JUSTUS-LIEBIG-
UNIVERSITÄT
GIESSEN

Fachbereich Biologie und Chemie

Institut für Organische Chemie &

Institut für Anorganische und Analytische Chemie

Dissertation

Entwicklung von neuartigen Strategien zur Optimierung von Oxidationsreaktionen mit Kupfer(I)-Komplexen und Sauerstoff

Kumulative Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften

Vorgelegt von

Christian Noß

aus Hain-Gründau

März 2025

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Ich stimme einer evtl. Überprüfung meiner Dissertation durch eine Antiplagiat-Software zu. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

_____ _____

Datum Unterschrift

Erstgutachter: Prof. Dr. Richard Göttlich

Zweitgutachter: Prof. Dr. Siegfried Schindler

Danksagung:

An dieser Stelle möchte ich mich bei ein paar Menschen bedanken, ohne die, diese Doktorarbeit nicht möglich gewesen wäre.

Zuerst möchte ich mich bei Prof. Dr. Richard Göttlich und bei Prof. Dr. Siegfried Schindler bedanken, welche mir ermöglicht haben, diese interdisziplinäre Arbeit in ihren Arbeitsgruppen durchzuführen. Des Weiteren bedanke ich mich für die kontinuierliche Unterstützung während der Forschungsprojekte, sowie für die Begutachtung meiner Dissertation.

Ein weiterer Dank gilt allen aktiven und ehemaligen Mitarbeitern beider Arbeitsgruppen für das gute Arbeitsklima und die stetige Hilfsbereitschaft untereinander. Dabei gilt Dr. Fabian Stöhr und Michael Kirchner, zwei Arbeitskollegen aus denen Freunde wurden, ein besonderer Dank.

Zudem möchte ich mich bei Luisa Träger und Marten Pfaff bedanken, welche meine Forschung im Rahmen ihrer Forschungspraktika unterstützt haben.

Auch meinen ehemaligen Kommilitonen aus Bachelor- und Masterzeiten, im speziellen Paul Debes, Lysander Wagner und Julian Roth, möchte ich an dieser Stelle nochmals herzlich danken.

Den Mitarbeitern der OC-Analytik möchte ich für die Aufnahme der NMR- und MS-Spektren danken. Zudem gilt mein Dank auch den Mitarbeitern der Chemikalienausgabe und der Glasbläserei für ihre Arbeit.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken. Ohne eure bedingungslose Unterstützung während des Studiums und der Promotion wäre vieles von dem, was ich heute erreicht habe, nicht möglich gewesen.

Danke für Alles

Zusammenfassung **I**

Abstract **II**

1. Einleitung **1**

1.1 Konventionelle Herstellung von Benzaldehyd 1

1.2 Aktivierung von molekularem Sauerstoff 4

1.3 Kupferhaltige Proteine 4

1.3.1 Kupferproteine des Typs I 5

1.3.2 Kupferproteine des Typs II 6

1.3.3 Kupferproteine des Typs III 7

1.4 Modellsysteme für Kupferproteine 8

1.5 Kupfer-Sauerstoff-Addukt-Komplexe 8

1.6 Liganden zum Aufbau von Modellsystemen für Kupferproteine 10

1.6.1 Makrocyclische Liganden 10

1.6.2 Tripodale Liganden 11

1.6.2.1 Toluol-Oxidation mit Kupferkomplexen tripodaler Liganden 13

1.7 Photokatalyse 16

1.7.1 Ruthenium-Bipyridin-Komplex als Photokatalysatoren 18

1.7.2 Beispiele für die Verwendung von Ruthenium-Bipyridin-Komplexen zur photokatalytischen Reduktion von Übergangsmetallkomplexen 19

2. Forschungsziele **22**

3. Wissenschaftliche Publikationen **24**

3.1 Photochemically Mediated Toluene Oxidation Through a Copper Complex 24

3.2 Photocatalytic-Mediated C-H Activation of Toluene Using Copper(I)-Complexes with Macrocyclic Ligands 30

4. Quellen **38**

Zusammenfassung

Die Transformation hin zu einer nachhaltigeren Form der Herstellung von Gütern stellt eine zentrale Aufgabe unserer und kommender Generationen dar. In allen Zweigen der Industrie müssen umweltfreundlichere Alternativen zu etablierten Methoden entwickelt werden, so auch in der chemischen Industrie. Inspiriert durch die Funktionsweise von Enzymen konnten in der Vergangenheit verschiedene Kupfer(I)-Komplexe entwickelt werden, welche die Reaktivität von Enzymen nachahmen. Diese Modellsysteme ermöglichen selektive Oxidationsreaktionen unter milden Bedingungen und mit molekularem Sauerstoff als Oxidationsmittel.

Die intermediär gebildete Kupfer-Sauerstoff-Spezies reagiert dabei, unter der Oxidation von organischen Verbindungen, zu Kupfer(II)-Verbindungen ab. Diese Kupfer(II)-Verbindungen sind ihrerseits nicht mehr in der Lage Sauerstoff zu aktivieren. Dieses Reaktionsverhalten stellt zurzeit die größte Limitierung der Methode dar. Erste Ansätze zur Rückgewinnung der Kupfer(I)-Komplexe sind bereits in der Literatur beschrieben. Diese setzen allerdings auf die stöchiometrische Zugabe von Reduktionsmitteln, was ungünstig im Sinne der Atomökonomie ist.

Einen effizienteren Lösungsansatz stellt die Verwendung eines Photokatalysators zur Reduktion der Kupfer(II)-Verbindungen dar. Ausgehend von einkernigen Kupfer(I)-Komplexen verschiedener tripodaler Liganden konnte erfolgreich eine Methodik entwickelt werden, um Toluol katalytisch zu Benzaldehyd zu oxidieren. Diese verwendet molekularen Sauerstoff als Oxidationsmittel und verläuft unter milden Bedingungen. Detaillierte Ergebnisse dieses Projekts werden in Abschnitt 3.1 vorgestellt.

In einer weiterführenden Arbeit wurden zweikernige Kupfer(I)-Komplexe als Ausgangsverbindungen gewählt, um den Einfluss dieser Modifikation auf die Methodik zu studieren. Diese Anpassung führte zu einer Verbesserung der Ausbeute im Vergleich zu den tripodalen Liganden. Die Ergebnisse dieses Projektes werden in Abschnitt 3.2 präsentiert.

Abstract

The transformation towards a more sustainable form of manufacturing goods is a central task for our and future generations. In all branches of industry, more environmentally friendly alternatives to established methods must be developed, including the chemical industry. Inspired by the mode of action of enzymes, various copper(I)- complexes have been developed, which mimic the reactions of enzymes. These model systems enable selective oxidation reactions under mild conditions and with molecular oxygen as an oxidizing agent.

The intermediately formed copper-oxygen species break down to copper(II)-compounds through the oxidation of organic compounds. These copper(II)-compounds are no longer able to activate oxygen. This reaction behavior currently represents the greatest limitation of the method. Initial approaches to recover the copper(I)-complexes have already been described in the literature. However, these rely on the stoichiometric addition of reducing agents, which is unfavorable in terms of atom efficiency.

A more efficient approach is to use a photocatalyst to reduce the copper(II)-compounds. Starting from mononuclear copper(I)-complexes of various tripodal ligands, a method was successfully developed to catalytically oxidize toluene to benzaldehyde. It uses molecular oxygen as the oxidizing agent and takes place under mild conditions. Detailed results of this project are presented in section 3.1.

Based on these findings, binuclear copper(I)-complexes were chosen as starting compounds in a follow-up project to study the influence of this modification on the methodology. This adaptation led to an improvement in the yield compared to the tripodal ligands. The results of this project are presented in section 3.2.

1. Einleitung

1.1 Konventionelle Herstellung von Benzaldehyd

Aromatische Carbonylverbindungen sind wichtige Ausgangsstoffe in der chemischen Industrie. Der einfachste aromatische Aldehyd, Benzaldehyd, kommt in der Natur eingebunden im Glykosid Amygdalin (Abbildung 1) in Bittermandelöl vor.[1]

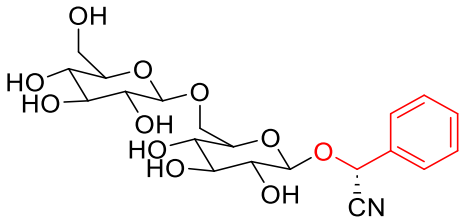


Abbildung 1: Amygdalin, mit in Rot markiertem, maskiertem Benzaldehyd.

Wöhler und *Liebig* konnten 1832 zeigen, dass nach der sauren Hydrolyse von Bittermandelöl eine klare Flüssigkeit abdestilliert werden kann, welche an der Luft nach einiger Zeit zu Benzoesäure weiter reagiert.[2] Heutzutage weiß man, dass es sich bei der klaren Flüssigkeit um Benzaldehyd handelt, welcher durch Autooxidation zu Benzoesäure abreagiert.[3]

Die chemische Industrie verwendet Benzaldehyd unter anderem für die Synthese von Duft- und Geschmacksstoffen, sowie für die Synthese von Farbstoffen und pharmazeutischen Intermediaten.[1] Die dafür benötigte Menge an Benzaldehyd kann nicht durch natürliche Quellen gedeckt werden, weshalb zwei Methoden zur großtechnischen Herstellung etabliert wurden.[1]

Zum einen kann Benzaldehyd mittels saurer oder basischer Hydrolyse aus Benzalchlorid hergestellt werden (Abbildung 2). Dazu wird das Benzalchlorid zunächst durch radikalische Chlorierung der Seitenkette aus Toluol hergestellt. Die Hydrolyse unter basischen Bedingungen kann in einem Fluss-Reaktor durchgeführt werden. Bei diesem Verfahren werden hohe Drücke von 12-18 bar, sowie hohe Reaktionstemperaturen von 125-145 °C benötigt, was es sehr energieintensiv macht.[1]

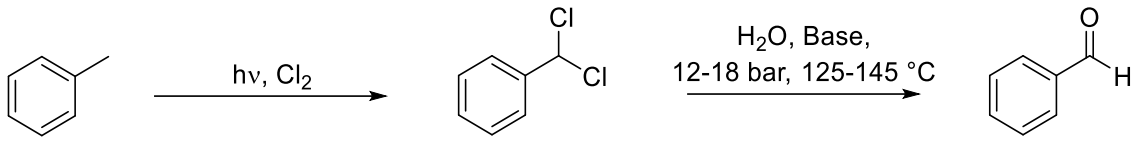


Abbildung 2: Reaktionsschema der Herstellung von Benzaldehyd aus Benzalchlorid.[1]

Des Weiteren kann Benzaldehyd durch die partielle Oxidation von Toluol mit Sauerstoff unter Verwendung verschiedener Metalloxide als Katalysatoren hergestellt werden. Besonders häufig werden dabei Oxide der Elemente der Gruppen V und VI, oft in Kombination mit weiteren Übergangsmetalloxiden verwendet. Die partielle Oxidation kann sowohl als Gasphasen-Reaktion, als auch als Flüssigphasen-Reaktion durchgeführt werden.[1]

Bei der Gasphasen-Reaktion (Abbildung 3) wird ein Gasgemisch aus Toluol und Sauerstoff bei Temperaturen von 250-650 °C durch ein Katalysator-Bett geleitet. Die Reaktion verläuft stark exotherm, weshalb das Gasgemisch zumeist durch ein unreaktives Gas verdünnt wird und darauf geachtet werden muss, dass der Reaktor effizient gekühlt werden kann. Nichtsdestotrotz kann Benzaldehyd dabei sehr leicht weiter zu Benzoesäure oxidiert werden und es kann zur Bildung weiterer unerwünschter Nebenprodukte kommen, weshalb die Reaktionsparameter präzise gewählt und eingehalten werden müssen.[1]

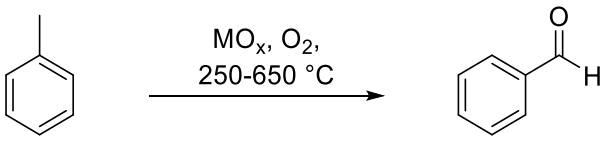


Abbildung 3: Partielle Oxidation von Toluol zu Benzaldehyd. MO_x steht stellvertretend für die verschiedenen Metalloxid-Katalysatoren.[1]

In der Flüssigphasen-Reaktion wird Toluol bei 80-250 °C in Gegenwart von Cobalt-, Mangan-, Eisen-, Nickel- und Chrom-Verbindungen als Katalysatoren mit Sauerstoff

versetzt. Auch bei dieser Art der Reaktionsführung kann die Bildung von Nebenprodukten nicht verhindert werden, daher wird das Produktgemisch im Anschluss mittels einer Unterdruckdestillation aufgetrennt. Somit handelt es sich bei der Flüssigphasen-Reaktion ebenfalls um einen energieintensiven Prozess.[1]

Weitere Verfahren zur Herstellung von Benzaldehyd, wie die Gattermann-Koch-Synthese und die Oxidation von Benzylalkohol, spielen für die großtechnische Synthese nur eine untergeordnete Rolle[1], weshalb sie an dieser Stelle nur erwähnt aber nicht eingehend besprochen werden.

Ein Problem, das alle etablierten Verfahren zur Herstellung von Benzaldehyd aufweisen, ist die geringe Vereinbarkeit mit den „12 Prinzipien der Grünen Chemie“. Diese 12 Prinzipien der Grünen Chemie, welche durch *Anastas* and *Warner* definiert wurden, bilden eine Grundlage zur Bewertung der Nachhaltigkeit von chemischen Verfahren.[4,5] Im Folgenden werden die Prinzipien aufgeführt, welche durch die konventionellen Verfahren zur Benzaldehyd Synthese verletzt werden. So sollen chemische Verfahren im Sinne der Energieeffizienz möglichst bei milden Bedingungen, also bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck, durchgeführt werden.[4,5] Zudem sind Verfahren zu bevorzugen, bei denen ungiftige oder zumindest weniger giftige Chemikalien verwendet werden.[4,5] Des Weiteren sollen Reaktionen verwendet werden, die eine hohe Selektivität in Bezug auf die Bildung des gewünschten Produkts zeigen, um unerwünschte Nebenprodukte zu verhindern oder zu minimieren.[4,5] Somit ergibt sich, in Bezug auf die Nachhaltigkeit, für die Herstellung von Benzaldehyd ein hohes Verbesserungspotential. Aktuell existiert keine etablierte Methode um Toluol selektiv, katalytisch, bei Raumtemperatur und unter Verwendung von molekularem Sauerstoff als Oxidationsmittel zu Benzaldehyd umzusetzen. Ein besonders Problem ist dabei, die selektive Aktivierung von C-H-Bindungen, welche den initialen Schritt dieser Reaktion darstellt. Im folgenden Abschnitt soll daher eine Methode vorgestellt werden, bei der durch die Aktivierung von molekularem Sauerstoff, C-H-Bindungen aktiviert werden können.

1.2 Aktivierung von molekularem Sauerstoff

Die Aktivierung von C-H-Bindungen organischer Moleküle, mittels Oxidation, ist essentiell für die chemischen Industrie.[6] Dabei ist eine direkte Oxidation von organischen Substraten mit molekularem Sauerstoff in den meisten Fällen nicht möglich. Der Grund dafür ist, dass molekularer Sauerstoff im Grundzustand in einem Triplett-Zustand vorliegt.[7] Somit ist eine Reaktion mit organischen Molekülen, welche sich im Grundzustand zumeist im Singulett-Zustand befinden, spin-verboten. Durch die Anregung in einen energetisch höherliegenden Triplet-Zustand, zum Beispiel mittels Strahlung, kann diese kinetische Barriere überwunden werden. Eine chemische Methode zur Aktivierung von molekularem Sauerstoff bildet die Anbindung an ein oder mehrere Metallionen. Dabei werden reaktive Sauerstoff-Spezies, wie zum Beispiel Superoxide und Peroxide, gebildet.[8,9] Diese Art der Sauerstoffaktivierung wird auch in der Natur, zum Beispiel in kupferhaltigen Proteinen, genutzt.[10,11] Diese kupferhaltigen Proteine ermöglichen verschiedenste Reaktionen und sollen im Folgenden vorgestellt werden.

1.3 Kupferhaltige Proteine

Kupfer ist ein Spurenelement, welches in der belebten Natur im Organismus verschiedener Lebewesen, darunter Tiere, Mikroorganismen, Pflanzen und Menschen vorkommt.[10,11] Es ist im aktiven Zentrum verschiedener Enzyme enthalten und wird oft durch Histidinreste koordiniert. Zumeist kommt es in den Oxidationsstufen +I oder +II vor. Kupferhaltige Enzyme ermöglichen verschiedene Reaktionen[10,11], darunter Oxidationen in denen sie als Oxidasen und/oder Oxygenasen fungieren. Außerdem übernehmen sie auch den Sauerstofftransport im Organismus verschiedener Arthropoden und Mollusken wie Würmer, Krebse, Kraken und Spinnen, vergleichbar zum eisenhaltigen Hämoglobin[12] von Wirbeltieren. In Abbildung 4 ist eine Übersicht ausgewählter Beispiele für kupferhaltigen Proteine und deren Funktion aufgeführt. Kupferhaltige Proteine werden aufgrund ihrer strukturellen und spektroskopischen Eigenschaften in drei Typen eingeteilt, auf die im Folgenden genauer eingegangen werden soll.[10,11]

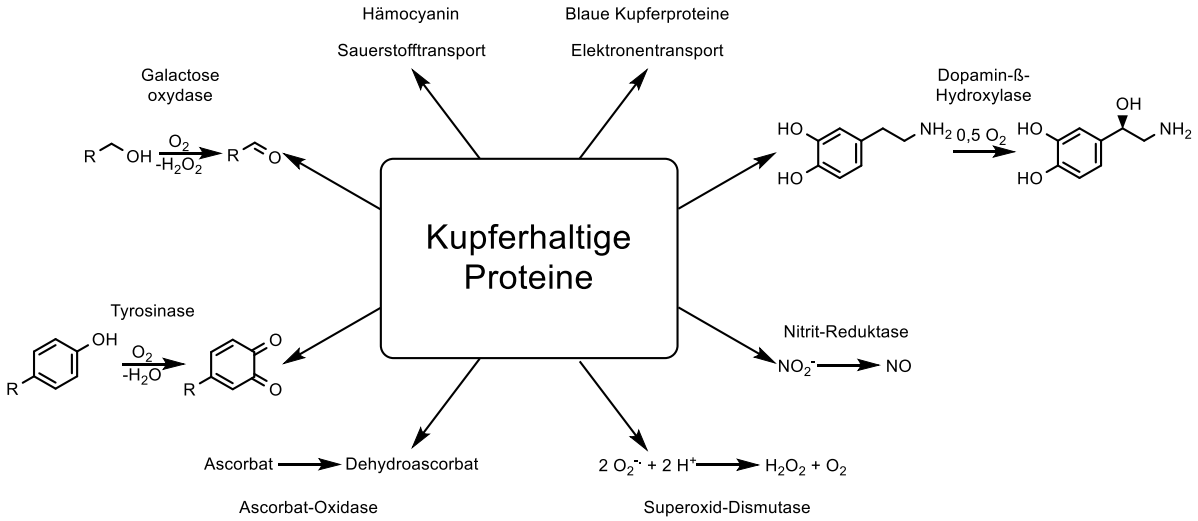


Abbildung 4: Ausgewählte Beispiele kupferhaltiger Proteine und deren Funktion.[10,11]

1.3.1 Kupferproteine des Typs I

Typ I Kupferproteine, aufgrund ihrer charakteristischen blauen Färbung, auch „blaue Kupferproteine“ genannt, ermöglichen zumeist den Elektronentransfer in Stoffwechselprozessen verschiedener Organismen.[10,11] Die Blaufärbung dieser Proteine wird durch Charge-Transfer-Übergange zwischen dem Kupfer(II)-Ion, welches sich im aktiven Zentrum dieser Proteine befindet und einem Thiolat-Liganden, welcher an das Kupfer-Ion koordiniert, hervorgerufen.[11] Neben dem Thiolat-Liganden wird das Kupfer-Ion noch durch zwei Histidin-Reste, sowie einem weiteren Liganden koordiniert, welcher je nach Protein variiert.[11] Geometrisch betrachtet entspricht die Struktur von Typ I Kupferproteinen einem verzerrten Tetraeder, was einem Kompromiss der von Kupfer(I)-Komplexen favorisierten tetraedrischen und der von Kupfer(II)-Komplexen favorisierten quadratisch planaren Koordination entspricht.[10,11] Ein Beispiel für ein Kupferprotein des Typs I ist das Amicyanin (Abbildung 5), welches in der Atmungskette verschiedener Bakterien eine Rolle spielt.[13]

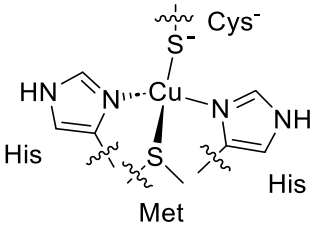


Abbildung 5: Aktives Zentrum des Typ I Kupferproteins Amicyanin.[13]

1.3.2 Kupferproteine des Typs II

Typ II Kupferproteine, auch „normale“ oder „nichtblaue Kupferproteine“ genannt, fungieren in der Natur häufig als Oxidasen oder Oxygenasen. Das aktive Zentrum dieser Proteine enthält ein Kupfer(II)-Ion, welches durch zwei bis drei Histidin-Reste sowie ein bis zwei variable Liganden koordiniert ist. Geometrisch wird je nach Anzahl der Liganden eine quadratisch planare (im Fall von vier Liganden) oder eine quadratisch pyramidale (im Fall von fünf Liganden) Koordinationssphäre bevorzugt. Bekannte Vertreter dieser Klasse sind die Kupfer-Zink-Superoxid-Dismutase, die Tyrosin-3-monooxygenase, die Dopamin-β-Hydroxylase und die Galactose-Oxidase, wobei auf die letztgenannte im Folgenden nochmals besonders eingegangen wird.[10,11]

Die Galactose-Oxidase katalysiert die stereospezifische Oxidation verschiedener primärer Alkohole zu ihren entsprechenden Aldehyden. Das aktive Zentrum des Proteins ist aus zwei Histidin-Resten, zwei Tyrosin-Resten sowie einem Acetat-Anion, welches allerdings auch durch einen anderen Liganden wie z. B. Wasser ersetzt werden kann, aufgebaut (Abbildung 6).[14]

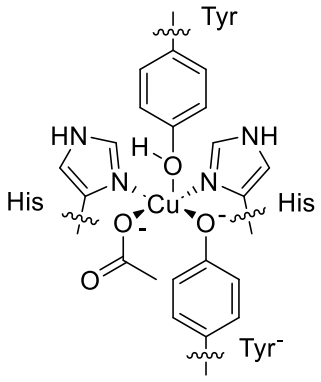


Abbildung 6: Aktives Zentrum des Typ II Kupferproteins Galactoseoxidase.[14]

1.3.3 Kupferproteine des Typs III

Typ III Kupferproteine besitzen ein dinukleares Kupferzentrum. In der Natur dienen sie zum Beispiel dem Sauerstofftransport im Organismus (z. B. Hämocyanin) oder zur Aktivierung von molekularem Sauerstoff in Oxidasen und Oxygenasen (z. B. Tyrosinase). Hämocyanin besitzt in seiner nicht oxidierten Form zwei Kupfer(I)-Zentren (Abbildung 7), welche jeweils durch drei Histidin-Reste koordiniert werden. Nach der Reaktion mit molekularem Sauerstoff, liegen zwei Kupfer(II)-Ionen vor, welche über eine μ-η^2:η^2 peroxido Koordination über den Sauerstoff miteinander verbunden sind.[10,11]

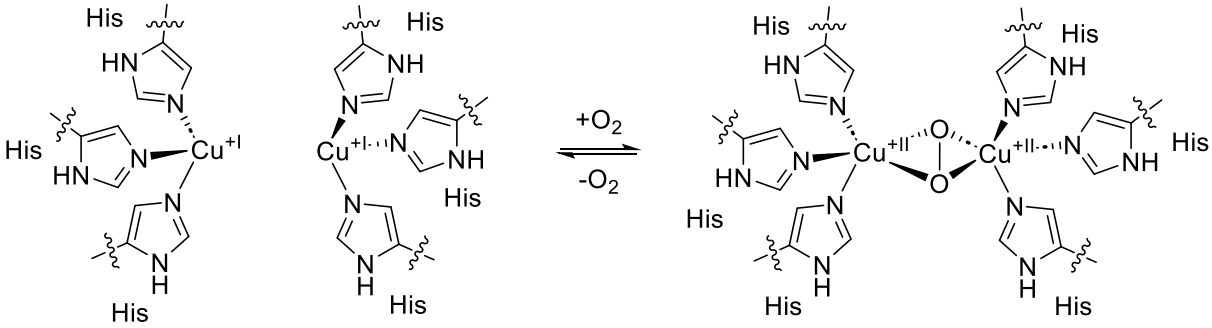


Abbildung 7: Aktives Zentrum des Typ III Kupferproteins Hämocyanin in seiner nicht oxidierten und oxidierten Form.[10,11]

1.4 Modellsysteme für Kupferproteine

Um ein tieferes Verständnis für die Funktion von Kupferproteinen zu erlangen, wurden in der Vergangenheit verschiedenste Modellsysteme entwickelt. Die dazu entwickelten Kupfer(I)-Komplexe bestehen dabei aus einem oder mehreren Kupfer(I)-Ion(en) und „kleinen" organischen Molekülen, welche strukturell den Aminosäure-Gruppen des aktiven Zentrums der sauerstoffaktivierenden Kupferproteine nachempfunden sind. Die Modellsysteme können molekularen Sauerstoff anbinden und als homogener Katalysator für verschiedene Reaktionen eingesetzt werden.[9] Bevor in Abschnitt 1.6 verschiedene Liganden vorgestellt werden mit denen Modellsysteme für Kupferproteine aufgebaut werden können, soll zunächst dargelegt werden auf welche Arten die Anbindung von molekularem Sauerstoff an Kupferkomplexe erfolgen kann.

1.5 Kupfer-Sauerstoff-Addukt-Komplexe

Die Anbindung von molekularem Sauerstoff an ein oder mehrerer Kupfer(I)-Zentren führt zu einer Aktivierung des Sauerstoffs und zu einer Oxidation des Kupferzentrums zu Kupfer(II). Dabei konnten in der Vergangenheit verschiedene Kupfer-Sauerstoff-Addukt-Komplexe nachgewiesen werden, welche Reaktionen mit organischen Substraten ermöglichen.[9] Der Nachweis dieser Spezies erfolgt dabei vor allem spektroskopisch mittels UV/vis- und Resonanz-Raman-Spektroskopie und/oder kristallographisch, wobei letzteres aufgrund der zumeist hohen Reaktivität dieser Verbindungen schwierig ist. Die charakteristischen Extinktionsbanden, die zur spektroskopischen Unterscheidung der Kupfer-Sauerstoff-Addukt-Komplexe herangezogen werden, werden dabei durch Charge-Transfer-Übergänge hervorgerufen. Diese Elektronenübergänge erfolgen durch den Übergang von Elektronen des Sauerstoffs in freie d-Orbitale des Kupfer-Ions.[9] Aufgrund der hohen Reaktivität dieser Komplexe, müssen diese Messungen oft bei tiefen Temperaturen durchgeführt werden. Generell lassen sich die Kupfer-Sauerstoff-Addukt-Komplexe in zwei Gruppen einteilen. Koordiniert ein Kupfer-Ion nur ein Sauerstoffatom des Sauerstoffmoleküls, so spricht man von einem „*end-on*"-Komplex, während man bei einer seitlichen Koordination beider Sauerstoffatome von einer „*side-on*"-Koordination spricht.[9] Die folgende

Abbildung 8 gibt einen Überblick über die verschiedenen Kupfer-Sauerstoff-Addukt-Komplexe.

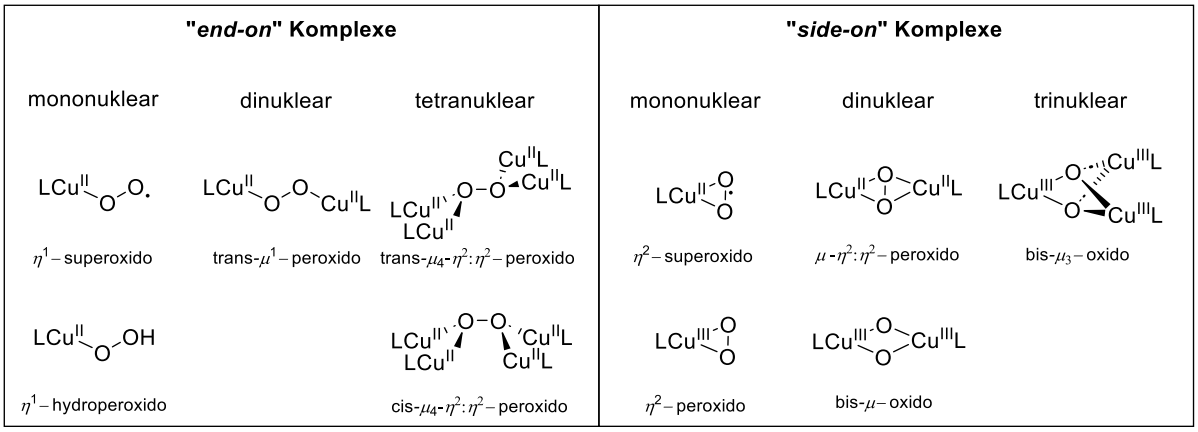


Abbildung 8: Experimentell nachgewiesene Kupfer-Sauerstoff-Addukt-Komplexe.[9]

Welche Spezies bevorzugt ausgebildet wird, wird maßgeblich durch die Struktur und Flexibilität des verwendeten Liganden bestimmt, sowie durch dessen Zähnigkeit, also die Anzahl an Donor-Atomen im Molekülgerüst des Liganden. Zudem kann auch die Wahl des Lösungsmittels, sowie die Konzentration des Kupfer(I)-Komplexes einen Einfluss auf den bevorzugt gebildeten Kupfer-Sauerstoff-Addukt-Komplex haben.[9,15]

Die Bildung der mehrkernigen Komplexe erfolgt dabei zunächst über die Bildung eines mononuklearen Kupfer(I)-Komplexes mit molekularem Sauerstoff. In einem zweiten Reaktionsschritt mit einem weiteren Kupfer(I)-Komplex wird der dinukleare Komplex gebildet.[9] So reagiert zum Beispiel der Kupfer(I)-tmpa-Komplex zunächst zur η^1-superoxido Spezies und anschließend zur trans-μ^1-peroxido Spezies (Abbildung 9).

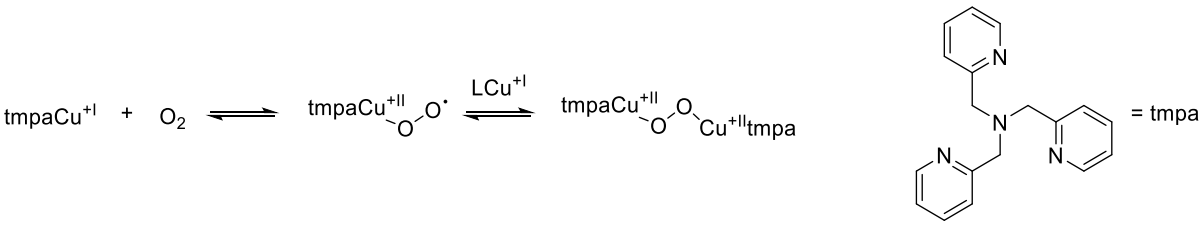


Abbildung 9: Bildung der trans-μ^1-peroxido Spezies des Kupfer(I)-tmpa-Komplexes.[16]

1.6 Liganden zum Aufbau von Modellsystemen für Kupferproteine

In den vergangenen Jahrzehnten konnten zahlreiche Liganden entwickelt werden, welche in Kombination mit Kupfer(I)-Salzen, als Modellsysteme für Kupferproteine verwendet werden können. Die Liganden werden Abhängig von ihrer Struktur in verschiedene Gruppen eingeordnet.[9] Da eine detaillierte Gesamtbetrachtung aller Gruppen den Umfang dieser Einführung übersteigen würde, werden in den folgenden zwei Kapiteln nur die, in dieser Forschungsarbeit verwendeten, makrocyclischen und tripodalen Liganden vorgestellt.

1.6.1 Makrocyclische Liganden

Makrocyclische Liganden sind cyclische Moleküle und bestehen per Definition aus mindestens neun Atomen, wobei mindestens drei davon Donor-Atome sein müssen.[17] Die Gruppe der makrocyclischen Liganden umfasst Moleküle mit zahlreichen verschiedenen Strukturmotiven. In dieser Arbeit sollen allerdings nur die beiden in der Arbeitsgruppe von *Reedijk* entwickelten Liganden MePy22Pz und Py22Pz (Abbildung 10) näher betrachtet werden.[18,19]

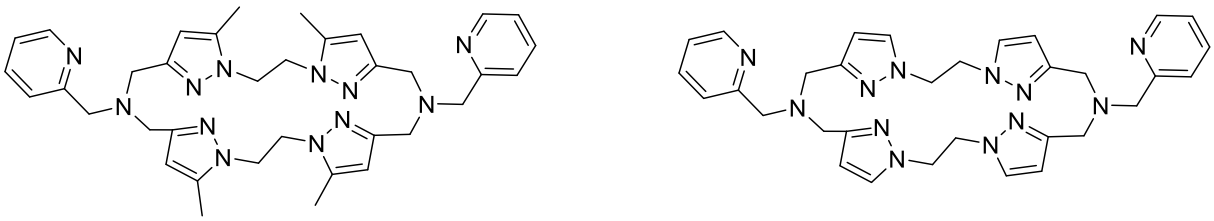


Abbildung 10: Die von der Arbeitsgruppe *Reedijk* entwickelten Liganden MePy22Pz und Py22Pz.[18,19]

Die Kupfer(I)-Komplexe beider Liganden sind strukturell an das aktive Zentrum des Oxyhämocyanin angelehnt und aus vier Pyrazol- und zwei Pyridin-Einheiten aufgebaut. Durch die Zugabe eines Kupfer(I)-Salzes erhält man einen zweikernigen Kupfer(I)-Komplex, welcher in der Lage ist, molekularen Sauerstoff anzubinden und damit zu

aktivieren. Für die Komplexe beider Liganden konnte eine sehr langlebige trans-μ^1-peroxido-Spezies spektroskopisch nachgewiesen werden.[18,19] Zudem ist bekannt, dass die Kupfer-Sauerstoff-Spezies des MePy22Pz-Komplexes auch unter protischen Bedingungen, in wasserhaltigen Methanol stabil ist.[18] Dies könnte vorteilhaft sein, da bei der Oxidation von Toluol Wasser als Nebenprodukt gebildet wird und es bekannt ist das Wasser die Bildung von Kupfer-Sauerstoff-Komplexen zumeist inhibiert.

Da es keine Erwähnungen in der Literatur gibt, dass diese Komplexe je zur Oxidation von Toluol verwendet wurden, wurde dies, als interessantes Forschungsziel identifiziert.

1.6.2 Tripodale Liganden

Tripodale Liganden besitzen in ihrem Zentrum ein tertiäres Donor-Atom (zumeist Stickstoff seltener auch Phosphor). Vom Zentralatom gehen drei Arme, welche aus einer ein bis drei Kohlenstoffatom langen Kette bestehen und an dessen Ende ein weiteres Donor-Atom sitzt, ab (Abbildung 11). Als Donor-Atome werden dabei üblicherweise Stickstoff, Phosphor, Sauerstoff oder Schwefel verwendet. Tripodale Liganden können dabei aus drei gleichen Armen oder einer Kombination verschiedener Arme aufgebaut sein.[20]

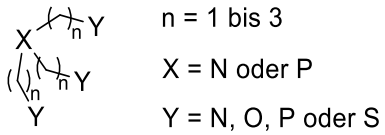


Abbildung 11: Allgemeiner Aufbau von tripodalen Liganden.

Das erste Beispiel für einen tripodalen Liganden, das Tris(2-aminoethyl)amin auch Tren genannt, wurde bereits 1896 von *Ristenpart* hergestellt (Abbildung 12).[21] Tren koordiniert, wie andere tripodale Liganden, Kupfer-Ionen typischerweise so, dass ein fünftes Donor-Atom wie zum Beispiel ein Sauerstoff Molekül am Komplex angebunden werden kann und somit eine trigonal-bipyramidale Struktur entsteht. Dementsprechend sollte es genau wie der zuvor besprochene Kupfer-tmpa-Komplex in der Lage sein, eine

trans-μ^1-peroxido-Spezies, über eine intermediäre η^1-superoxido-Spezies, auszubilden. Dies kann experimentell allerdings nicht beobachtet werden, da das gebildete Sauerstoff-Addukt durch die primären Amin-Gruppen protoniert wird, was zum Zerfall der Kupfer-Sauerstoff-Spezies führt. Einzig bei hoher Verdünnung und sehr niedrigen Temperaturen von −90 °C kann die sehr kurzlebige η^1-superoxido-Spezies spektroskopisch nachgewiesen werden.[22] Durch die vollständige Methylierung der primären Amine erhält man das Me_6Tren Derivat (Abbildung 12).

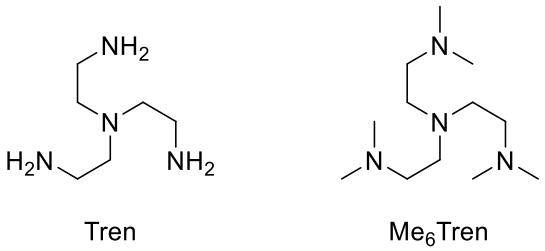


Abbildung 12. Aufbau des Tren und Me_6tren Liganden.

Durch diese Modifikation am Liganden wurde es möglich den Komplex so zu stabilisieren, dass die Bildung der η^1-superoxido-Spezies und die anschließende Bildung trans-μ^1-peroxido-Spezies spektroskopisch beobachtbar wurden.[23] Somit zeigt der Me_6Tren-Komplex das gleiche Reaktionsverhalten, dass auch schon beim tmpa-Komplex (Abbildung 9) beobachtet werden konnte. Die unterschiedliche Reaktivität des Tren und Me_6Tren Komplexes zeigt sehr eindrucksvoll, dass auch kleine Modifikationen am Liganden große Unterschiede im Reaktionsverhalten der Kupferkomplexe bewirken können. Dies spielt auch im folgenden Abschnitt eine Rolle, in dem die Toluol-Oxidation mittels Kupfer(I)-Komplexen von tripodalen Liganden besprochen wird.

1.6.2.1 Toluol-Oxidation mit Kupferkomplexen tripodaler Liganden

Die Arbeitsgruppe von *Karlin* zeigte, dass unter Verwendung verschiedener Kupfer-Sauerstoff-Addukt-Komplexe, welche tripodale Liganden enthalten, Toluol oxidiert werden kann. Dabei wurden tmpa, sowie die beiden tmpa-Derivate ^{Bz}L und ^{O}L als Liganden verwendet (Abbildung 13).

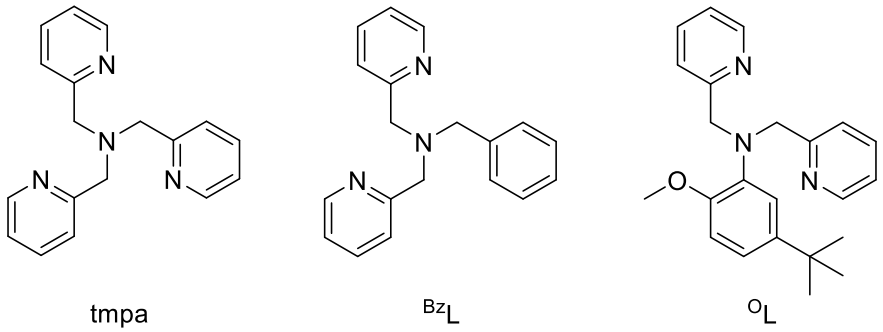


Abbildung 13: Die von *Karlin* verwendeten Liganden tmpa, ^{Bz}L und ^{O}L.[24]

Die Kupfer(I)-Komplexe wurden in Toluol gelöst und bei –80 °C mit Sauerstoff versetzt. Nachdem die Kupfer-Sauerstoff-Spezies abreagierte, wurde mittels Gaschromatographie die Menge an Benzaldehyd quantitativ bestimmt.[24] Mit dem Kupfer-Sauerstoff-Addukt des tmpa-Komplexes konnte eine Produktbildung von 8% Benzaldehyd, in Bezug auf die Stoffmenge des eingesetzten Kupfer(I)-Komplex, erzielt werden. Als Grund für die niedrige Produktbildung wurde dabei die vom tmpa-Komplex favorisierte trans-μ^1-peroxido-Spezies angeführt.[24] Es ist bekannt, dass diese Kupfer-Sauerstoffspezies nukleophil und somit oxidativ relativ inert ist.[25]

Im Gegensatz dazu konnte mit dem Kupfer(I)-Komplex des ^{Bz}L Liganden eine Produktbildung von 40% Benzaldehyd und zusätzlich 5% Benzylalkohol erzielt werden. Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass der ^{Bz}L-Ligand im Vergleich zum tmpa-Liganden ein Donor-Atom weniger besitzt und somit einen *side-on* Komplex bildet. UV/vis-spektroskopisch konnte dabei die Bildung der bis-μ-oxido-Spezies beobachtet werden (Abbildung 14).[24] Für diese Kupfer-Sauerstoff-Spezies ist bekannt, dass sie ein

H-Radikal in der benzylischen Position abstrahieren kann, was den initialen Schritt der Oxidation von Toluol darstellt.

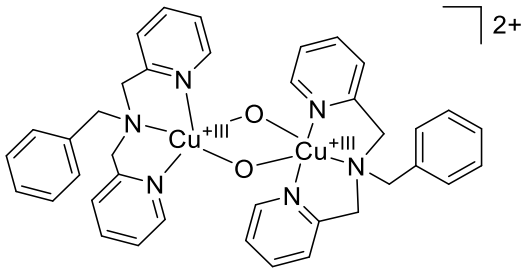


Abbildung 14: Bis-μ-oxido Spezies des ^{Bz}L-Kupfer-Komplexes.

Auch für den Komplex mit dem ^{O}L-Liganden konnte eine Produktbildung von 40% Benzaldehyd bestimmt werden. Zudem konnte auch Benzylalkohol detektiert werden, wobei die genaue Menge nicht bestimmt wurde. Zur Erklärung dieser höheren Produktbildung wurde von *Karlin* und Co-Autoren ein Gleichgewicht zwischen der oxidativ inerten trans-μ^1-peroxido-Spezies und der bis-μ-oxido Spezies, welche die H-Radikal Abstraktion ermöglicht, postuliert (Abbildung 15). Eine mögliche Ursache dafür ist, dass die Methoxy-Gruppe ein weniger starker Elekronen-Donor als die Amin-Gruppen darstellt und es durch die Dekomplexierung der Methoxy-Gruppen zu einer Umlagerung zur bis-μ-oxido Spezies kommen könnte.[24] Spektroskopisch zeigt der Kupfer-Komplex des ^{O}L-Liganden dasselbe Verhalten wie der tmpa-Komplex, nämlich die Ausbildung der trans-μ^1-peroxido-Spezies.

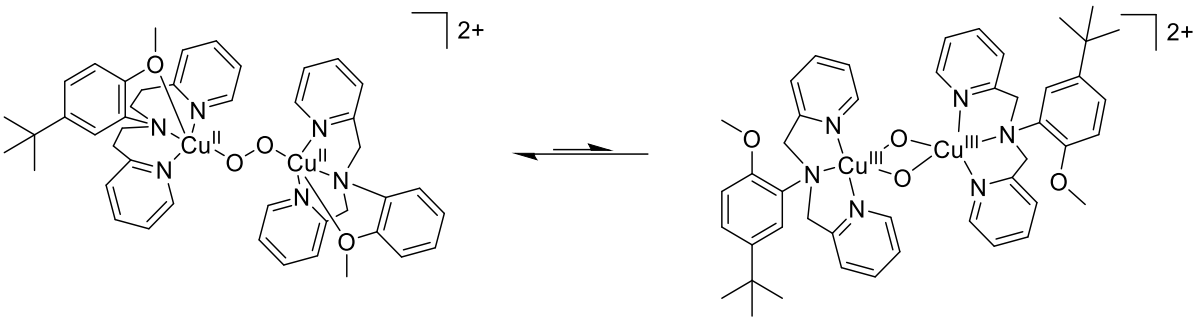


Abbildung 15: Postuliertes Gleichgewicht zwischen der trans-μ^1-peroxido und der bis-μ-oxido Spezies.[24]

Neben der Toluol-Oxidation in Lösung, konnte durch die Arbeitsgruppe von *Schindler* gezeigt werden, dass diese Reaktion auch heterogen, also unter Verwendung fester Kupfer-Sauerstoff-Komplexe möglich ist.[26] Dazu wurden zunächst die Kupfer(I)-Komplexe mit den tripodalen Liganden tmpa, Me_2uns-Penp, Me_4apme und Me_6Tren (Abbildung 16), mit BPh_4^- als Gegenion, unter inerten Bedingungen hergestellt.

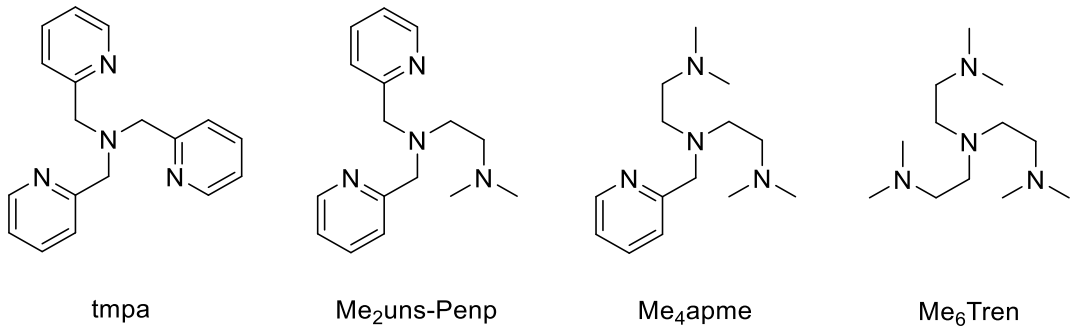


Abbildung 16: Die von *Schindler* verwendeten tripodalen Liganden.[26]

Nachdem die Kupfer(I)-Komplexe als Feststoff mit Sauerstoff versetzt wurden, zeigte sich die Bildung der entsprechenden trans-μ^1-peroxido-Spezies, welche zudem stabil gegenüber Luftfeuchtigkeit waren. Diese außergewöhnlich hohe Stabilität konnte durch die Kristallstruktur des Komplexes aufgeklärt werden. Die positiv geladene Kupfer-Sauerstoff-Spezies ist dabei so von 8 BPh_4^--Anionen umgeben, dass sie völlig durch diese abgeschirmt wird und somit eine Abreaktion verhindert wird. Die Kupfer-Sauerstoff-Spezies wurden in Toluol suspendiert und bei Raumtemperatur

gerührt. So konnte eine Produktbildung von 20% Benzaldehyd für den tmpa-Komplex, 15% für den Me_2uns-Penp-Komplex und 10% für den Me_4apme- und Me_6Tren-Komplex, in Bezug auf die eingesetzte Menge an Kupfer(I)-Komplex, erhalten werden.[26]

Obwohl diese Art der Toluol-Oxidation viele Vorteile gegenüber den etablierten Methoden (siehe Abschnitt 1.1) bietet, wie zum Beispiel das Arbeiten bei Raumtemperatur und Umgebungsdruck, sowie die Verwendung von molekularem Sauerstoff als Oxidationsmittel, so besitzt sie allerdings auch einen entscheidenden Nachteil. Nach der Abreaktion der Kupfer-Sauerstoff-Spezies entstehen Kupfer(II)-Verbindungen. Diese sind in Gegensatz zu den eingesetzten Kupfer(I)-Komplexen nicht in der Lage, Sauerstoff zu aktivieren, was zu einer Limitierung der Ausbeute auf 50%, in Bezug auf die Menge des eingesetzten Kupfer(I)-Komplexes, sorgt. Um dieses Problem zu umgehen, setzte die Arbeitsgruppe von *Baran* dem Reaktionsgemisch verschiedene Reduktionsmittel wie Benzoin/Triethylamin, $FeBr_2$, Zinkpulver, Et_3SiH und Natriumascorbat zu. Diese führte zur Reduktion der inaktiven Kupfer(II)-Komplexe hin zu den aktiven Kupfer(I)-Komplexen, was zu einer Erhöhung des Ausbeute über 50% hinweg führte.[27] Allerdings ist diese Art der Regeneration für größere Mengen aus Nachhaltigkeitsgründen ungünstig, da diese selbst erst erzeugt und anschießend wieder regeneriert oder verworfen werden müssen. Eine Alternative zur Verwendung von Reduktionsmitteln stellt die Verwendung eines Photokatalysators da, welche folgenden Abschnitt näher beschrieben wird.

1.7 Photokatalyse

Das Ersetzen des Reduktionsmittel zur Rückgewinnung der aktiven Kupfer(I)-Komplexe, durch einen Photokatalysator stellt in Punkten der Atomökonomie und Nachhaltigkeit eine lohnende Verbesserung dieser Methode dar.

Reaktionen bei denen mittels Lichts chemische Reaktionen direkt ausgelöst werden (Abbildung 17 (a)), werden bereits seit langer Zeit systematisch erforscht. Dabei wurden zunächst Reaktionen untersucht, bei denen organische Moleküle Sonnenlicht ausgesetzt wurden. Eine große Limitierung dieses Ansatzes ist dabei, dass die meisten organischen

Moleküle, Farbstoffe ausgenommen, im Wellenlängenbereich des Sonnenlichts nicht absorbieren, sondern bei niedrigeren Wellenlängen zwischen 250 nm und 300 nm. Licht in diesem Bereich wird allerdings natürlicherweise durch die Ozonschicht der Erde weitestgehend abgeschirmt.[28] Erst durch die Einführung von Mediatoren, wie zum Beispiel Ruthenium(II)-tris(2,2′-bipyridyl)-Salzen (Rubipy), konnte der Wellenlängenbereich des sichtbaren Lichtes nutzbar gemacht werden. Die Mediatoren sind in der Lage Licht in diesem Bereich zu absorbieren und die aufgenommene Energie auf andere Moleküle zu übertragen (Abbildung 17 (b), eine genauere Beschreibung dieses Prozesses erfolgt im nächsten Kapitel) [29,30]

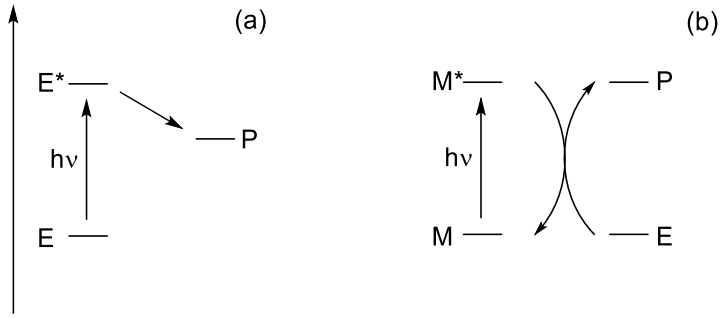


Abbildung 17: Schematische Darstellung verschiedener Arten von photochemischen Reaktionen: (a) Direkte Anregung des Edukt E in den angeregten Zustand E* mit anschießendem Zerfall zum Produkt. (b) Anregung eines Mediators M zum angeregten Mediator M* und anschließende Abreaktion mit dem Edukt E zum Produkt P.[29]

Seit Beginn des 21. Jahrhunderts konnten im Gebiet der Photochemie große Fortschritte erzielt werden, da es durch die Einführung von LED-Lampen möglich wurde, Licht mit hoher Intensität und definiertem Wellenlängenbereich kostengünstig zu produzieren.[30]

Die Photokatalyse ermöglicht es C-H-Bindungen unter milden Bedingungen, häufig auch selektiv und mit hohen Ausbeuten, zu aktivieren und neue C-C- oder C-O-Bindungen zu bilden. Somit ist die Photokatalyse dazu geeignet, aus einfachen Ausgangsmaterialien in wenigen Reaktionsschritten hochfunktionalisierte Produkte zu gewinnen.[29]

Neben dem bereits angesprochenen Rubipy konnten in den letzten Jahrzehnten auch noch zahlreiche weitere Photokatalysatoren entwickelt werden. Die Bandbreite der verschiedenen Klassen erstreckt sich dabei über organische Moleküle wie Flavine,

Komplexe wie Rubipy, sowie Metalloxide und -sulfide wie Titanoxid und Zinksulfid.[29] Da in der vorliegenden Arbeit allerdings ausschließlich mit Rubipy gearbeitet wurde, soll auch nur auf diesen Photokatalysator im Folgenden noch einmal genauer eingegangen werden.

1.7.1 Ruthenium-Bipyridin-Komplex als Photokatalysatoren

Ruthenium(II)-tris(2,2′-bipyridyl)-Salze (Rubipy) können als Photokatalysatoren in chemischen Reaktionen eingesetzt werden. Dabei wird ausgenutzt, dass sie Licht im sichtbaren Bereich (λ_{max} = 452 nm) absorbieren und durch diese Anregung Elektronen auf Substrate übertragen oder von Substraten entziehen können. Zudem sind sie einfach herzustellen und zu derivatisieren, sowie bei Raumtemperatur stabil.[31]

Die Energie des Lichtes im Wellenlängenbereich der Absorptionsbande, kann durch das Ruthenium-Ion aufgenommen werden, indem eines der Elektronen des Grundzustandes $^{S}Ru^{2+}$ in den angeregten Zustand $^{S}Ru^{2+*}$ übergeht (Abbildung 18). Die Anregung führt somit zur Bildung eines Elektronen-Loch-Paares. Über Intersystem Crossing geht der kurzlebige Singulett Zustand $^{S}Ru^{2+*}$ anschließend in den vergleichsweise langlebigen (~ 600 ns) Triplet Zustand $^{T}Ru^{2+*}$ über. Die Bildung des Elektronen-Loch-Paares führt dazu, dass das angeregte Elektron einfacher entzogen werden kann, als im Grundzustand, was die Verbindung zu einem guten Reduktionsmittel macht. Gleichzeitig kann im energetisch niedrigeren, einfachbesetzten Niveau auch ein Elektron aufgenommen werden, was die Verbindung zu einem guten Oxidationsmittel macht. Welche dieser Reaktionen bevorzugt ist, ist abhängig von der chemischen Umgebung. Befinden sich in der Umgebung Moleküle, welche Elektronen abgeben können, so kommt es zum reduktiven Quenching. Die $^{T}Ru^{2+*}$-Spezies nimmt ein Elektron auf und geht zur Ru^{+}-Spezies über, welche ein starkes Reduktionsmittel darstellt. Wenn sich Moleküle in der Umgebung befinden die Elektronen aufnehmen können, so kommt es durch die Abgabe eines Elektrons zur Bildung einer Ru^{3+}-Spezies, welche ein starkes Oxidationsmittel darstellt. Mit der Ru^{+}- oder Ru^{3+}-Spezies können nun externe Reduktionen beziehungsweise Oxidationen durchgeführt werden, wobei Ru^{2+} zurück erhalten wird, welches erneut photochemisch angeregt werden kann.[30,31]

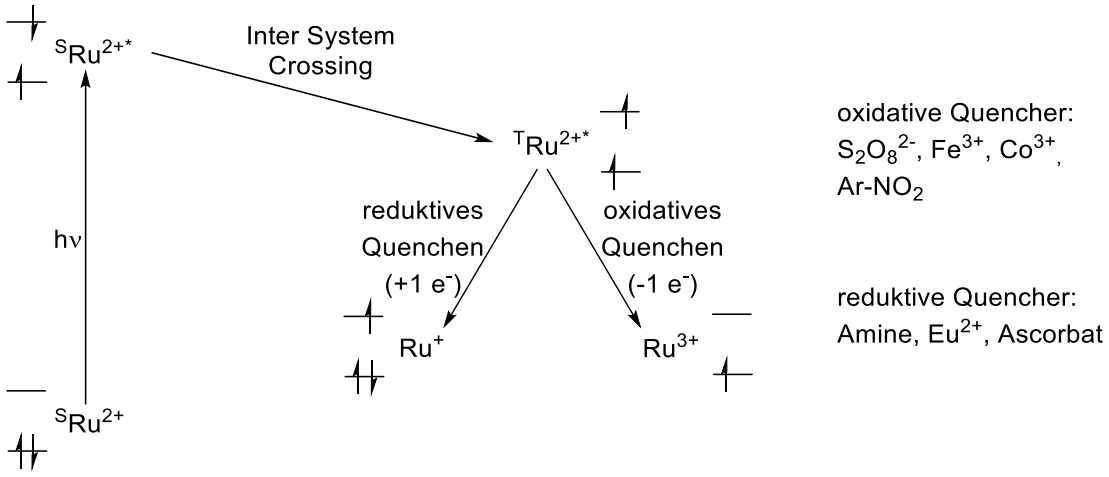


Abbildung 18: Schematische Darstellung des photochemischen Mechanismus von Rubipy mit Betrachtung der Grenzorbitale und Beispiele für oxidative und reduktive Quencher.[30]

1.7.2 Beispiele für die Verwendung von Ruthenium-Bipyridin-Komplexen zur photokatalytischen Reduktion von Übergangsmetallkomplexen

Wie im vorangegangen Abschnitt beschrieben, können Ruthenium(II)-Bipyridin-Komplexe unter Verwendung von Licht und einer Elektronenquelle zu Ruthenium(I)-Komplexen umgesetzt werden. Diese Ruthenium(I)-Komplexe sind starke Reduktionsmittel und können auch für die Reduktion von Übergangsmetallkomplexen eingesetzt werden. So konnten *Avenier et al.* zeigen, dass mittels Rubipy und Triethylamin als Elektronenquelle ein zweikerniger Eisen(III)-EtHPTB-Komplex zum entsprechenden Eisen(II)-EtHPTB-Komplex reduziert werden kann.[32] Der entstandene Eisen(II)-EtHPTB-Komplex kann Sauerstoff anbinden und damit aktivieren. Mit dem so erhaltenen Eisen(IV)-EtHPTB-oxo-Komplex konnte Triphenylphosphin zu Triphenylphosphinoxid umgesetzt werden. Der in Abbildung 19 gezeigte Reaktionszyklus wurde dabei fünfmal durchgeführt, wobei eine Produktbildung von 600% Triphenylphosphinoxid, in Bezug auf die eingesetzte Menge des Eisen(III)-Komplexes, erzielt werden konnte.[32]

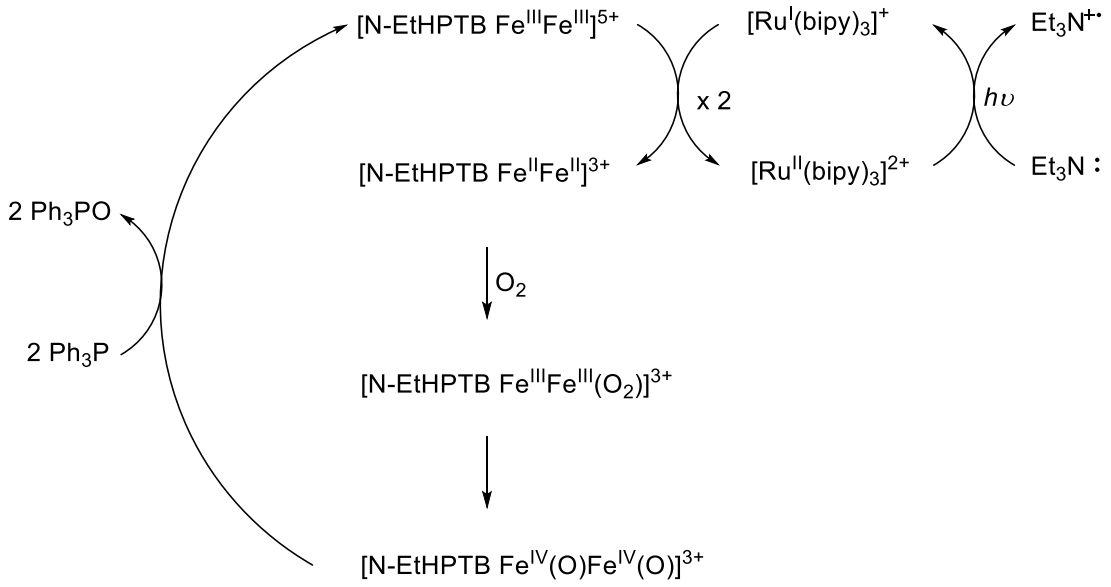


Abbildung 19: Vorgeschlagener Mechanismus für die von *Avenier et al*. beschriebene photokatalytische Oxidation von Triphenylphosphin.[32]

Neben der Reduktion von Eisen(III) zu Eisen(II) kann mittels Rubipy auch die Reduktion von Kupfer(II) zu Kupfer(I) ermöglicht werden. In zwei Veröffentlichungen von *Iali et al.* und *Klein et al.* wurden verschiedene Komplexe, bei den ein Rubipy-Derivat und ein Kupfer(II)-Komplex miteinander verbunden sind, hergestellt (Abbildung 20).[33,34]

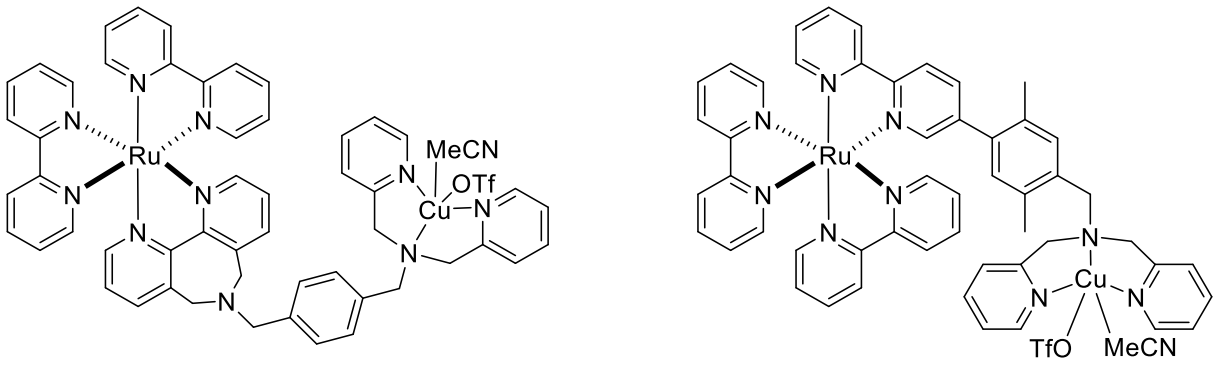


Abbildung 20: Die von *Iali et al.* (rechts) und *Klein et al.* (links) entwickelten kombinierten Komplexe.[33,34]

Diese kombinierten Komplexe sind der Lage verschiedene organische Subastrate katalytisch mit Sauerstoff als Oxidationsmittel zu oxidieren. Als Substrate wurden dabei

Triphenylphosphin, Inden, Cyclohexen, Cycloocten,[33] sowie verschiedene Thioanisol-Derivate[33,34] verwendet.

Für die photochemische Oxidation von Anisol-Derivaten wurde von *Iali et al.* ein Reaktionsmechanismus postuliert (Abbildung 21). Dabei wird Kupfer(II) zunächst photochemisch durch das Rubipy zu Kupfer(I) reduziert, welches anschließend Sauerstoff aktivieren kann. Die Kupfer-Sauerstoff-Addukt-Spezies oxidiert im Anschluss das Anisol-Derivat zum entsprechenden Sulfoxid. Neben der Produktbildung mittels der Kupfer-Sauerstoff-Addukt-Spezies wurden noch zwei weitere Arten der Bildung des Sulfoxids diskutiert. Zum einen könnte es zur Bildung von Singulett Sauerstoff kommen, welcher dann als Oxidationsmittel dient. Des Weiteren könnte es zur Bildung des $RS^{\cdot+}$-Radikals kommen, welches durch Reaktion mit Wasser ebenfalls das Sulfoxid bilden könnte.[33]

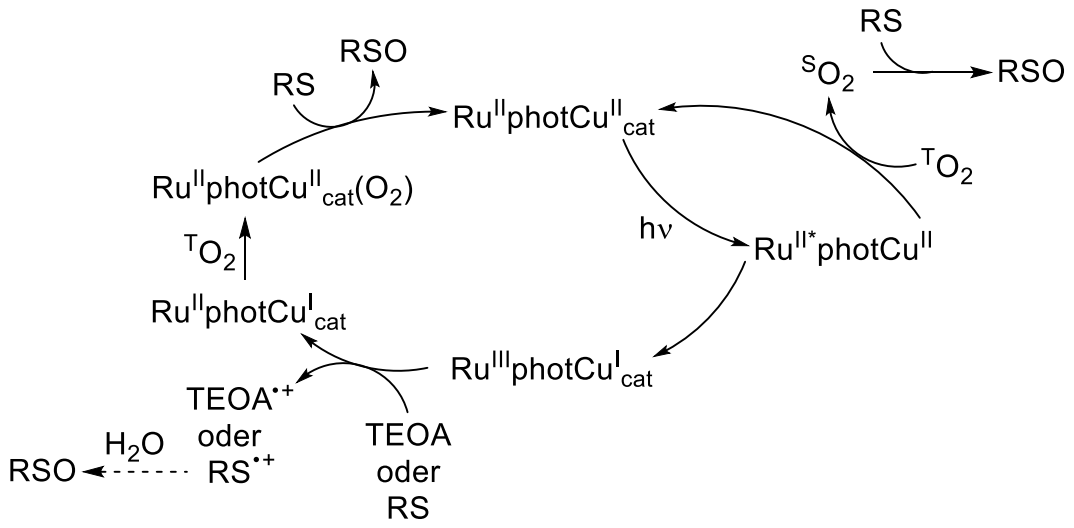


Abbildung 21: Der von *Iali et al.* postulierter Mechanismus für die photochemische Oxidation von Anisol-Derivaten mit dem kombinierten Komplex.[33]

Bei dieser Methode werden allerdings stöchiometrische Mengen an Rubipy, in Bezug auf den Kupferkomplex verwendet, was bei einer Anwendung im großen Maßstab sehr teuer wäre. Es wäre somit interessant zu prüfen, ob es möglich ist diese Methodik auch mit voneinander getrennten Komplexen durchzuführen, um so die verwendete Menge des Rubipy´s zu reduzieren.

2. Forschungsziele

Kupfer(I)-Komplexe ermöglichen aufgrund ihrer Fähigkeit molekularen Sauerstoff bei milden Bedingungen zu aktivieren und damit für die selektive Oxidationsreaktion von Toluol nutzbar zu machen, eine nachhaltigere Alternative zu etablierten Verfahren (Abschnitt 1.1). Allerdings ist diese Methode darin limitiert, dass nach der Abreaktion der Kupfer-Sauerstoff-Addukt-Spezies, inaktive Kupfer(II)-Verbindungen gebildet werden, welche die Ausbeute dieser Methode stark limitiert. Ansätze zur Rückgewinnung der aktiven Spezies sind bereits in der Literatur beschrieben, setzen allerdings noch auf die stöchiometrische Zugabe von Reduktionsmitteln[27], was auch in Bezug auf die Atomökonomie ungünstig ist. Die Verwendung von Photokatalysatoren zur Rückgewinnung der aktiven Spezies stellt eine interessante Alternative dazu dar. Arbeiten auf diesem Gebiet zeigten, dass es möglich ist mit einem kombinierten Komplex, bestehend aus einer photochemisch aktiven Rubipy-Einheit und einer Kupfer-Komplex-Einheit, verschiedene organische Substrate katalytisch zu oxidieren.[33,34] Die Nachteile daran sind allerdings der synthetische Aufwand bei der Herstellung des dinuklearen Komplexes, sowie die stöchiometrische Verwendung der teuren Ruthenium-Einheit.

Ein erstes Ziel dieser Forschungsarbeit war damit die Regeneration einfacher Kupfer(II)-Komplexe von verschiedenen tripodalen Liganden, welche nach der Oxidation von Toluol entstehen, mittels „freier“ Rubipy-Komplexe in katalytischen Mengen (Abbildung 22).

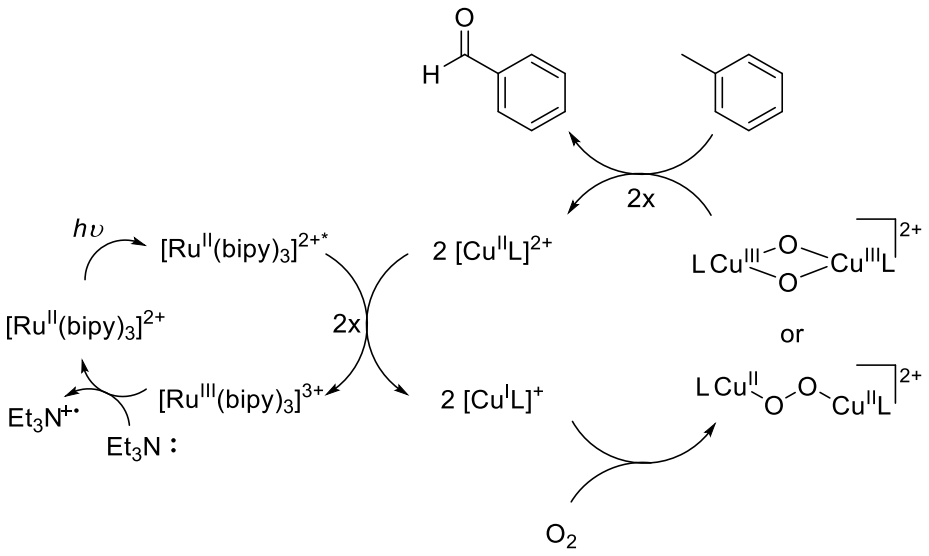


Abbildung 22: Vorgeschlagener Mechanismus für die photochemische Toluol Oxidation, unter Verwendung des Photokatalystors Rubipy zur Rückgewinnung des aktiven Kupfer(I)-Komplexes.

Dabei sollte durch die Wahl verschiedener Liganden, welche verschiedene Kupfer-Sauerstoff-Addukt-Komplexe bevorzugen, ermittelt werden, welche besonders für die Oxidation von Toluol geeignet sind. Dazu wurden Liganden verwendet, welche trans-μ^1-peroxido-Spezies bevorzugen (tmpa, Me_6Tren und Me_2uns-Penp), Liganden welche bis-μ-oxido-Spezies bevorzugen (^{Bz}L und ^{EtBz}L), sowie Liganden, bei denen ein Gleichgewicht zwischen beiden Spezies postuliert werden kann (^{O}L und *N*-Acetyl-Uns-Penp) (die Struktur aller verwendeter Liganden ist in Abschnitt 3.1 angegeben). Die Ergebnisse dieses Projekts wurden im Journal *Chemistry - A European Journal* veröffentlicht (Abschnitt 3.1).

Ausgehend von den Ergebnissen des ersten Projekts, sollte im zweiten Projekt studiert werden, welchen Einfluss die Verwendung von Liganden, welche dinukleare Kupfer(I)-Komplexe aufbauen auf die Methode haben. Dazu wurden die von der Gruppe von *Reedijk* entwickelten Liganden MePy22Pz und Py22Pz[18,19] (Abbildung 16) synthetisiert und für die Toluol Oxidation verwendet. Die Ergebnisse dieses Projekts wurden im Journal *European Journal of Inorganic Chemistry* veröffentlicht (Abschnitt 3.2).

3. Wissenschaftliche Publikationen

3.1 Photochemically Mediated Toluene Oxidation Through a Copper Complex

Christian Noß, Richard Göttlich und Siegfried Schindler

Diese Arbeit wurde in der Fachzeitschrift *Chemistry – A European Journal* veröffentlicht.

https//doi.org/10.1002/chem.202301142

Check for updates

Chemistry–A European Journal

Research Article
doi.org/10.1002/chem.202301142

Chemistry Europe
European Chemical Societies Publishing

www.chemeurj.org

Photochemically Mediated Toluene Oxidation through a Copper Complex

Christian Noß,[a, b] Richard Göttlich,*[b] and Siegfried Schindler*[a]

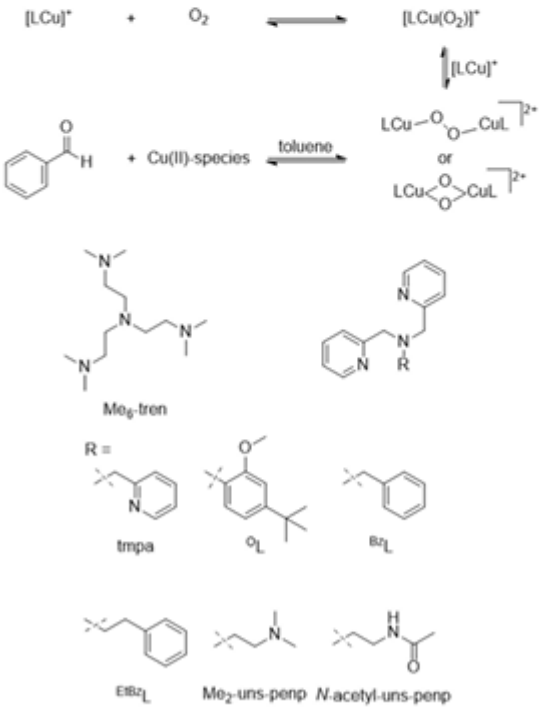
Dedicated to Prof. Dr. Reinhard W. Hoffmann on his 90th birthday

Abstract: A method is described to photochemically oxidize toluene selectively to benzaldehyde, an essential compound in the chemical industry. Copper(I) complexes with different ligands were applied in combination with $[Ru(bipy)_3](PF_6)_2$ and dioxygen as the oxidant. As a result, a "dioxygen adduct" copper complex, for example, a peroxido complex, is formed as the active species. The copper(II) complex obtained after oxidation can be photochemically reduced to the starting copper(I) species, and the process can be repeated continuously. The ligand tris(2-methylpyridyl)amine (tmpa) led to the highest conversion rates.

Introduction

Benzaldehyde is a widely used reactant in the chemical industry being applied, for example, in the synthesis of cosmetics, drugs, and dyes.[1] It is currently produced by either the chlorination of toluene with subsequent hydrolysis, the Gattermann-Koch synthesis, or the direct, transition metal oxide-catalyzed oxygenation of toluene.[2–4] Unfortunately, these procedures either require quite toxic reagents/catalysts (e.g., the chromyl chloride in Etard's reaction),[5] lead to unwanted byproducts, and/or consume much energy for the final separation of the product mixtures.[2–4] Many publications (only a few selected examples are listed) report alternative approaches; however, so far, none of them solves these problems for different reasons.[5,6] Therefore, especially concerning sustainability, it would be desirable to find a way to synthesize benzaldehyde by selective oxidation of toluene at room temperature using a catalyst and solely dioxygen (or air) as an oxidation agent.

Previously, we demonstrated that it is possible to oxygenate toluene to benzaldehyde using solid binuclear *end-on* copper peroxido complexes $[LCu{-}O_2{-}CuL](BPh_4)_2$ (with L =, for example Me_6tren, Scheme 1)[7] or by applying the same compounds immobilized on silica.[8] Furthermore, Karlin and co-workers reported that the corresponding peroxido copper complexes with L = tris(2-methylpyridyl)amine (tmpa) – or derivatives of this ligand – are capable of oxidizing toluene in solution.[9] With



Scheme 1. Oxygenation of toluene by using copper(I) complexes $[LCu]^+$ with the different ligands L described herein. Please replace Scheme 1 with revised Scheme 1

[a] C. Noß, Prof. Dr. S. Schindler
Institute for Inorganic and Analytical Chemistry
Justus-Liebig-University Gießen
Heinrich-Buff-Ring 17, 35392 Gießen (Germany)
E-mail: siegfried.schindler@anorg.chemie.uni-giessen.de

[b] C. Noß, Prof. Dr. R. Göttlich
Institute for Organic Chemistry
Justus-Liebig-University Gießen
Heinrich-Buff-Ring 17, 35392 Gießen (Germany)
E-mail: richard.goettlich@org.chemie.uni-giessen.de

Supporting information for this article is available on the WWW under https://doi.org/10.1002/chem.202301142

© 2023 The Authors. Chemistry - A European Journal published by Wiley-VCH GmbH. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

© 2023 The Authors. Chemistry - A European Journal published by Wiley-VCH GmbH

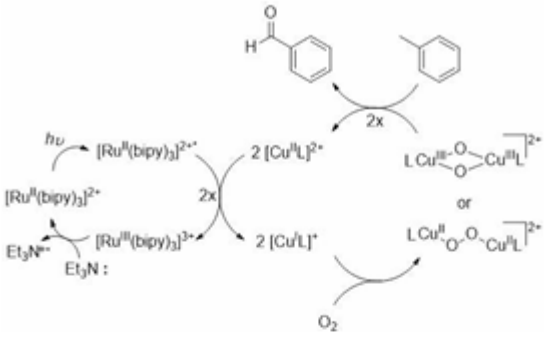
these complexes, it was possible to oxidize benzaldehyde at low temperatures with conversions up to 40%, according to Scheme 1. The syntheses of these complexes have been inspired by nature where copper "dioxygen adduct" complexes in the active site of copper enzymes, such as tyrosinase[10] or galactose oxidase (here the dioxygen adduct complex is only an intermedidate, not the active species),[11] are responsible for the selective oxygenation of organic substrates. While so far neither the binuclear *end-on* peroxido nor the bis(*μ-oxido*) unit have been observed in nature, a mononuclear *end-on* superoxido copper complex is well known in enzymes such as peptidylglycine-α-hydroxylating monooxygenase (PHM).[12] Such a complex is observed when a mononuclear copper(I) complex with a tripodal ligand such as tmpa reacts with dioxygen before the formation of the binuclear peroxido complex (Scheme 1).[13,14]

Oxygenation reactions with copper complexes and dioxygen often only proceed stoichiometrically with maximum yields of 50% due to the formation of copper(II) complexes as products that do not react with dioxygen anymore.[15] Excellent work by Garcia-Bosch, Baran, and co-workers demonstrated that in some cases, yields could be increased close to 100% by adding a reductant or by working with hydrogen peroxide.[16] Still, there are exceptions to this approach.[17] Reactivating the copper(II) complex by reducing it electrochemically might be an interesting alternative.[18] However, applying photochemistry to regenerate the active species could be a more elegant solution.

That this attractive approach principally is possible was demonstrated previously by Avenier et al., who reported a photoassisted generation of a binuclear iron(III) peroxido species.[19] To achieve this, the well-known ruthenium bipyridine complex $[Ru(bipy)_3](PF_6)_2$ was applied in combination with triethylamine (TEA) as a sacrificial compound. Furthermore, lali et al. used a copper bispyridine (bpa) complex (Scheme 1) attached via a linker to a Rubipy unit.[20] They as well could show that the copper(II) complex could be reduced by light and allowed them to catalytically oxidize different organic substrates such as thioanisole derivatives or triphenylphosphine. However, as has been pointed out by Avenier et al., it does not seem to be necessary to attach the complex to the Rubipy unit covalently, and simply $[Ru(bipy)_3]^{2+}$ could be added instead (in their case, it even improved the reduction of the iron(III) complex).[19] Based on these results, we became interested in investigating if we could apply this strategy to the oxygenation of toluene according to Scheme 2. While, in principle, different active species could form from the reaction of copper(I) complexes with dioxygen, we leave it to the binuclear *end-on* peroxido, and the bis(*μ-oxido*) copper complexes that up to now have been observed in this oxygenation. Furthermore, from the results reported by lali et al., we assume that the copper(I) complexes are reformed through oxidative quenching.[20]

Results and Disscussion

The reactions were performed in pure toluene (for details, see the experimental part in the Supporting Information). The anion



Scheme 2. General strategy fo the photochemical reduction of the $[LCu^{II}]^{2+}$ complexes.

$B(C_6F_5)_4^-$ was used for the complexes to achieve decent solubility.[9] TEA was applied as a sacrificial compound. We tested the reaction with the copper tmpa system in a first experiment. The complex was prepared in situ under argon by mixing stoichiometric amounts of tmpa and $[Cu(MeCN)_4]B(C_6F_5)_4$ in toluene. Bubbling dioxygen for two minutes through the solution at room temperature did lead to a color change from yellow to deep purple, the typical color of the binuclear peroxido complex (Figure 1). After stirring the solution overnight, a color change to a pale blue colored solution and a small amount of a solid in the same color was detected (a copper(II) complex of tmpa). The solution was analyzed by GC-MS (details are provided in the Supporting Information), and conversion of around 10% was observed in line with the report by Karlin and co-workers with 8%.[9] The conversion is calculated in relation to the copper complex. After removing dioxygen by bubbling with nitrogen, $[Ru(bipy)_3]PF_6$ and TEA

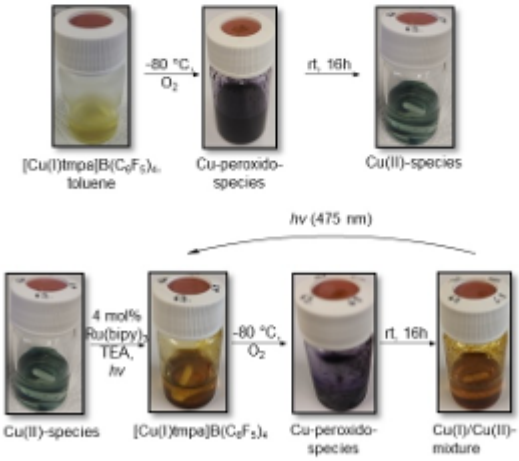


Figure 1. Stepwise oxygenation of toluene.

© 2023 The Authors. Chemistry - A European Journal published by Wiley-VCH GmbH

15213765, 2023, 46, Downloaded from https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/chem.202301142 by Jestan Ljubaj Universitat, Wiley Online Library on [04/08/2024]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative

were added. The mixture was irradiated with light ($\lambda = 475$ nm) for two hours leading to a color change to a yellow color (the copper(I) tmpa complex had reformed), and the solid had disappeared. When dioxygen was introduced again to this sample, the purple color of the peroxido complex was regained. The reaction mixture was left for 18 h and analyzed afterward. The same procedure was repeated five times leading to a linear conversion rise after each reaction cycle (Supporting Information). After six cycles, a conversion of 42% was achieved.

This stepwise procedure demonstrated that photochemically reforming the copper(I) complex was possible and that this reaction deserved further investigation. However, the tedious approach could be simplified by changing the experimental procedure to a one-pot reaction (details of the experimental design are described in the Supporting Information) that furthermore could be performed without any cooling at room temperature. The copper(I) tmpa complex was again prepared in toluene under inert conditions; however, $[Ru(bipy)_3]PF_6$ and TEA were added directly to the copper(I) complex solution. Afterward, pure dioxygen was lead through the solution and irradiated with light ($\lambda = 475$ nm). Samples were analyzed after 18, 36, 54, and 72 h. After 72 h, a conversion of 136% was observed. Because this is related to the copper complex, a conversion above 100% accounts for a catalytic reaction under these conditions. Figure 2 (black squares) shows the conversion's linear rise. No conversion was observed if the reaction was performed without the copper complex. Compared to the stepwise procedure, the one-pot reaction thus showed a much higher efficiency.

Karlin and co-workers reported that the copper(I) complex with the ligand ^{O}L (Scheme 1) oxidized toluene to benzaldehyde with a much higher conversion of 40% (together with an additional 5% of benzyl alcohol) in comparison with the copper tmpa system of 8%.[9] Therefore, we also applied this ligand in the one-pot procedure. However, under our conditions, we observed that the complex, with a conversion of 39% after 72 h (Figure 2), did not perform as well as the copper tmpa system.

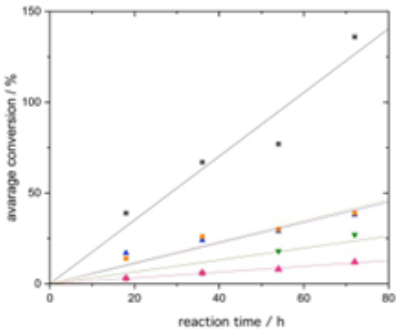


Figure 2. Average conversion observed during the one-pot reaction procedure (50 µmol copper complex, 2 µmol $[Ru(bipy)](PF_6)_2$, 200 µL TEA, RT, toluene) with different copper complexes (■ tmpa, ■ ^{O}L, ▼ ^{tBu}L, ▲ Me_2-uns-penp, ▲ *N*-acetyl-uns-penp).

It has been suggested that the copper peroxido complex is in equilibrium with the bis-μ-oxido complex (Scheme 1) and that this species might be the primary oxidant.[9] This was furthermore supported when the copper(I) complex with ^{Bz}L as a ligand (Scheme 1) was investigated; solely a bis-μ-oxido complex was formed, and a conversion almost identical to the copper ^{O}L system was observed.[9] However, under our conditions, close to 100% conversion after 18 h could be measured, and no further rise of the conversion could be achieved over time. This observation made us suspect that with this ligand, intramolecular oxygenation (with cleavage of the benzyl nitrogen bond leading to benzaldehyde and bispicolylamine) might be preferred over the intermolecular oxygenation of toluene. To support this assumption, the reaction was repeated in d_8-toluene. In the GC-MS, isotopically labeled and unlabeled benzaldehydes were observed, whereby the signal of the unlabeled one was double as high as the signal of the labeled one. This leads us to conclude that these copper oxygen species prefer intramolecular oxidation instead of the proposed intermolecular oxidation of toluene. The ligand's decomposition leads to the high conversion after one cycle.

Chelate ring sizes play an essential role in this kind of chemistry, and thus we applied the copper complex with the ligand ^{tBu}L instead of ^{Bz}L (Scheme 1). This system had been investigated previously by Itoh and co-workers, who here as well proposed the formation of a bis-μ-oxido complex as an intermediate.[21] Under our conditions, the complex led to increased conversion of toluene to benzaldehyde over time (in contrast to the copper complex with ^{Bz}L as a ligand), however, with even lower yields than the copper complex with ^{O}L (Figure 2).

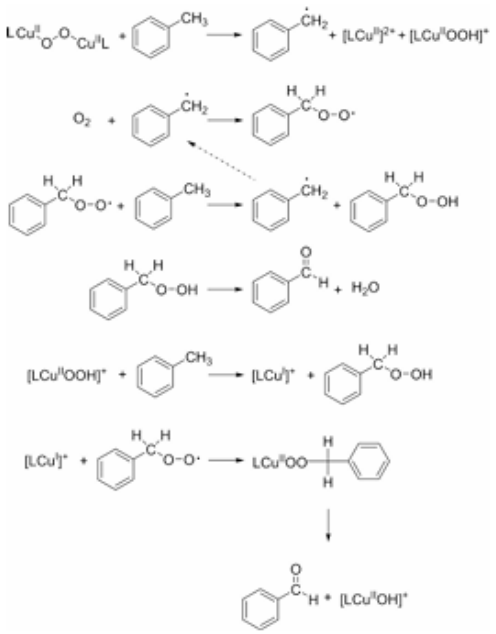
Somewhat related to the ^{O}L ligand is *N*-acetyl-uns-penp (Scheme 1). Both ligands can provide a slightly loose fourth coordination site (O or N/O donor atoms) that could support the formation of a binuclear *end-on* peroxido complex instead of a bis-μ-oxido complex.[9] This was supported to some extent by the observation that the conversion of toluene (38%) with the copper complex with the *N*-acetyl-uns-penp ligand was nearly the same as with the ^{O}L ligand (Figure 2).

While copper complexes with Me_6tren as a ligand usually behave pretty similarly to the corresponding complexes with tmpa as a ligand,[22,14] here we observed complete failure of this system under our conditions. Obviously, substituting pyridyl groups with aliphatic amine groups is bad for the overall reaction cascade. This was further confirmed by applying Me_2-uns-penp (Scheme 1) as a ligand where two pyridyl groups of tmpa were substituted with aliphatic amine groups.[23] While conversion was observed, it was quite low (12%, Figure 2).

From the results obtained (and combined with previous work by us and by Karlin and co-workers),[9] we propose the mechanism according to Scheme 3. While alternative mechanisms still could be considered, several pathways can be excluded: for example, no benzyl alcohol was detected, and thus, a hydroxylation followed by oxidation does not occur; furthermore, we did not observe a reaction with a superoxido complex excluding another possible pathway.

© 2023 The Authors. Chemistry - A European Journal published by Wiley-VCH GmbH

15213765, 2023, 46, Downloaded from https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/chem.202301142 by Jonas Lieske Universitat, Wiley Online Library on [06/08/2024]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creati



Scheme 3. Proposed reaction mechanism for the oxygenation of toluene.

The binuclear peroxido copper complex is formed by toluene hydrogen atom abstraction, leading to the benzyl radical $PhCH_2^{\bullet}$ together with $[LCu^{II}OOH]^+$ and $[LCu^{II}]^{2+}$. Next, the benzyl radical will react with dioxygen to form the benzyl peroxo radical $PhCH_2OO^{\bullet}$ that also abstracts hydrogen from toluene, leading back to the starting radical $PhCH_2^{\bullet}$ and the hydroperoxide $PhCH_2OOH$. The hydroperoxide then reacts further to benzaldehyde and water, a well-known reaction.[24]

Depending on conditions, further side/consecutive reactions can occur; however, they were not observed in our system. In principle, this would allow a catalytic cycle started by a copper complex in combination with dioxygen. However, it is well known that copper(II) compounds would react with alkyl radicals, thus stopping the conversion. Therefore it is necessary to constantly reduce formed copper(II) complexes back to copper(I) species (here done photochemically according to Scheme 2) to keep the reaction going. Furthermore, additional reactions can take place that would lead to benzaldehyde as a product: the copper complex $[LCu^{II}(OOH)]^+$ could react with $PhCH_2^{\bullet}$ leading to $[LCu^{I}]^+$ and $PhCH_2OOH$ and thus again to the products (benzaldehyde and water) while reforming the starting copper(I) complex. Last but not least, the benzyl peroxo radical $PhCH_2OO^{\bullet}$ could react with the copper(I) complex $[LCu^{I}]^+$ to form $PhCH_2OOCu^{II}L$ that would form benzaldehyde and a hydroxido copper(II) complex.

Conclusion

In conclusion, it could be demonstrated that it is possible to successfully convert toluene to benzaldehyde (and a decent conversion could be achieved) under ambient conditions by using dioxygen (air) as an oxidant, a copper complex, and Rubipy as a photochemical reducing agent. Compared to the alternatives described in the Introduction, our system works quite well, avoiding higher pressures, higher temperatures, or more toxic chemicals. Furthermore, it is important to point out that the oxygenation reaction is selective, and no formation of benzyl alcohol or benzoic acid was observed. However, the problems that still have to be solved (and will be addressed in the near future) are a) improving the solubility of the copper complex in toluene (or finding an alternative solvent), b) avoiding a sacrificial compound and c) finding a good way to separate the product benzaldehyde from toluene in a simple setup.

Experimental Section

The syntheses and characterizations of the ligands and the copper salt ($[Cu(MeCN)_4]B(C_6F_5)_4$) were performed according to the literature, and details are reported in the Supporting Information.

One-pot reaction using the tmpa ligand: In an argon-filled glove box 14.5 mg (50.0 μmol) tmpa was dissolved in 1.983 g toluene. Separately 45.3 mg (50.0 μmol) $[Cu(MeCN)_4]B(C_6F_5)_4$ was dissolved in 5.144 g toluene. The copper salt solution was added dropwise to the ligand solution while stirring, leading to a yellow solution. To the mixture, 2 mg (2 μmol) tris(2,2′-bipyridine)ruthenium(II)hexafluorophosphate and 200 μL triethylamine were added.* Subsequently, pure oxygen was bubbled through the solution (1 bubble per second) while the solution was irradiated with light ($\lambda = 475$ nm) at room temperature (22 °C). After 18 h, the oxygen was removed by bubbling nitrogen through the solution for 2 min. A sample of the reaction mixture (150 μL) was taken in a nitrogen glove box. 2 μL of a 0.106 mol/L solution of dibenzyl ether (in toluene) was added to the solution. The conversion to benzaldehyde was measured using GC-MS technics and dibenzyl ether as internal standard. The procedure highlighted with an asterisk was repeated after 36, 54, and 72 h. After 72 h, a conversion of 136% related to the copper complex was observed.

A detailed description for the stepwise and the one-pot reaction for the other ligands is reported in the Supporting Information. Furthermore, the data and calculations of the conversions are described in the Supporting Information.

Supporting Informartion

Additional references are cited in the Supporting Information.[25]

Acknowledgements

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

© 2023 The Authors. Chemistry - A European Journal published by Wiley-VCH GmbH

15213765, 2023, 46, Downloaded from https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/chem.202301142 by Justus-Liebig-Universitat, Wiley Online Library on [05/03/2024]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creativ

Conflict of Interests

The authors declare no conflict of interest.

Data Availability Statement

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Keywords: copper peroxido complexes · photooxidation · benzaldehyde · toluene oxidation · ruthenium bipyridine

[1] A. Andersen, *Int. J. Toxicol.* **2006**, *25 Suppl 1*, 11.
[2] *Organische Chemie I: Grundlagen, Stoffklassen, Reaktionstypen* (Eds.: E. Breitmaier, G. Jung), Thieme, Stuttgart, **2009**.
[3] F. Wang, J. Xu, X. Li, J. Gao, L. Zhou, R. Ohnishi, *Adv. Synth.* **2005**, *347*, 1987.
[4] E. V. Boikov, M. V. Vishnetskaya, A. N. Emel'yanov, I. S. Tomskii, N. V. Shcherbakov, *Russ. J. Phys. Chem.* **2008**, *82*, 2233.
[5] G. K. Cook, J. M. Mayer, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7139.
[6] a) F. Valentini, G. Ferracci, P. Galloni, G. Pomarico, V. Conte, F. Sabuzi, *Catalysts* **2021**, *11*, 262; b) C.-C. Guo, Q. Liu, X.-T. Wang, H.-Y. Hu, *Appl. Catal.* **2005**, *282*, 55; c) Y. Mao, A. Bakac, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 4219; d) K. Aitsuki, D. Fukushima, H. Nakahara, K. Yo, M. Kodera, S. Okunaka, H. Tokudome, T. Koitaya, Y. Hitomi, *New J. Chem.* **2022**, *46*, 9010; e) K. A. Gardner, J. M. Mayer, *Science* **1995**, *269*, 1849; f) E. Gaster, S. Kozuch, D. Pappo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5912.
[7] C. Würtele, O. Sander, V. Lutz, T. Waitz, F. Tuczek, S. Schindler, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7544.
[8] T. Brückmann, J. Becker, K. Turke, B. Smarsly, M. Weiß, R. Marschall, S. Schindler, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2021**, *647*, 560.
[9] H. R. Lucas, L. Li, A. A. N. Sarjeant, M. A. Vance, E. I. Solomon, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3230.
[10] J. N. Hamann, B. Herzigkeit, R. Jurgeleit, F. Tuczek, *Coord. Chem. Rev.* **2017**, *334*, 54.
[11] Y. Wang, J. L. DuBois, B. Hedman, K. O. Hodgson, T. D. Stack, *Science* **1998**, *279*, 537.
[12] 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.
[13] a) C. X. Zhang, S. Kaderli, M. Costas, E.-I. Kim, Y.-M. Neuhold, K. D. Karlin, A. D. Zuberbühler, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 1807; b) C. Würtele, E. Gaoutchenova, K. Harms, M. C. Holthausen, J. Sundermeyer, S. Schindler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3867.
[14] M. Weitzer, S. Schindler, G. Brehm, S. Schneider, E. Hörmann, B. Jung, S. Kaderli, A. D. Zuberbühler, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 1800.
[15] P. Specht, A. Petrillo, J. Becker, S. Schindler, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2021**, *2021*, 1961.
[16] a) I. Garcia-Bosch, M. A. Siegler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12873; b) Y. Y. See, A. T. Herrmann, Y. Aihara, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13776.
[17] A. Petrillo, A. Hoffmann, J. Becker, S. Herres-Pawlis, S. Schindler, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2022**, *2022*.
[18] a) R. Oliveira, W. Zouari, C. Herrero, F. Banse, B. Schöllhorn, C. Fave, E. Anxolabéhère-Mallart, *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 12204; b) E. Anxolabéhère-Mallart, F. Banse, *Curr. Opin. Electrochem.* **2019**, *15*, 118.
[19] F. Avenier, C. Herrero, W. Leibl, A. Desbois, R. Guillot, J.-P. Mahy, A. Aukauloo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3634.
[20] W. Iali, P.-H. Lanoe, S. Torelli, D. Jouvenot, F. Loiseau, C. Lebrun, O. Hamelin, S. Ménage, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8415.
[21] T. Osako, Y. Ueno, Y. Tachi, S. Itoh, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 8087.
[22] M. Becker, F. W. Heinemann, S. Schindler, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3124.
[23] M. Weitzer, M. Schatz, F. Hampel, F. W. Heinemann, S. Schindler, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2002**, 686.
[24] I. Hermans, J. Peeters, L. Vereecken, P. A. Jacobs, *ChemPhysChem* **2007**, *8*, 2678.
[25] a) G. J. P. Britovsek, J. England, A. J. P. White, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 8125; b) M. Schatz, M. Leibold, S. P. Foxon, M. Weitzer, F. W. Heinemann, F. Hampel, O. Walter, S. Schindler, *Dalton Trans.* **2003**, 1480; c) H.-C. Liang, E. Kim, C. D. Incarvito, A. L. Rheingold, K. D. Karlin, *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 2209.

Manuscript received: April 11, 2023
Accepted manuscript online: May 17, 2023
Version of record online: June 29, 2023

© 2023 The Authors. Chemistry - A European Journal published by Wiley-VCH GmbH

15213765, 2023, 46, Downloaded from https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/chem.202301142 by Jozef Stefan Institute, Wiley Online Library on [05/03/2024]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative

3.2 Photocatalytic-Mediated C-H Activation of Toluene Using Copper(I)-Complexes with Macrocyclic Ligands

Christian Noß, Richard Göttlich und Siegfried Schindler

Diese Arbeit wurde in der Fachzeitschrift *European Journal of Inorganic Chemistry* veröffentlicht.

https//doi.org/10.1002/ejic.202500010

EurJIC
European Journal of Inorganic Chemistry

Research Article
doi.org/10.1002/ejic.202500010

Chemistry Europe
European Chemical Societies Publishing

www.eurjic.org

Photocatalytic-Mediated C–H Activation of Toluene Using Copper(I)-Complexes with Macrocyclic Ligands

Christian Noß,[a, b] Richard Göttlich,*[b] and Siegfried Schindler*[a]

Benzaldehyde is a key compound in the chemical industry, and significant efforts are being devoted to its sustainable production. In this study, we demonstrate that toluene can be selectively oxidized to benzaldehyde through a photocatalytic mediated reaction utilizing copper complexes with macrocyclic ligands and molecular dioxygen. The photocatalyst employed was $[Ru(bipy)_3](PF_6)_2$, with triethylamine serving as an electron donor. The reactive intermediate was identified as a dinuclear *end-on* copper peroxido complex. The reaction achieved a high turnover number for converting toluene to benzaldehyde, with no detectable side products. However, it was noted that the copper complexes underwent decomposition over time under the reaction conditions.

Introduction

Benzaldehyde is a widely used building block in the chemical industry, with applications in cosmetics, dyes, and pharmaceuticals.[1] Conventional methods for its production include the chlorination of toluene followed by hydrolysis, and the oxygenation of toluene using transition metal oxides.[2–4] However, these methods often rely on toxic reagents or catalysts and require significant energy for separating benzaldehyde from byproducts. To enhance the sustainability of the industrial process, a desirable alternative would involve the selective oxidation of toluene at room temperature using a catalyst and molecular oxygen (air) as the oxidant. Numerous alternative approaches to achieve this transformation have been reported (only selected examples are referenced here),[5] but none have fully satisfied the desired criteria.

Previous studies by our group and others demonstrated that toluene can be oxidized to benzaldehyde using *end-on* copper peroxido complexes formed from copper(I) complexes and dioxygen. This has been shown in heterogeneous systems using solid $[LCu\text{-}O_2\text{-}CuL](BPh_4)_2$ complexes, in solution at low temperatures, or immobilized on silica (Scheme 1).[6,7] These complexes are inspired by copper enzymes, such as tyrosinase[8] and galactose oxidase (in this case, the dioxygen adduct complex is only an intermediate, not an active species),[9] which

Scheme 1. Oxidation of toluene with a copper(I)-complex and dioxygen.

catalyze the oxygenation and oxidation (tyrosinase) and the oxidation of organic substrates (galactose oxidase) via dioxygen adduct intermediates.

However, most enzyme model systems operate stoichiometrically, with yields limited to 50% due to the formation of inactive copper(II) species. To address this issue, Garcia-Bosch, Baran, and colleagues achieved nearly 100% yields by adding reducing agents or using hydrogen peroxide as the oxidant.[10] Alternatively, copper(II) complexes can be reactivated electrochemically. A third strategy, demonstrated by us and others, involves a light-driven oxygen atom transfer (OAT) reaction (due to reactivation of the copper species in our case).[12,13] The combination of copper(I) complexes with different tripodal ligands, dioxygen, the photocatalyst ruthenium bipyridine (Rubipy), and triethylamine (TEA) as an electron source improved turnover numbers (TON).[12] Among the tested systems, the copper complex with tris(2-methylpyridyl)amine (tmpa) as the ligand showed the best performance, forming a dinuclear *end-on* peroxido copper complex during the reaction.[12] This result was unexpected, as bis-μ-*oxido* copper complexes were previously thought to be the active species for toluene oxidation rather than *end-on* peroxido complexes.[6,12]

To further validate that dinuclear *end-on* peroxido copper complexes are the active species in toluene oxidation and to optimize the reaction, we investigated additional copper complexes. Two dinuclear copper complexes with macrocyclic ligands (**1** and **2**), previously reported by Reedijk and coworkers, were selected for this study.[14,15] These ligands, known as earmuff ligands, are shown in Figure 1.

The complexes of ligands **1** and **2** were investigated in the past and formed relatively stable *end-on* peroxido complexes in solution. A longer lifetime was observed for the copper peroxido complex with ligand **1** compared to the complex with

[a] C. Noß, S. Schindler
Institute for Inorganic and Analytical Chemistry, Justus Liebig University Giessen, Heinrich-Buff-Ring 17, 35392 Gießen, Germany
E-mail: siegfried.schindler@anorg.chemie.uni-giessen.de
[b] C. Noß, R. Göttlich
Institute for Organic Chemistry, Justus Liebig University Giessen, Heinrich-Buff-Ring 17, 35392 Gießen, Germany
E-mail: richard.goettlich@org.chemie.uni-giessen.de

Supporting information for this article is available on the WWW under https://doi.org/10.1002/ejic.202500010

© 2025 The Author(s). European Journal of Inorganic Chemistry published by Wiley-VCH GmbH. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2025 The Author(s). European Journal of Inorganic Chemistry published by Wiley-VCH GmbH

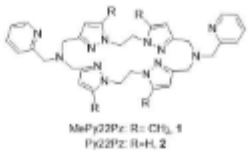


Figure 1. Structure of the MePy22Pz (1) and Py22Pz (2) ligand.

ligand 2.[14,15] Besides the increased stability, the complex with ligand 1 can be formed in the protic solvent methanol, even when up to 20% of water was added.[14] The stability of the complex in protic solvents should be an advantage for the oxidation of toluene to benzaldehyde because water forms as a byproduct (Scheme 1).

Results and Discussion

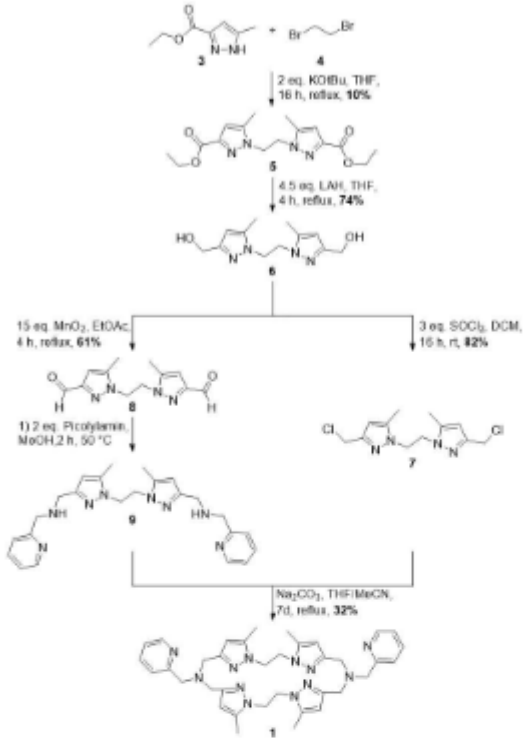
Ligand Synthesis

The synthesis of MePy22Pz (1) is challenging and was performed using a combination of literature procedures (Scheme 2).[16,17] Starting from 5-methyl-3-ethoxycarbonyl pyrazole 3 and 1,2-dibromoethane 4, the diester 5 was obtained, which was then converted to the dialcohol 6 by reduction with lithium aluminum hydride (LAH).[16] The dialcohol 6 was, on the one hand, reacted with thionyl chloride to give the dichloride 7[16] and, on the other hand, with manganese dioxide to give dialdehyde 8. The dialdehyde was converted to the diamine 9 using reductive amination.[17] The macrocycle MePy22Pz 1 was prepared from diamine 9 and dichloride 7.[17]

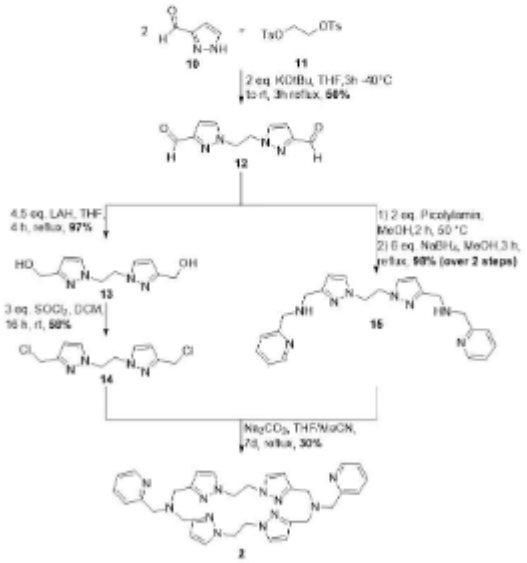
The synthesis of Py22Pz (2) that differs from 1 with R=H instead of R=Me (Figure 1) was synthesized according to Scheme 3.[18,19] 3-Formylpyrazole 10 and 1,2-ditosylethane 11 were converted to dialdehyde 12.[18] The dialdehyde 12 was then converted to the dialcohol 13 by reduction with LAH, which was then converted to the dichloride 14 using thionyl chloride.[19] The diamine 15 was prepared from the dialdehyde 12 by reductive amination.[19] The macrocycle Py22Pz (2) was prepared from the dichloride 14 and the diamine 15.[19]

Formation of Peroxido Copper Complexes

As previously reported, copper(I) complexes with ligands 1 and 2 react with dioxygen to form dinuclear *end-on* peroxido complexes (*trans*-μ-1,2-peroxido dicopper(II) complexes).[14,15] The formation of these complexes was confirmed using UV-vis spectroscopy, with characteristic absorbance maxima observed in acetonitrile, methanol, and acetone. As an example, the stopped-flow measurement of the reaction of $[Cu_2(1)](OTf)_2$ with dioxygen in acetonitrile at −40.0 °C is shown in Figure 2, perfectly in line with earlier results.[14] A superoxido copper complex or other "dioxygen adduct complexes" could not be detected.



Scheme 2. Synthesis of the ligand MePy22Pz (1).



Scheme 3. Synthesis of Py22Pz (2).

© 2025 The Author(s). European Journal of Inorganic Chemistry published by Wiley-VCH GmbH

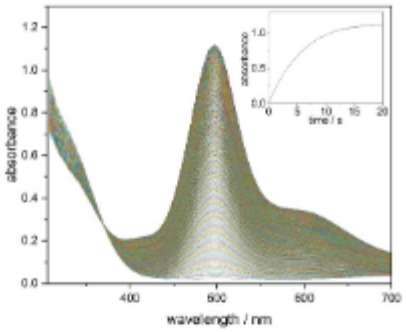


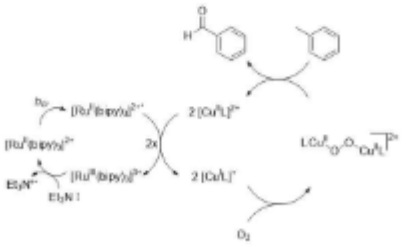
Figure 2. Time-resolved UV-vis spectra of the reaction of $[Cu_2(1)](OTf)_2$ ($c = 0.25$ mmol/L) with dioxygen ($c = 4.05$ mol/L) in acetonitrile at −40.0 °C over 20 seconds. The inset displays the time-dependent change of the absorbance at 497 nm.

Toluene Oxidation

Copper(I) complexes with ligands **1** and **2** were prepared in situ under inert conditions in a glove box in toluene and subsequently reacted with dioxygen (experimental details are reported in the Supporting Information). The turnover number (TON) for benzaldehyde was quantified using GC analysis with dibenzyl ether as an internal standard (the calibration curve and the calculation of the TON are reported in the Supporting Information).

Complex $[Cu_2(1)](B(C_6F_5)_4)_2$ achieved a TON of 0.08, while $[Cu_2(2)](B(C_6F_5)_4)_2$ achieved 0.06, with no detectable side products. The TON is calculated in relation to the equivalents of the dinuclear copper complex.

To enhance the TON, by reactivating the active copper(I) species, we used the approach reported earlier (Scheme 4).[12] The photocatalyst Rubipy and TEA (as electron source) were added to the reaction mixture, which was irradiated with light ($\lambda = 475$ nm) while pure oxygen was bubbled through the mixture. With this one-pot approach, it was possible to increase the TON to benzaldehyde by applying the copper complex with the ligand tmpa from 0.10 to 1.36.[12] The one-pot procedure (a detailed description given in the experimental section) was adapted for the copper(I) complex with **1** as a ligand. Samples



Scheme 4. Proposed mechanism for the photochemical-assisted oxygenation of toluene.

were taken after 18, 36, 54, and 72 h and analyzed using GC techniques. The TON to benzaldehyde was calculated using dibenzyl ether as an internal standard by comparison of the ratio of benzaldehyde to standard with a calibration curve.

Samples with fixed benzaldehyde to dibenzyl ether ratios (1:4, 1:2, 3:4, 1:1, 3:2, and 2:1) were measured for the calibration curve. The ratio of the measured area of benzaldehyde/area of dibenzyl ether was plotted against the ratio of the amount of substance of benzaldehyde/amount of substance dibenzyl ether, leading to the calibration curve (the data of the measurements are reported in the Supporting Information) shown in Figure 3.

The data could be fitted to a straight line according to the following equation:

$$\frac{\text{area}_{\text{benzaldehyde}}}{\text{area}_{\text{dibenzyl ether}}} = 0.523 \cdot \frac{n_{\text{benzaldehyde}}}{n_{\text{dibenzyl ether}}}$$

The equation was rearranged to calculate the amount of benzaldehyde in a sample with unknown benzaldehyde amounts.

$$n_{\text{benzaldehyde}} = \frac{\text{area}_{\text{benzaldehyde}} \cdot n_{\text{dibenzyl ether}}}{\text{area}_{\text{dibenzyl ether}} \cdot 0.523}$$

After calculating the amount of benzaldehyde in the probe, the total amount of benzaldehyde in the reaction mixture was calculated by multiplication with a "volume factor". The "volume factor" is the volume of the reaction mixture divided by the sample volume (details for every experiment are reported in the Supporting Information).

$$n_{\text{benzaldehyde total}} = n_{\text{benzaldehyde sample}} \cdot \text{"volume factor"}$$

The following equation was used to calculate the TON to benzaldehyde related to the amount of the copper complex.

$$\text{TON} = \frac{n_{\text{benzaldehyde total}}}{n_{\text{copper complex}}}$$

After 72 h, a TON of 3.44 could be achieved, which is over 40 times higher than the test reaction without Rubipy and TEA. However, in contrast with the linear growth of the TON for the copper complex with the ligand tmpa (Figure 4, blue

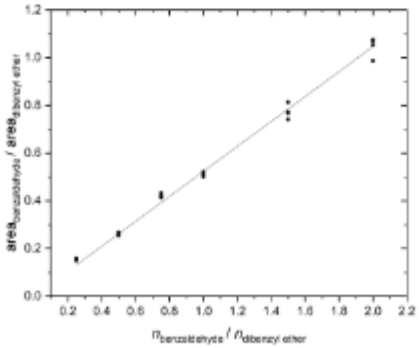


Figure 3. Calibration curve for the calculation of the TON to benzaldehyde.

© 2025 The Author(s). European Journal of Inorganic Chemistry published by Wiley-VCH GmbH

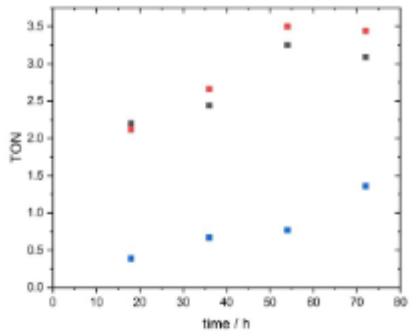


Figure 4. Average TON observed during the one-pot procedure with the $[Cu_2(1)](B(C_6F_5)_4)_2$ (25 μmol copper(I) complex, 2 μmol $[Ru(bipy)_3](PF_6)_2$, 200 μL TEA, RT, toluene) ■standard one pot procedure, ■ standard procedure plus addition of 2 μmol $[Ru(bipy)_3](PF_6)_2$ and 200 μL TEA after 36 h. For comparison: ■ one-pot procedure with $[Cu(tmpa)CH_3CN]B(C_6F_5)_4$ (as reported previously).[12]

squares),[12] the TON for the copper complex with the ligand **1** (Figure 4, black squares) runs nonlinear towards a maximum. This could be caused by a) Rubipy might be consumed by side reactions, b) TEA is fully consumed during the reaction, and c) the copper complex with ligand **1** decomposes over time. Explanations a) and b) could be excluded by repeating the reaction while adding additional Rubipy and TEA after 36 h (Figure 4, red squares): The overall shape of the curve did not change. This indicates that the $[Cu_2(1)](B(C_6F_5)_4)_2$ complex, unfortunately, is not stable under the conditions applied and decomposes during the reaction over time.

The same one-pot procedure was also repeated using $[Cu_2(2)](B(C_6F_5)_4)_2$. It is known that the *end-on* peroxido copper complex with ligand **2** is less stable than with ligand **1**.[15] After 72 hours, a TON of 2.19 could be achieved. Here again, a nonlinear growth of the TON towards a maximum (Figure 5, black squares) was observed. Furthermore, as for $[Cu_2(1)](B(C_6F_5)_4)_2$, the addition of fresh Rubipy and TEA after 36 h did not affect the shape of the curve (Figure 5, red squares). This indicates that $[Cu_2(2)](B(C_6F_5)_4)_2$ as well is not stable during the reaction and decomposes over time.

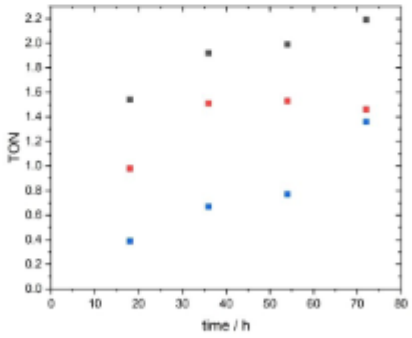


Figure 5. Average TON observed during the one-pot procedure with the $[Cu_2(2)](B(C_6F_5)_4)_2$ (25 μmol copper(I) complex, 2 μmol $[Ru(bipy)_3](PF_6)_2$, 200 μL TEA, RT, toluene) ■ standard one pot procedure, ■ standard procedure plus addition of 2 μmol $[Ru(bipy)_3](PF_6)_2$ and 200 μL TEA after 36 h. For comparison: ■ one-pot procedure with $[Cu(tmpa)CH_3CN]B(C_6F_5)_4$ (as reported previously).[12]

As described above, peroxido copper(II) complexes with ligands **1** and **2** exhibit significant stability in protic solvents such as methanol. However, attempts to enhance the turnover number (TON) for benzaldehyde formation using solvent mixtures of methanol and toluene were unsuccessful. Additionally, the application of drying agents to remove water produced during the oxidation (Scheme 1) did not improve the overall reaction performance.

Reedijk and co-workers previously reported that peroxido copper complexes with ligands **1** and **2** can be generated from the corresponding copper(II) complexes and hydrogen peroxide in the presence of one equivalent of hydrogen peroxide and two equivalents of base).[14] This raised the possibility that hydrogen peroxide might play a role in the oxidation of toluene, potentially forming as a byproduct from the reaction of the peroxido complex with water. To investigate this hypothesis, a series of control experiments was conducted:

a) After the reaction of $[Cu_2(2)](B(C_6F_5)_4)_2$ with dioxygen and the subsequent decomposition of the peroxido complex, the solution was tested for the presence of hydrogen peroxide using test strips. No hydrogen peroxide was detected.
b) In a second experiment, $[Cu_2(2)](B(C_6F_5)_4)_2$ was reacted with 10 equivalents of hydrogen peroxide in toluene (details provided in the Supporting Information). After 18 hours, no oxidation products of toluene were observed via GC analysis.
c) In a third experiment, $[Cu_2(2)](B(C_6F_5)_4)_2$ was first reacted with dioxygen, followed by the addition of 10 equivalents of hydrogen peroxide (reaction conditions detailed in the Supporting Information). After 18 hours, a TON of 0.06 for benzaldehyde was observed, which matched the TON obtained without the addition of hydrogen peroxide.

These results confirm that hydrogen peroxide does not contribute to the oxidation of toluene under the reaction conditions and is unlikely to be involved in the overall catalytic process.

Conclusions

The application of copper(I) complexes with a macrocyclic ligand system provides strong support for the hypothesis that dinuclear *end-on* peroxido copper complexes serve as the active species in the oxidation of toluene to benzaldehyde. Copper complexes featuring the so-called ear-muff ligand system have been extensively studied and are known to exclusively form *end-on* peroxido copper complexes due to the structural preorganization of the macrocyclic ligands. No other dioxygen adduct complexes were observed as intermediates during the reaction.

© 2025 The Author(s). European Journal of Inorganic Chemistry published by Wiley-VCH GmbH

A key advantage of the preorganized macrocyclic ligands is that the formation of the peroxido complex occurs intramolecularly, in contrast to the copper tmpa complex system, where two mononuclear copper complexes must react intermolecularly to form the peroxido species. Therefore, the TON of toluene to benzaldehyde was improved.

However, it was found that the copper complexes with macrocyclic ligands decompose under the applied reaction conditions, making continuous benzaldehyde production unfeasible. Additionally, the results indicate that hydrogen peroxide is not involved in the overall oxidation process.

In conclusion, the photocatalytic system shows promise for enabling a more sustainable synthesis of benzaldehyde in the future. To achieve this, it will be necessary to develop a more stable preorganized ligand system – potentially through the connection of two tmpa ligands – to improve complex stability. Furthermore, eliminating the sacrificial electron source and establishing an efficient method for separating benzaldehyde from the reaction mixture will be crucial.

Experimental Section

General: All reagents and solvents were purchased from BLDpharm, TCI, Sigma Aldrich, and AcrosOrganics. The solvents were purified by distillation with a drying agent under standard procedures. The NMR spectra (^{1}H, ^{13}C, and ^{19}F) were recorded on an AV400 and AV400HD spectrometer from Bruker. The chemical shifts of the ^{1}H and ^{13}C spectra are referenced against the solvent peak. The chemical shifts of the ^{19}F spectrum are referenced against the external Standard BF_3OEt_2. ESI-MS measurements were performed using the time-of-flight mass spectrometer ESImicroTOF from Bruker. For the calibration of the spectrometer, sodium formate clusters were used. The TON to benzaldehyde was calculated by measuring the ratio of benzaldehyde and the internal standard dibenzyl ether using GC technics (gas chromatograph: Varian CP_3800) compared to a calibration curve; details are given in the Supporting Information). For the irradiation of the reaction mixture, an XP–E2 SMD-LED from Cree was used ($P = 1$ W, $\lambda = 475$ nm).

Stopped-flow UV-vis measurements were performed with the commercial HI-TECH SF61X2 stopped-flow unit (TgK Scientific, Bratford-on-Avon). Data were processed using Kinetic Studio version 5.02 Beta. Details on stopped-flow measurements have been described previously.[70] The solubility of dioxygen in acetonitrile was reported in the literature.[71]

Synthesis of the Ligands 1 and 2

1,2-Bis(3′-ethancarbony-5′-methyl-1′-pyrazolyl)ethane (5)

5 was synthesized according to literature procedures.[16] The NMR and ESI-MS data were in line with the literature.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 6.41 (s, 2H), 4.55 (s, 4H), 4.38 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.72 (s, 6H), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H). ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 162.4, 143.6, 141.6, 108.3, 61.1, 49.5, 14.5, 10.1. HRMS (ESI) measured $m/z = 357.1531$ [M + Na$^+$] calcd for $m/z = 357.1533$ [M + Na$^+$]

1,2-Bis(3′-hydroxymethyl-5′-methyl-1′-pyrazolyl)ethane (6)

6 was synthesized according to the literature.[16] The crude product was used without further purification for the next step.

1,2-Bis(3′-chloromethyl-5′-methyl-1′-pyrazolyl)ethane (7)

7 was synthesized according to the literature.[16] The NMR and ESI-MS data were in line with the literature.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 5.96 (s, 2H), 4.53 (s, 4H), 4.43 (s, 4H), 1.72 (s, 6H). ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 148.6, 141.9, 105.3, 48.9, 38.7, 10.0. HRMS (ESI) measured $m/z = 309.0641$ [M + Na$^+$] calcd for $m/z = 309.0644$ [M + Na$^+$]

1,2-Bis(3′-formyl-5′-methyl-1′-pyrazolyl)ethane (8)

To a suspension of 0.777 g (3.10 mmol) of 6 in 70 mL ethyl acetate, 4.060 g (46.70 mmol) activated manganese dioxide was added. The suspension was refluxed for 5 h and then filtered over celite. The solvent was evaporated, and an orange solid was obtained. The solid was washed several times with small portions of methanol, yielding a slightly yellow solid. (0.349 g, 1.42 mmol, 46 %)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.89 (s, 2H), 6.43 (s, 2H), 4.60 (s, 4H), 1.82 (s, 6H). ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 186.4, 151.2, 142.2, 105.5, 49.4, 10.3. HRMS (ESI) measured $m/z = 269.1006$ [M + Na$^+$] calcd for $m/z = 269.1009$ [M + Na$^+$]

1,2-Bis(3′-(2-pyridin-2-ylmethylamino)-5′-methyl-1′-pyrazolyl)ethane (9)

9 was synthesized according to the literature.[17] The NMR and ESI-MS data were in line with the literature.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.54 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 7.63 (td, $J = 7.6$, 1.8 Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.19 – 7.11 (m, 2H), 5.88 (s, 2H), 4.34 (s, 4H), 3.96 (s, 4H), 3.80 (s, 4H), 1.66 (s, 6H). ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 159.1, 150.5, 149.4, 140.6, 136.6, 122.5, 122.2, 104.6, 54.3, 49.0, 46.6, 10.0.

(9,22-Bis(pyridin-2-ylmethyl)-1,4,9,14,17,22,27,28,29,30-decaaza-5,13,18,26-tetramethyl)pentacyclo[24.2.1.1^{4,7}.1^{11,14}.1^{17,20}]-triacontane-5,7(28),11(29),12,18,20(30),24(27),25-octaene (MePy22Pz) (1)

1 was synthesized according to the literature.[17] The NMR and ESI-MS data were in line with the literature.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3COOD): δ (ppm) = 8.67 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 8.07 – 7.99 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.61 – 7.53 (m, 2H), 6.32 (s, 4H), 4.59 (s, 8H), 4.37 (s, 4H), 4.10 (s, 8H), 2.23 (s, 12H). ^{13}C-NMR (101 MHz, CD_3COOD): δ (ppm) = 150.8, 149.0, 142.9, 141.9, 140.8, 127.3, 126.0, 109.5, 56.9, 50.1, 49.4, 10.9. HRMS (ESI) measured $m/z = 667.3698$ [M + Na$^+$] calcd for $m/z = 667.3704$ [M + Na$^+$]

1,2-Bis(3′-formyl-1′-pyrazolyl)ethane (12)

12 was synthesized according to the literature.[18] The NMR and ESI-MS data were in line with the literature.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm) = 9.85 (s, 2H), 7.70 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 4.76 (s, 4H). ^{13}C-NMR (101 MHz, DMSO): δ (ppm) = 186.5, 151.1, 133.3, 105.5, 51.8. HRMS (ESI) measured $m/z = 241.0699$ [M + Na$^+$] calcd for $m/z = 241.0696$ [M + Na$^+$]

© 2025 The Author(s). European Journal of Inorganic Chemistry published by Wiley-VCH GmbH

1,2-Bis(3′-hydroxymethyl-1′-pyrazolyl)ethane (13)

13 was synthesized according to the literature.[18] The NMR and ESI-MS data were in line with the literature.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 6.12 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 4.51 (s, 4H), 4.45 (s, 4H). ^{13}C-NMR (101 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 154.7, 133.0, 105.3, 58.8, 52.6. HRMS (ESI) measured m/z = 245.1008 [M + Na^+] calcd for m/z = 245.1009 [M + Na^+]

1,2-Bis(3′-chloromethyl-1′-pyrazolyl)ethane (14)

14 was synthesized according to the literature.[18] The NMR and ESI-MS data were in line with the literature.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 6.91 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 6.17 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 4.59 (s, 4H), 4.52 (s, 4H) ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 149.9, 132.0, 105.6, 51.9, 38.8. HRMS (ESI) measured m/z = 281.0329 [M + Na^+] calcd for m/z = 281.0331 [M + Na^+]

1,2-Bis(3′-(2-pyridin-2-ylmethylamino)-5′-methyl-1′-pyrazolyl)ethane (15)

15 was synthesized according to the literature.[18] The NMR and ESI-MS data were in line with the literature.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.54 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.65 – 7.61 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.19 – 7.11 (m, 2H), 6.91 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.08 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.47 (s, 4H), 3.96 (s, 4H), 3.86 (s, 4H), 3.38 (s, 2H). ^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 159.1, 151.7, 149.4, 136.6, 131.3, 122.6, 122.2, 104.8, 54.4, 51.9, 46.7. HRMS (ESI) measured m/z = 425.2176 [M + Na^+] calcd for m/z = 425.2172 [M + Na^+]

(9,22-Bis(pyridin-2-ylmethyl)-1,4,9,14,17,22,27,28,29,30-decaazapentacyclo[24.2.1.1^{4,7}.1^{11,14}.1^{17,20}]-triacontane-5,7(28),11(29),12,18,20(30),24(27),25-octaene (Py22Pz) (2)

2 was synthesized according to the literature.[18] The NMR and ESI-MS data were in line with the literature.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3COOD): δ (ppm) = 8.66 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 8.04 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 2.4 Hz, 4H), 7.62 – 7.54 (m, 2H), 6.48 (d, J = 2.4 Hz, 4H), 4.71 (s, 8H), 4.39 (s, 4H), 4.12 (s, 8H). ^{13}C-NMR (101 MHz, CD_3COOD): δ (ppm) = 151.0, 149.0, 142.9, 141.0, 133.5, 127.3, 126.0, 109.9, 57.0, 53.1, 50.3. HRMS (ESI) measured m/z = 611.3076 [M + Na^+] calcd for m/z = 611.3078 [M + Na^+]

Synthesis of $[Cu(MeCN)_4]B(C_6F_5)_4$

$[Cu(MeCN)_4]B(C_6F_5)_4$ was synthesized according to the literature.[22] The NMR data are in line with the literature.

^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = −132.55 (s; 8 F); −162.98 (t, 4 F); −166.82 (t, 8 F).

General Synthesis Description of the One-Pot Reaction

In an argon-filled glovebox, 25 µmol of the macrocyclic ligands were dissolved in about 2 g toluene (exact amounts are reported in the Supporting Information). Separately, 45.3 mg (50.0 µmol) $[Cu(MeCN)_4]B(C_6F_5)_4$ were dissolved in about 5 g of toluene (exact amounts are reported in the Supporting Information). The copper salt solution was added dropwise to the ligand solution, leading to a yellow-colored solution in combination with a yellow solid. 2 mg (2 µmol) tri(2,2′-bipyridine)ruthenium(II) hexafluorophosphate and 200 µL triethylamine were added.* Subsequently, pure oxygen was bubbled through the suspension (1 bubble per second) while the solution was irradiated with light (λ = 475 nm) at room temperature. After 18 h, the oxygen was removed by bubbling nitrogen through the suspension for 2 min. Inside a nitrogen-filled glovebox, toluene was added to restore the solution to the original volume at the start of the reaction. A 150 µL sample was then taken from the solution, to which 2 µL of a 0.106 mol/L dibenzyl ether solution (prepared in toluene) was added. The turnover number (TON) for benzaldehyde was determined using GC techniques, with dibenzyl ether serving as the internal standard.* The procedure marked with an asterisk was repeated after 36, 54, and 72 hours. Details of the data and calculations for the TON are provided in the supporting information.

Acknowledgements

We want to thank Marten Pfaff (Justus Liebig University, Gießen) for his help in the synthesis of ligand **1** during his research project. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Conflict of Interests

The authors declare no conflict of interest.

Data Availability Statement

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Keywords: Copper · Peroxido complexes · C–H activation · Oxygen activation · Photocatalysis

[1] A. Andersen, *Int. J. Toxicol.* **2006**, *25* Suppl 1, 11.
[2] E. Breitmaier, G. Jung, *Organische Chemie I: Grundlagen, Stoffklassen, Reaktionstypen*, Thieme, Stuttgart **2009**.
[3] F. Wang, J. Xu, X. Li, J. Gao, L. Zhou, R. Ohnishi, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1987.
[4] E. V. Boikov, M. V. Vishnetskaya, A. N. Emel'yanov, I. S. Tomskii, N. V. Shcherbakov, *Russ. J. Phys. Chem.* **2008**, *82*, 2233.
[5] a) G. K. Cook, J. M. Mayer, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7139; b) K. A. Gardner, J. M. Mayer, *Science* **1995**, *269*, 1849; c) Y. Mao, A. Bakac, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 4219; d) C.-C. Guo, Q. Liu, X.-T. Wang, H.-Y. Hu, *Appl. Catal. A-Gen* **2005**, *282*, 55; e) S. Xu, G. Shi, Y. Feng, L. Ji, *Mater. phys. chem.* **2021**, *262*, 124309; f) F. Valentini, G. Ferracci, P. Galloni, G. Pomarico, V. Conte, F. Sabuzi, *Catalysts* **2021**, *11*, 262; g) M. J. Lima, A. M. Silva, C. G. Silva, J. L. Faria, N. M. Reis, *Chem. Eng. J.* **2022**, *430*, 132643; h) K. Aitsuki, D. Fukushima, H. Nakahara, K. Yo, M. Kodera, S. Okunaka, H. Tokudome, T. Koitaya, Y. Hitomi, *New J. Chem.* **2022**, *46*, 9010.
[6] H. R. Lucas, L. Li, A. A. N. Sarjeant, M. A. Vance, E. I. Solomon, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3230.
[7] a) C. Würtele, O. Sander, V. Lutz, T. Waitz, F. Tuczek, S. Schindler, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7544; b) T. Brückmann, J. Becker, K. Turke, B. Smarsly, M. Weiß, R. Marschall, S. Schindler, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2021**, *647*, 560.
[8] J. N. Hamann, B. Herzigkeit, R. Jurgeleit, F. Tuczek, *Coord. Chem. Rev.* **2017**, *334*, 54.

© 2025 The Author(s). European Journal of Inorganic Chemistry published by Wiley-VCH GmbH

[9] Y. Wang, J. L. DuBois, B. Hedman, K. O. Hodgson, T. D. Stack, *Science* **1998**, *279*, 537.
[10] a) I. Garcia-Bosch, M. A. Siegler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12873; b) Y. Y. See, A. T. Herrmann, Y. Aihara, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13776.
[11] a) R. Oliveira, W. Zouari, C. Herrero, F. Banse, B. Schöllhorn, C. Fave, E. Anxolabéhère-Mallart, *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 12204; b) E. Anxolabéhère-Mallart, F. Banse, *Curr. Opin. Electrochem.* **2019**, *15*, 118.
[12] C. Noß, R. Göttlich, S. Schindler, *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202301142.
[13] a) F. Avenier, C. Herrero, W. Leibl, A. Desbois, R. Guillot, J.-P. Mahy, A. Aukauloo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3634; b) W. Iali, P.-H. Lanoe, S. Torelli, D. Jouvenot, F. Loiseau, C. Lebrun, O. Hamelin, S. Ménage, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8415; B. Mühldorf, R. Wolf, *Angew. Chem. Int. Ed* **2016**, *55*, 427–30.
[14] J. E. Bol, W. L. Driessen, R. Y. N. Ho, B. Maase, L. Que, J. Reedijk, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 998.
[15] I. A. Koval, C. Belle, K. Selmeczi, C. Philouze, E. Saint-Aman, A. M. Schuitema, P. Gamez, J.-L. Pierre, J. Reedijk, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2005**, *10*, 739.
[16] T. Harit, M. Cherfi, H. Abouloifa, J. Isaad, I. Bouabdallah, M. Rahal, A. Asehraou, F. Malek, *Polycycl. Aromat. Comp.* **2020**, *40*, 1459.
[17] R. H. Bode, J. E. Bol, W. L. Driessen, F. B. Hulsbergen, J. Reedijk, A. L. Spek, *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 1239.
[18] I. A. Koval, A. M. Schuitema, W. L. Driessen, J. Reedijk, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 3663.
[19] A. M. Schuitema, P. G. Aubel, I. A. Koval, M. Engelen, W. L. Driessen, J. Reedijk, M. Lutz, A. L. Spek, *Inorg. Chim. Acta* **2003**, *355*, 374.
[20] a) M. Weitzer, M. Schatz, F. Hampel, F. W. Heinemann, S. Schindler, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 686; b) M. Weitzer, S. Schindler, G. Brehm, S. Schneider, E. Hörmann, B. Jung, S. Kaderli, A. D. Zuberbühler, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 1800. c) F. Stöhr, N. Kulhanek, J. Becker, R. Göttlich, S. Schindler, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2021**, *22*, 2079.
[21] H. Sterckx, B. Morel, B. U. W. Maes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 7946.
[22] H.-C. Liang, E. Kim, C. D. Incarvito, A. L. Rheingold, K. D. Karlin, *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 2209.

Manuscript received: January 9, 2025
Revised manuscript received: March 1, 2025
Accepted manuscript online: March 3, 2025
Version of record online: ■■, ■■

© 2025 The Author(s). European Journal of Inorganic Chemistry published by Wiley-VCH GmbH

4. Quellen

[1] Executive Ed.: Wolfgang Gerhartz. Ed Barbara Elvers (Ed. advisory board Hans-Jürgen Arpe), *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry. 3. Antidiabetic drugs to benzoquinone and naphthoquinone dyes,* 5o. Aufl., VCH, Weinheim [u.a.], **1985**.

[2] Wöhler, Liebig, *Ann. Pharm.* **1832**, *3*, 249.

[3] M. Sankar, E. Nowicka, E. Carter, D. M. Murphy, D. W. Knight, D. Bethell, G. J. Hutchings, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 3332.

[4] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green chemistry. Theory and practice,* 1. Aufl., Oxford University Press, Oxford, **1998**.

[5] P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301.

[6] a) J. N. Armor, *Catalysis Today* **2011**, *163*, 3; b) T. Dalton, T. Faber, F. Glorius, *ACS cent. sci.* **2021**, *7*, 245.

[7] J. S. Valentine, *Chem. Rev.* **1973**, *73*, 235.

[8] A. L. Feig, S. J. Lippard, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 759.

[9] L. M. Mirica, X. Ottenwaelder, T. D. P. Stack, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1013.

[10] M. Pascaly, I. Jolk, B. Krebs, *Chem. unserer Zeit* **1999**, *33*, 334.

[11] K. I. Tishchenko, E. K. Beloglazkina, A. G. Mazhuga, N. V. Zyk, *Ref. J. Chem.* **2016**, *6*, 49.

[12] M. F. Perutz, M. G. Rossmann, A. F. CULLIS, H. Murihead, G. WILL, A. C. NORTH, *Nature* **1960**, *185*, 416.

[13] R. Durley, L. Chen, L. W. Lim, F. S. Mathews, V. L. Davidson, *Protein Sci.* **1993**, *2*, 739.

[14] N. Ito, S. E. Phillips, C. Stevens, Z. B. Ogel, M. J. McPherson, J. N. Keen, K. D. Yadav, P. F. Knowles, *Nature* **1991**, *350*, 87.

[15] S. Mahapatra, S. Kaderli, A. Llobet, Y.-M. Neuhold, T. Palanché, J. A. Halfen, V. G. Young, T. A. Kaden, L. Que, A. D. Zuberbühler et al., *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 6343.

[16] K. D. Karlin, N. Wei, B. Jung, S. Kaderli, P. Niklaus, A. D. Zuberbuehler, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9506.

[17] G. Melson, *Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds*, Springer International Publishing; Springer Nature, Cham, **20**.

[18] J. E. Bol, W. L. Driessen, R. Y. N. Ho, B. Maase, L. Que, J. Reedijk, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 998.

[19] I. A. Koval, C. Belle, K. Selmeczi, C. Philouze, E. Saint-Aman, A. M. Schuitema, P. Gamez, J.-L. Pierre, J. Reedijk, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2005**, *10*, 739.

[20] A. G. Blackman, *Polyhedron* **2005**, *24*, 1.

[21] E. Ristenpart, *Ueber die Einwirkung von Ammoniak und Alkylaminen auf Bromaethylphtalimid*, Buchdr. Poinier, **1896**.

[22] S. Schindler, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, *2000*, 2311.

[23] M. Becker, F. W. Heinemann, S. Schindler, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3124.

[24] H. R. Lucas, L. Li, A. A. N. Sarjeant, M. A. Vance, E. I. Solomon, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3230.

[25] a) P. P. Paul, Z. Tyeklar, R. R. Jacobson, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5322; b) L. Q. Hatcher, K. D. Karlin, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2004**, *9*, 669.

[26] C. Würtele, O. Sander, V. Lutz, T. Waitz, F. Tuczek, S. Schindler, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7544.

[27] Y. Y. See, A. T. Herrmann, Y. Aihara, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13776.

[28] P. Esser, B. Pohlmann, H.-D. Scharf, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 2009.

[29] M. Fagnoni, D. Dondi, D. Ravelli, A. Albini, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2725.

[30] F. Teplý, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2011**, *76*, 859.

[31] J. M. R. Narayanam, C. R. J. Stephenson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102.

[32] F. Avenier, C. Herrero, W. Leibl, A. Desbois, R. Guillot, J.-P. Mahy, A. Aukauloo, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3722.

[33] W. Iali, P.-H. Lanoe, S. Torelli, D. Jouvenot, F. Loiseau, C. Lebrun, O. Hamelin, S. Ménage, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 8535.

[34] J. Klein, A. Girardon, A. Moreno-Betancourt, F. Loiseau, D. Jouvenot, J. Pécaut, O. Hamelin, S. Torelli, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2023**, *26*.