

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/32207> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Ording-Wenker, Erica

Title: Biomimetic redox reactions of the Cu(II) μ -thiolate complex

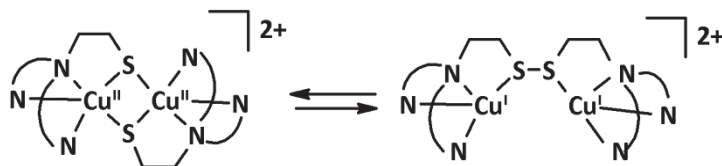
Issue Date: 2015-03-11

Samenvatting

Biomimetische Redoxreacties van het Cu^{II} μ -Thiolaatcomplex

Inleiding

Een grote verscheidenheid aan enzymen katalyseert chemische reacties in biologische systemen. Veel van deze enzymen bevatten koper, omdat dit metaal eenvoudig in staat is te wisselen tussen de Cu^{II} - en Cu^{I} -oxidatietoestanden. Deze gekatalyseerde reacties zijn zeer snel en efficiënt en om deze processen beter te begrijpen worden synthetische modellen gebruikt om inzicht te krijgen in hoe deze reacties plaatsvinden in het enzym en om deze kennis te kunnen toepassen in andere katalytische processen. Onze interesse werd gewekt door het Cu_A -centrum, dat twee koperionen bevat die worden gebrugd door twee cysteinethiolaatzwavelendonoren. Het Cu_A -centrum transporteert elektronen binnen het enzym en wordt gevonden in enzymen zoals cytochroom-c-oxidase en N_2O -reductase. Het is uitdagend om synthetische modellen te ontwerpen voor dit actieve centrum, omdat in veel gevallen een redoxreactie plaatsvindt wanneer een thiolaatverbinding wordt toegevoegd aan een Cu^{II} -ion, volgens de vergelijking: $2 \text{Cu}^{\text{II}} + 2 \text{LS}^- \rightarrow 2 \text{Cu}^{\text{I}} + \text{LSSL}$. Er is echter gerapporteerd dat deze redoxreactie eigenlijk een evenwicht is; de ligging van dit evenwicht kan worden beïnvloed door de structuur van het ligand, het oplosmiddel of de aanwezigheid van chloride-ionen. Een schematisch overzicht van dit evenwicht is weergegeven in Figuur 1.



Figuur 1: Schematisch overzicht van het redoxevenwicht tussen een Cu^{II} - μ -thiolaatcomplex en een Cu^{I} -disulfideverbinding.

In Hoofdstuk 1 wordt een overzicht gegeven van de verschillende soorten koperenzymen en de structuur van hun actieve centra. Hierna volgt een overzicht van de gesynthetiseerde modellen voor het Cu_A -centrum, waarbij ook een aantal Cu^{II} - μ -thiolaatverbindingen besproken wordt. Tot slot worden verschillende

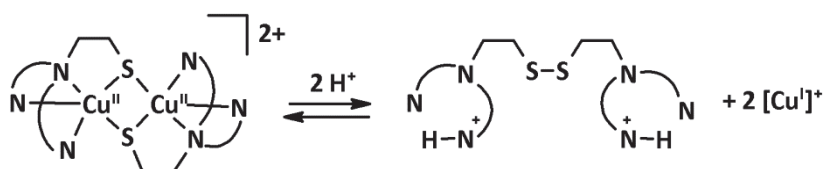
gerapporteerde $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-}\mu\text{-thiolaat}/\text{Cu}^{\text{I}}\text{-disulfide}$ -evenwichten besproken alsmede een soortgelijk kobaltevenwicht. Hoofdstuk 1 besluit met de doelstellingen van het onderzoek beschreven in dit proefschrift.

Het $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-}\mu\text{-Thiolaat}/\text{Cu}^{\text{I}}\text{-Disulfide}$ -Evenwicht

Het evenwicht tussen de $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-}\mu\text{-thiolaat}$ - en de $\text{Cu}^{\text{I}}\text{-disulfide}$ verbinding kan worden beïnvloed door kleine veranderingen in de ligandstructuur, het toevoegen van chloride-ionen of het veranderen van het oplosmiddel. Er is echter beperkte kennis over waarom of wanneer de $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-}\mu\text{-thiolaat}$ complexen vormen. In Hoofdstuk 2 worden twee nieuwe liganden L^2SSL^2 en L^4SSL^4 geïntroduceerd, die samen met drie liganden uit de literatuur twee ligandseries vormen. Deze twee series hebben ofwel een toenemend aantal methylgroepen aan de pyridylringen van het ligand, die meer sterische hindering veroorzaken, of een toenemend aantal ethyleenbruggen naar de pyridylringen, die zorgen voor grotere chelaatringen. De twee nieuwe liganden kunnen beiden $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-}\mu\text{-thiolaat}$ complexen vormen met koper, maar deze Cu^{II} -verbindingen verschillen in hoe zij worden omgezet naar een Cu^{I} -disulfideverbinding. In een reactie van het ligand L^2SSL^2 met een Cu^{I} -zout, wordt een $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-}\mu\text{-thiolaat}$ verbinding gevormd in apolaire oplosmiddelen terwijl een Cu^{I} -disulfidecomplex ontstaat in polaire oplosmiddelen. De $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-}\mu\text{-thiolaat}$ verbinding, opgelost in het enigszins apolaire CH_2Cl_2 , kan worden omgezet in een Cu^{I} -disulfidecomplex door het polaire oplosmiddel CH_3CN toe te voegen. Bovendien is gevonden dat in methanol de ligging van het evenwicht bij lagere temperaturen temperatuursafhankelijk is, waarbij de Cu^{I} -disulfideverbinding het thermodynamische product is dat wordt gevormd bij hogere temperaturen. Het ligand L^4SSL^4 vormt een $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-}\mu\text{-thiolaat}$ complex in reactie met een Cu^{I} -zout in elk oplosmiddel, maar kan onomkeerbaar omgezet worden naar een Cu^{I} -disulfideverbinding door de oplossing te verwarmen. Dit betekent dat in het geval van L^4SSL^4 , de $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-}\mu\text{-thiolaat}$ verbinding het kinetische product is, terwijl het Cu^{I} -disulfidecomplex het thermodynamische product is. Om inzicht te krijgen in de relatieve energieën van de verbindingen die betrokken zijn bij deze evenwichten en wat de waargenomen verschillen veroorzaakt, zijn DFT-berekeningen uitgevoerd voor alle Cu^{II} -thiolaat- en Cu^{I} -disulfideverbindingen van de twee ligandseries. Hieruit bleek dat de Cu^{I} -disulfideverbindingen inderdaad lager zijn in energie dan de corresponderende $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-}\mu\text{-thiolaat}$ complexen, maar dat het energieverschil tussen de twee redoxisomeren groter wordt met toenemende sterische hindering of met een toenemend aantal grotere chelaatringen. Dit resultaat impliceert dat de deformatie-

energie van het ligand van zijn grondstructuur naar de geometrie in het complex bepaalt of een $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-}\mu\text{-thiolaat}$ complex gevormd kan worden. De ligging van het evenwicht tussen de redoxisomere structuren is grotendeels afhankelijk van de activeringsenergie die nodig is om het thiolaatcomplex om te zetten naar het disulfidecomplex.

Een ander $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-}\mu\text{-thiolaat}/\text{Cu}^{\text{I}}\text{-disulfide}$ -evenwicht met een vergelijkbaar ligand is gerapporteerd beïnvloedt te worden door de aanwezigheid van protonen. Het onderzoek naar deze proton-geïnduceerde omzetting is beschreven in Hoofdstuk 3. Isolatie van een $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-thiolaat}$ cluster dat ook gedissocieerde Cu^{I} -ionen bevat, wees ons op de mogelijkheid dat de proton-geïnduceerde omzetting van een $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-thiolaat}$ verbinding naar een $\text{Cu}^{\text{I}}\text{-disulfide}$ complex mogelijk kan leiden tot liganddissociatie. ^1H NMR en UV-vis metingen lieten zien dat het ligand dissocieert van de koperionen na toevoeging van 4 equivalenten protonen aan het dinucleaire $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-}\mu\text{-thiolaat}$ complex; dit betreft een aantal protonen gelijk aan één proton per pyridylgroep. Uit de experimentele gegevens werd echter niet duidelijk wat er gebeurt na toevoeging van twee protonen per dinuclear kopercomplex. Om hier duidelijkheid over te krijgen werd de protonering van dit complex computationeel bestudeerd met behulp van DFT. Uit de berekeningen bleek dat de pyridyl-stikstof inderdaad wordt geprotoneerd, maar bovendien bleek dat liganddissociatie met meer dan 100 kJ mol^{-1} gunstiger is dan omzetting naar een geprotoneerd $\text{Cu}^{\text{I}}\text{-disulfide}$ complex. De liganddissociatiereactie is schematisch weergegeven in Figuur 2. Dat een soortgelijke liganddissociatie ook optreedt uitgaande van een $\text{Cu}^{\text{I}}\text{-disulfide}$ complex is ook experimenteel aangetoond.

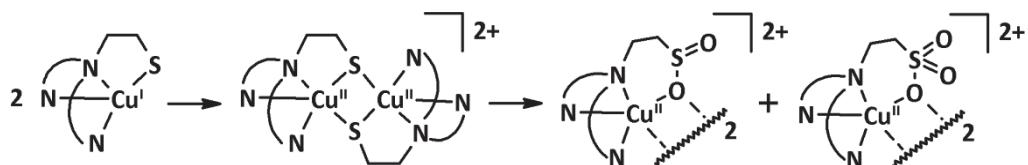


Figuur 2: Schematische representatie van de liganddissociatie, die plaatsvindt na protonering van een $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-}\mu\text{-thiolaat}$ complex.

$\text{Cu}^{\text{II}}\text{-}\mu\text{-Thiolaat}$ oxidatie

Veel koperbevattende enzymen zijn betrokken bij zuurstofactiveringsreacties en veel van hen bevatten zwavelliganden in het actieve centrum. Het is daarom interessant om te weten hoe zuurstofgevoelig deze enzymen zijn. Bovendien spelen thiolverbindingen zoals cysteïne een belangrijke rol in biologische redoxreacties via

de vorming van disulfides, maar ook door de vorming van verder geoxideerde groepen zoals sulfaan-, sulfine- en sulfonzuren. In Hoofdstuk 4 wordt ons onderzoek naar de oxidatie van een Cu^I-thiolaatcomplex beschreven. De vorming van een multinucleair Cu^{II}-Cu^I-thiolaatcomplex, dat mogelijk een tussenproduct is van de oxidatiereactie, in combinatie met UV-vis metingen liet zien dat de oxidatie verloopt via een Cu^{II}-μ-thiolaatcomplex. Dit betekent dat in eerste instantie het koperion oxideert van Cu^I naar Cu^{II}, in tegenstelling tot de directe oxidatie van de thiolaatliganden. De oxidatie van een Cu^I-thiolaatverbinding leidt uiteindelijk tot de vorming van Cu^{II}-sulfaaat- en Cu^{II}-sulfonaatcomplexen; deze verbindingen zijn geïsoleerd en geanalyseerd en hun spectroscopische en elektrochemische eigenschappen zijn vergeleken. Hieruit bleek dat de sulfaaat- en sulfonaatcomplexen in spectroscopisch opzicht erg op elkaar lijken, maar dat hun elektrochemische eigenschappen erg verschillend zijn. Dit verschil wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de relatieve hardheid van de sulfonaatgroep, die niet in staat is de Cu^I-oxidatietoestand te stabiliseren. Een schematisch overzicht van het oxidatieproces is weergegeven in Figuur 3.



Figuur 3: Schematische voorstelling van de complete oxidatiereactie van een Cu^I-thiolaatcomplex naar Cu^{II}-sulfaaat- en sulfonaatverbindingen via de vorming van een Cu^{II}-μ-thiolaatcomplex.

Kleine Ligandveranderingen Verhinderen Cu^{II}-μ-Thiolaatvorming

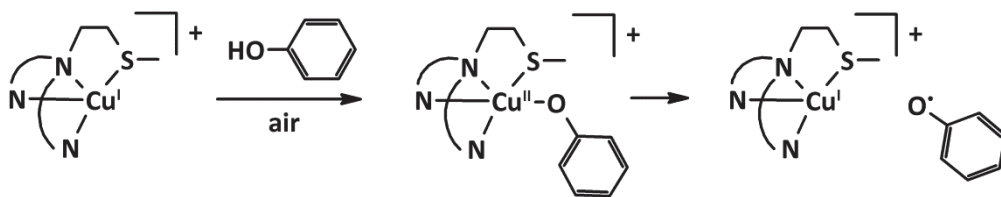
Het Cu^{II}-μ-thiolaatcomplex vormt een synthetisch model voor het Cu_A-centrum, maar de synthese van dergelijke complexen wordt bemoeilijkt door de conversie naar Cu^I-disulfidecomplexen. Kleine veranderingen in de ligandstructuur kunnen bepalen of een Cu^{II}-μ-thiolaat- of een Cu^I-disulfideverbinding wordt gevormd. De synthese van drie nieuwe disulfideliganden is beschreven in Hoofdstuk 5. Met deze liganden zijn de effecten op Cu^{II}-μ-thiolaatvorming bestudeerd. Het ligand **L¹SXSL¹** lijkt in structuur op het ligand **L¹*SSL¹***, dat Cu^{II}-μ-thiolaatcomplexen vormt, maar is meer rigide door de aanwezigheid van een extra koolstof-koolstofbinding. Dit ligand verhindert Cu^{II}-μ-thiolaatvorming door de grote reorientatie die nodig is om intermoleculaire Cu^{II}-thiolaatvorming te laten plaatsvinden. De twee andere liganden

hebben verschillende elektronische eigenschappen als gevolg van de vervanging van een pyridinegroep door een pyrazool- of een 3,5-dimethylpyrazoolgroep. Wanneer deze pyrazoolliganden reageren met Cu^{I} -zouten vormen zij Cu^{I} -complexen, die dagenlang stabiel zijn in lucht. De redoxpotentialen van deze drie Cu^{I} -complexen zijn bepaald en vergeleken met dat van een Cu^{I} -complex, dat gevormd wordt door thermische omzetting van een $\text{Cu}^{\text{II}}-\mu$ -thiolaatcomplex (Hoofdstuk 2). Deze vergelijking laat zien dat voor de vorming van zowel de $\text{Cu}^{\text{II}}-\mu$ -thiolaat- en de Cu^{I} -disulfideverbindingen een redoxpotentiaal van ongeveer 0 V vs Ag/AgCl vereist is. Verder worden in Hoofdstuk 5 de structuren van een aantal Cu^{II} -complexen met de gesynthetiseerde disulfideliganden en verschillende tegenionen beschreven.

Overeenkomsten Tussen Koper-Thiolaat- en Koper-Zuurstofchemie

Een groot deel van het biomimetische koperonderzoek dat gerapporteerd wordt in de literatuur is gericht op aromatische ringoxidatie van fenolen en catecholen, omdat deze reacties de activiteit van enzymen als tyrosinase en catechol-oxidase modelleren. In Hoofdstuk 6 en 7 wordt de reactie tussen enkele kopercomplexen uit de eerdere hoofdstukken met fenolen of catechol beschreven; de soms verrassende resultaten onthullen de overeenkomsten tussen koper-thiolaat- en koper-zuurstofchemie.

Wanneer een oplossing van een Cu^{I} -complex met fenol aan de lucht wordt geopend, vormt een donkerpaarse mononucleaire Cu^{II} -fenolaatverbinding. De structuur van deze verbinding is vastgesteld met behulp van röntgen-kristallografie en wordt beschreven in Hoofdstuk 6. De vorming van deze verbinding is interessant, omdat oxidatie van dit soort complexen normaal gesproken leidt tot ringoxidatie of oxidatieve fenolkoppeling. Na verloop van tijd zet de paarse fenolaatverbinding zich om via een unieke redoxreactie naar een Cu^{I} -complex en een fenolaatradicaal dat verder reageert naar een diarylperoxide of een aryylether. Dit is bevestigd door middel van NMR en UV-vis spectroscopie en het ontstaan van een nieuwe band in het Ramanspectrum. De omzettingssnelheid is afhankelijk van zowel de concentratie van het mononucleaire complex alsmede de *para*-substituent op de fenylgroep. Een schematische voorstelling van de omzetting is weergegeven in Figuur 4. Het ligand dat is gebruikt voor de bestudering van deze reactie, is vergelijkbaar met het ligand dat $\text{Cu}^{\text{II}}-\mu$ -thiolaatverbindingen kan vormen met een Cu^{I} -zout. Deze redoxreactie lijkt op de koperthiolaat/disulfide redoxreactie beschreven in Hoofdstuk 2, alleen wordt nu R-O^- omgezet naar $\text{R-O}^\bullet$ in plaats van R-S^- naar $\text{R-S}^\bullet$, dat verder reageert tot R-S-S-R .



Figuur 4: Schematisch overzicht van de vorming van een Cu^{II} -fenolaatcomplex en de verdere redoxconversie naar een fenolaatradicaal en een Cu^{I} -verbinding.

Om verdere overeenkomsten tussen koper-zuurstof- en koper-zwavelchemie te onderzoeken, is de katalytische oxidatie van 3,5-di-*tert*-butylcatechol (3,5-DTBC) naar 3,5-di-*tert*-butyl-*o*-benzochinon (3,5-DTBQ) onderzocht; de resultaten worden omschreven in Hoofdstuk 7. Een grote bibliotheek van liganden die mononucleaire of polymere koperverbindingen vormen is gesynthetiseerd en met deze liganden zijn $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{ligand})(\text{Cl})](\text{BF}_4)$ complexen gemaakt om te testen in oxidatiekatalyse. Van een aantal van deze complexen kon een kristalstructuur verkregen worden. Deze structuren lieten voor de liganden die polymere complexen vormen relatief grote $\text{Cu}\dots\text{Cu}$ -afstanden zien. De katalytische oxidatie van 3,5-DTBC vond plaats met een hogere omzettingfrequentie (TOF) voor de katalytische systemen gebaseerd op liganden die polymere verbindingen geven, dan voor systemen met liganden die slechts één koperion binden, wat bevestigt dat voor de oxidatiekatalyse twee kopercentra nodig zijn. Daarnaast werden de hoogste TOFs gemeten voor de katalytische systemen gebaseerd op liganden die ook $\text{Cu}^{\text{II}}-\mu$ -thiolaatverbindingen kunnen vormen; de hoogste initiële snelheid met een dergelijk systeem was zelfs 7800 h^{-1} . De oxidatie van 3,5-DTBC vertraagt echter over de tijd, wat erop duidt dat de katalysator waarschijnlijk degradeert. Deze resultaten impliceren opnieuw dat er een relatie is tussen thiolaatvorming met koperionen en hun reactie met zuurstof. Er kan verondersteld worden dat de hoge activiteit veroorzaakt wordt door het vermogen van deze complexen om het $\text{Cu}^{\text{II}}_2-\mu-\eta^2:\eta^2$ -peroxide-intermediair te stabiliseren, gezien deze verbinding structureel vergelijkbaar is met het dinucleaire $\text{Cu}^{\text{II}}-\mu$ -thiolaatcomplex. De vorming van het $\text{Cu}^{\text{II}}_2-\mu-\eta^2:\eta^2$ -peroxide-intermediair is immers de gepostuleerde snelheidsbepalende stap van de reactie.