

MAX HOLTHAUSEN, INSTITUT FÜR ANORGANISCHE UND ANALYTISCHE CHEMIE

Computational Chemistry – Verständnis von Struktur und Reaktivität mit Hilfe der Quantenchemie

Die Gruppe Holthausen befasst sich mit quantenchemischen Untersuchungen zur Struktur und Spektroskopie von Molekülen mit ungewöhnlichen elektronischen und magnetischen Eigenschaften sowie mit der Aufklärung von Reaktionsmechanismen. Die Forschungsschwerpunkte sind interdisziplinär und fallen in die Bereiche Bioanorganische Chemie, homogene Katalyse, Materialwissenschaften, Energiespeichersysteme und Gasphasenchemie. Im Frankfurter Umfeld bestehen vielfältige Kooperationen innerhalb des Fachbereichs, aber auch mit Gruppen am FIAS und am FB Physik; hervorzuheben ist insbesondere die enge Kooperation mit der Gruppe Wagner (vergl. dort). Im Folgenden dargestellt sind aktuelle Forschungsprojekte im Bereich der bioanorganischen Chemie.

Die computergestützte Quantenchemie hat in den letzten Jahren einen Reifegrad erreicht, der theoretische Vorhersagen zu chemischen Fragestellungen gleichberechtigt neben die experimentelle Arbeit im Laboratorium stellt – beispielsweise liefern quantenchemische Untersuchungen an Reaktionsmechanismen detaillierte Einblicke in die Natur von Elementarschritten oder reaktiven Intermediaten, wie sie mit experimentellen Mitteln allein prinzipiell nicht zu erhalten sind. Entsprechend erweist sich die enge Zusammenarbeit zwischen Quantentheorie und Experiment in nahezu allen Bereichen der aktuellen chemischen Forschung als außergewöhnlich erfolgreich – dies gilt gleichermaßen für die Grundlagenforschung wie für die industrielle Umsetzung.

Fallbeispiele aus der Bioanorganischen Chemie

Seit Jahrzehnten werden erhebliche Anstrengungen unternommen, um die Oxygenierungsfunktion kupferhaltige Metalloproteine wie Hämocyanin, Tyrosinase oder Dopamin- β -Hydroxylase (D β H) zu verstehen und ihre hohe Effizienz (milde Reaktionsbedingungen, außerordentliche Regio- und Stereoselektivität) chemisch nutzbar zu machen. In zahlreichen bioanorganischen Studien konnte gezeigt werden, dass kleine synthetische Cu(I)-Komplexe in homogener Phase O₂ binden, die O-O-Bindung spalten und/oder Sauerstoffatome aus O₂ selektiv in C-H-Bindungen organischer Substrate inkorporieren können. Die Aufklärung der zugrunde liegenden Reaktionsmechanismen zählt zu den wichtigsten Zielen der Bioanorganischen Chemie, ihre Kenntnis stellt zusammen mit Informationen über reaktive Intermediate den Schlüssel zur Rationalisierung der biokatalytisch relevanten Funktionsprinzipien und zum de novo Design von Katalysatorsystemen dar. Mit Hilfe sorgfältig kalibrierter Dichtefunktionalrechnungen konnten wir verallgemeinerbare Reaktionsmechanismen für eine Reihe zentraler Verbindungen

MAX HOLTHAUSEN, INSITUTE OF INORGANIC AND ANALYTICAL CHEMISTRY

Computational Chemistry – Exploration of Structure and Reactivity by Quantum Chemical Means

The Holthausen group applies quantum chemical methods to understand the structure and spectroscopy of molecules with unusual electronic and magnetic properties and to explore reaction mechanisms. The research performed is highly interdisciplinary and covers the areas such as bioinorganic chemistry, homogeneous catalysis, material science, molecular energy carriers, and gas phase chemistry. This research involves close cooperation with several groups within this department, but also with groups located at the FIAS and the physics department. A substantial publication record documents the particularly fruitful cooperation with the Wagner group (cf. there). Here we focus our presentation on current research topics in the field of bioinorganic chemistry.

Computational quantum chemistry has evolved over the last years into a mature field of research, which complements experimental efforts to solve chemical problems. For many questions the reliability of theoretical predictions often reaches or even surpasses experimental accuracy and, in addition, quantum chemical investigations on reaction mechanisms yield detailed insights into the nature of elementary steps or reactive intermediates that are unaccessible by experimental means alone. Correspondingly, the close interaction between experiment and quantum theory is highly successful in nearly all fields of chemical research. This is equally true for basic research as well as for industry applications.

Case studies in bioinorganic chemistry

In the past decades enormous research efforts have been devoted to the understanding of the structure/activity relationships associated with binding and activation of dioxygen by copper-based metalloproteins like hemocyanin, tyrosinase, or dopamine- β -hydroxylase (D β H). The ultimate goal in this field is the design of chemical processes that achieve the same efficiency (mild reaction conditions, exceptional regio- and stereoselectivity). Remarkable progress in inorganic chemistry has led to a number of studies in which small synthetic Cu(I) complexes bind O₂, cleave the O-O bond, and/or incorporate O₂-derived oxygen atoms into the C-H bonds of organic substrates. The detailed understanding of the fundamental reaction mechanisms lies at the heart of bioinorganic research. Together with the characterization of reactive intermediates such knowledge represents the key to rationalize the biocatalytically relevant principles of chemical activity and to use it for the de novo design of tailor-made catalysts. Applying carefully calibrated density functional theory we were able to develop generalizable reaction mechanisms for



erarbeiten, die zuvor unverstandene experimentelle Beobachtungen erklären und die Vorhersage der Reaktivität bislang unbekannter Verbindungen gestatten.

REAKTIONSMCHANISMEN

Die selektive aliphatische Hydroxylierung des Liganden im D β H-Modellkomplex **1** verläuft im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt über einen konzertierten nicht-synchronen Prozess ohne radikalischen Charakter (Abb. 1), d.h. die zentrale Reaktionssequenz findet vollständig auf der Singulett-Potentialfläche statt [1]. Dagegen wird die aromatische Hydroxylierung im Tyrosinase-Modellkomplex **2** durch eine ausgeprägte Zweizustands-Reaktivität unter Beteiligung von Singulett- und Triplett-Zuständen dominiert (Abb. 2). Auf Grundlage der theoretischen Untersuchungen haben wir für dieses System das Dienon A als zentrales Intermediat im Reaktionsverlauf vorhergesagt [2]. Experimentelle Arbeiten zum Nachweis dieser in der Kupfer/Sauerstoffchemie bislang unbekanntes Spezies sind im Gange.

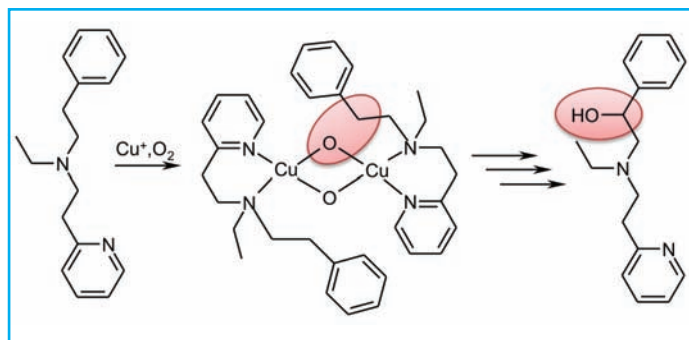


Abb. 1: Aliphatische Hydroxylierung durch einen bis- μ -oxo Dikupferkomplex

Fig. 1: Aliphatic hydroxylation by a bis- μ -oxo dicopper complex

STRUKTUR UND SPEKTROSKOPIE

In enger Kooperation mit mehreren experimentellen Arbeitsgruppen gelang die Charakterisierung des ersten η^1 -end-on gebundenen Cu-O₂ Komplexes, der Struktur- und Funktionsmerkmale der aktiven Zentren von Enzymen wie PHM oder D β H aufweist (Abb. 3) [3]. Die beobachtete Reaktivität ließ sich u. a. unter Annahme einer CuO-Spezies als reaktivem Intermediat deuten. Tatsächlich wurde in kombinierten massenspektrometrischen und theoretischen Untersuchungen der erste Nachweis für die Existenz mononuklearer CuO-Komplexe erbracht, die eine Hydroxylierungsaktivität gegenüber nicht-funktionalisierten Alkanen zeigte [4]. Weiterhin ergab die quantenchemische Interpretation von Gasphasenexperimenten zur Koordination von Phenol- und Pheno-

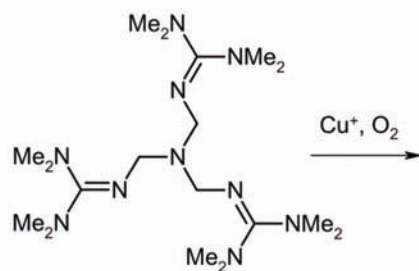


Abb. 3: Erster Nachweis eines bioanorganischen η^1 -end-on gebundenen Cu-O₂-Komplexes

Fig. 3: First Characterization of a bioinorganic η^1 -end-on Cu-O₂ complex

a number of key compounds that successfully explain experimental observations and that allow for predictions of reactivity pattern of unknown compounds.

REACTION MECHANISMS

The rate limiting step of the selective aliphatic hydroxylation of the ligand in **1**, a model system for D β H, is a concerted but non-synchronous process without participation of any radical character (Fig. 1), i.e., the key reaction sequence occurs on the singlet potential energy surface only [1]. In contrast, the aromatic hydroxylation in **2**, a tyrosinase model system, is dominated by a two-state reactivity including singlet and triplet states in the initial phase of the reaction. Based on detailed quantum chemical investigations we suggest dienone A as a key intermediate in the course of the reaction [2]. Experimental work is underway to identify this species hitherto unknown in the field of copper/oxygen chemistry.

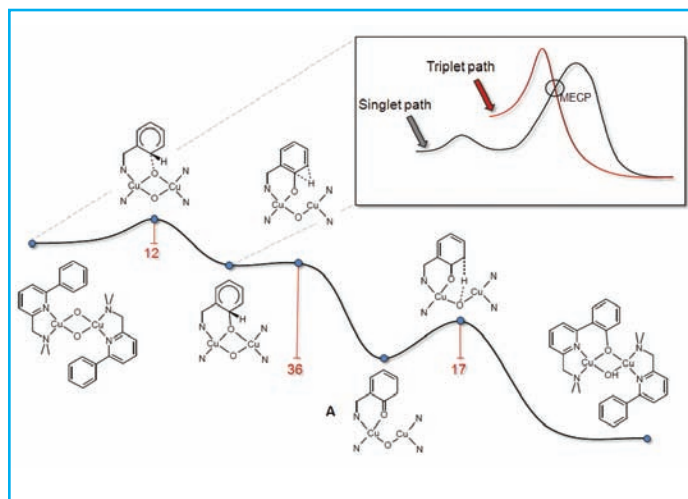
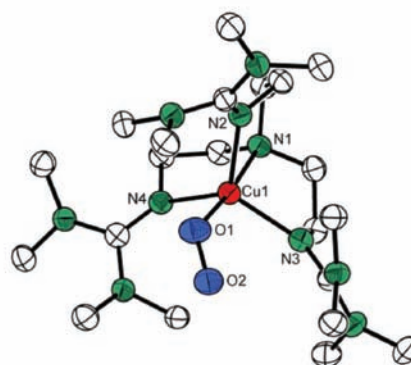


Abb. 2: Aromatische Hydroxylierung durch einen bis- μ -oxo Dikupferkomplex

Fig. 2: Aromatic hydroxylation by a bis- μ -oxo dicopper complex

STRUCTURE AND SPECTROSCOPY

In close cooperation with several experimental groups we succeeded to unambiguously characterize the first η^1 end-on bound Cu-O₂ complex, which exhibits structural as well as functional attributes of the active site



of enzymes like PHM or D β H (Fig. 3) [3]. The reactivity observed is in line with the assumption of a CuO species as a reactive intermediate. In fact, in a combined mass spectrometric and quantum chemical study we were able to provide the first proof of the existence of a mononuclear CuO complex



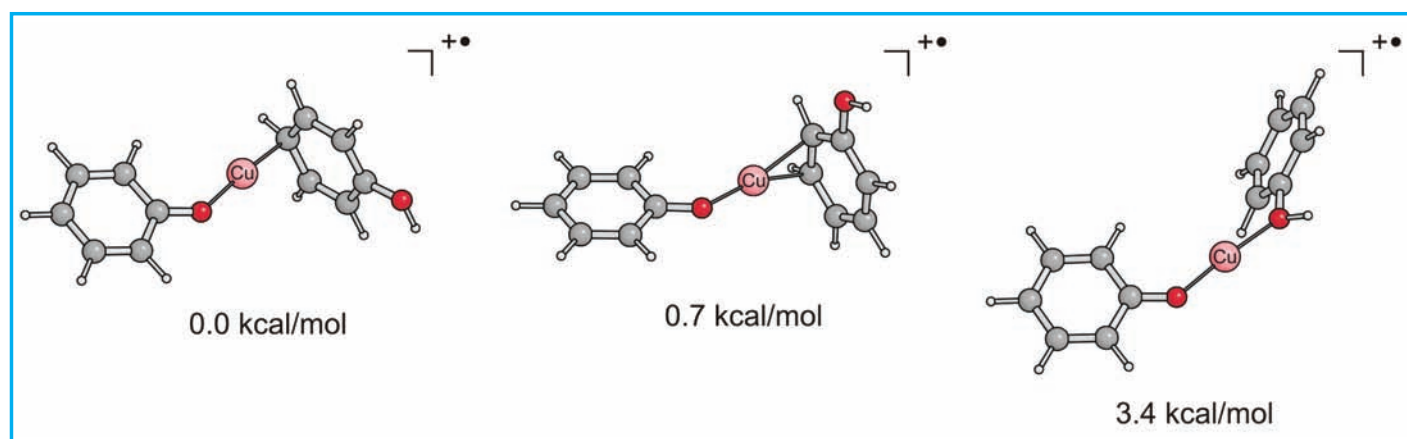


Abb. 4: Relevante Koordinationsmoden von Phenol und Phenolat an Cu(II)

Fig.4: Relevant coordination modes of phenol and phenolate bound to Cu(II)

lat-Liganden an Cu(II)-Ionen eine überraschende Flexibilität hinsichtlich der auftretenden Koordinationsmuster (Abb. 4). Auf dieser Grundlage wurde eine alternative Möglichkeit zur Stabilisierung des resting state im Katalysezyklus des Enzyms Galaktoseoxidase vorgeschlagen [5].

that actually exhibits hydroxylation when reacted with non-functionalized alkanes [4]. In another study, the quantum chemical interpretation of gas phase experiments on the coordination of phenol and phenolate ligands on Cu(II) ions revealed a surprising flexibility with respect to the coordination patterns of such complexes (Fig. 4). Based on these results we proposed an alternative mode to stabilize the resting state in the catalytic cycle of the enzyme galactose oxidase [5].

LITERATUR / REFERENCES

- [1] P. Spuhler, **M. C. Holthausen**, Mechanism of the Aliphatic Hydroxylation Mediated by a Bis(μ -oxo)dicopper(III) Complex, *Angew. Chem.* 115, 6143 (2003).
- [2] O. Sander, A. Henß, C. Näther, C. Würtele, **M. C. Holthausen**, S. Schindler, F. Tuczek, Aromatic Hydroxylation in a Copper Bis(imine) Complex Mediated by a μ - η^2 - η^2 Peroxo Dicopper Core: A Mechanistic Scenario, *Chem. Eur. J.* 14, 9714 (2008).
- [3] M. Schatz, V. Raab, S. P. Foxon, G. Brehm, S. Schneider, M. Reiher, **M. C. Holthausen**, J. Sundermeyer, S. Schindler, Combined Spectroscopic and Theoretical Evidence for a Persistent End-On Copper-Superoxo Complex, *Angew. Chem.* 116, 4460 (2004), *ibid.* 118, 3951 (2006), *ibid.* 120, 88 (2008).
- [4] D. Schröder, **M. C. Holthausen**, H. Schwarz, Radical-like Activation of Alkanes by the Ligated Copper Oxide Cation (Phenanthroline)CuO⁺, *J. Phys. Chem. B.* 108, 14407 (2004).
- [5] P. Milko, J. Roithová, D. Schröder, J. Lemaire, H. Schwarz, **M. C. Holthausen**, The Phenoxy/Phenol/Copper Cation: A Minimalistic Model of Bonding Relations in Active Centers of Mononuclear Copper Enzymes, *Chem. Eur. J.* 14, 4318 (2008).

KONTAKT / CONTACT:

Prof. Dr. Max C. Holthausen

Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie
 Institut für Anorganische und Analytische Chemie
 Max-von-Laue-Str.7
 D-60438 Frankfurt am Main

Tel.: ++49 (0)69 798-29412
 Fax: ++49 (0)69 798-29417
 eMail: Max.Holthausen@chemie.uni-frankfurt.de
http://www.anorg.chemie.uni-frankfurt.de/AK_Holthausen

