemacht.

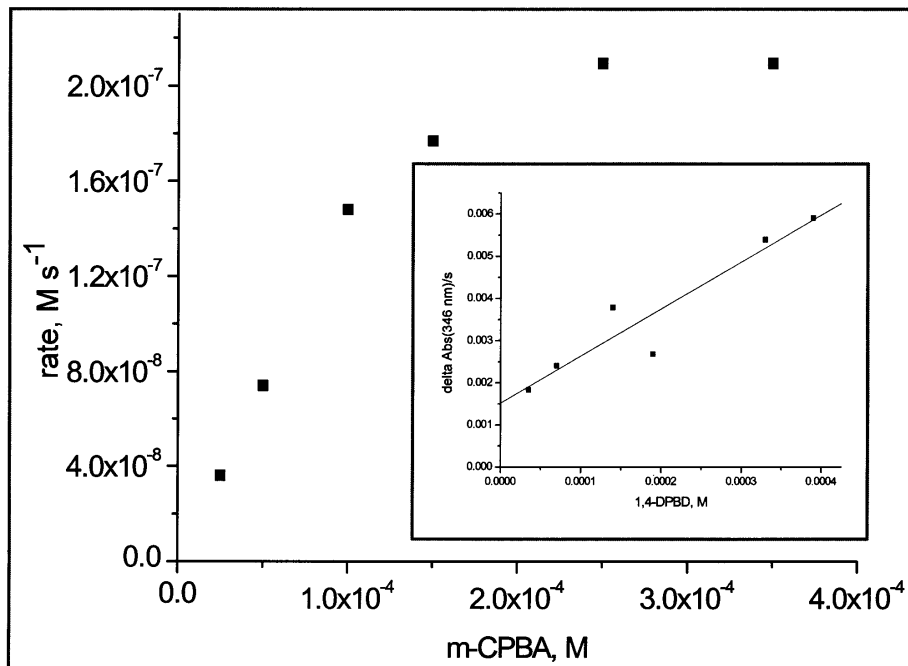
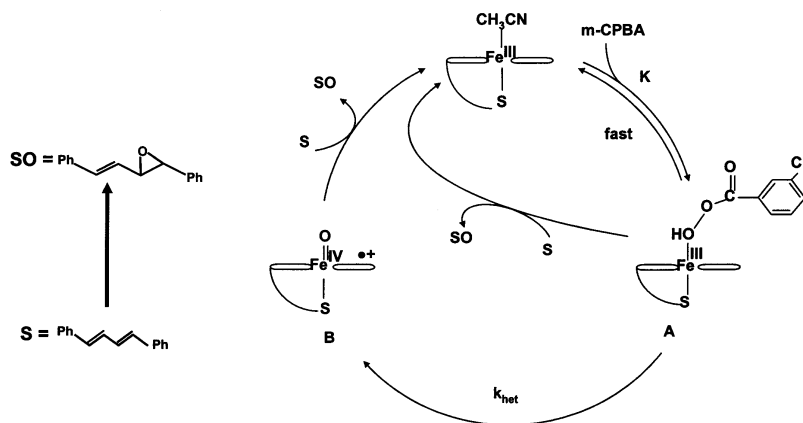


Abb. 11. Auftragung der Reaktionsgeschwindigkeit gegen die *m*-CPBA-Konzentration für die katalytische Epoxidierung von 1,4-DPBD (2×10^{-4} M) in Gegenwart des **SR**-Komplexes ($2,2 \times 10^{-6}$ M) in Acetonitril



$$-d[(P)Fe^{III}]/dt = \frac{k_{het}K[m\text{-CPBA}]}{1 + K[m\text{-CPBA}]} [(P)Fe^{III}]$$

Abb. 12. Vorgeschlagener Reaktionszyklus für die Epoxidierung von 1,4-DPBD durch m-CPBA, katalysiert von dem SR-Komplex in Acetonitril

Literatur

1. A. Brausam, R. van Eldik, *Inorg. Chem.*, **43**, 5351 (2004).
2. A. Theodoridis, R. van Eldik, in Vorbereitung.
3. I. Schlichting, J. Berendzen, K. Chu, A.M. Stock, S.A. Maves, D.E. Benson, R.M. Sweet, D. Ringe, G.A. Petsko, S.G. Sligar, *Science*, **287**, 1615 (2000).
4. K. Auclair, Z. Hu, D.M. Little, P.R. Ortiz de Montellano, J.T. Groves, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 6020 (2002).
5. S. Jin, T.M. Makris, T.A. Bryson, S.G. Sligar, J.H. Dawson, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 3406 (2003).
6. M. Newcomb, D. Aebisher, R. Shen, R. Esala, P. Chandrasena, P.F. Hollenberg, M.J. Coon, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 6064 (2003).
7. T. Higuchi, S. Uzu, M. Hirobe, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 7051 (1990).
8. T. Higuchi, K. Shimada, N. Maruyama, M. Hirobe, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 7551 (1993).
9. Y. Urano, T. Higuchi, M. Hirobe, T. Nagano, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 12008 (1997).
10. N. Suzuki, T. Higuchi, Y. Urano, K. Kikuchi, T. Uchida, M. Mukai, T. Kitagawa, T. Nagano, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 12059 (2000).
11. A. Franke, G. Stochel, N. Suzuki, T. Higuchi, K. Okuzono, R. van Eldik, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 5360 (2005).