

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

Institut für Biowissenschaften / Chemie / Mathematik / Physik

Fachgebiet: *Chemie*

Betreuer: PD Dr. habil. Esteban Mejia

Gustavo Albeto Alvarez Usuga

(e-mail: Gustavo.Alvarez@catalysis.de)

Insights into the Light-Promoted Oxidative Cross-Dehydrogenative Coupling Mechanism in Copper-Catalyzed Allylic Alkynylation: A Multi-Approach Quest to Unravel the Roles of Light and Oxygen

Deutsche Zusammenfassung

Die kupferkatalysierte oxidative dehydrierende Kreuzkupplung (cross-dehydrogenative coupling, CDC) stellt eine direkte Strategie zur Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen aus nicht funktionalisierten C–H-Substraten dar. Der synthetischen Einfachheit dieser Transformationen steht jedoch die mechanistische Komplexität der zugrunde liegenden oxidativen Katalysesysteme gegenüber. Insbesondere die Aktivierung organischer Peroxide, die Identität und Entwicklung katalytisch relevanter Kupferspezies sowie die Faktoren, die eine produktive allylische C–H-Funktionalisierung bestimmen, sind bislang nur unzureichend verstanden. In dieser Arbeit werden diese Fragestellungen anhand der kupferkatalysierten allylischen Alkinylierung von Alkenen als repräsentativer oxidativer dehydrierender Kreuzkupplungsreaktion untersucht.

Zunächst wurde der Einfluss des Oxidationsmittels, von molekularem Sauerstoff, Bestrahlung, Ligandenstruktur und Reaktionsmedium experimentell untersucht. Durch die Verfeinerung der Modellreaktion konnten die Einflüsse von Sauerstoff und Peroxidaktivierung unabhängig voneinander betrachtet werden. Diese Untersuchungen zeigten, dass das Reaktionsergebnis aus einem dynamischen Zusammenspiel von Oxidationsmittelersetzung, Redoxspeziation des Kupfers, Licht, Sauerstoff und konkurrierenden oxidativen Reaktionswegen hervorgeht.

Ergänzende Reaktivitätsstudien dienten als vereinfachte Modelle für einige der anspruchsvollsten Elementarschritte, während spektroskopische Experimente entwickelt wurden, um einzelne Funktionen des katalytischen Systems gezielt zu untersuchen. Reaktionen, bei denen eine Dehydrierung zu aromatischen Produkten erfolgt, sowie Wasserstoffatomtransferreaktionen (HAT) ausgehend von Alkoholen lieferten Informationen über die Aktivierung von O–O- und C–H-Bindungen, wobei der zusätzliche Freiheitsgrad der C–C-Bindungsbildung ausgeschlossen wurde. Parallel dazu zeigte die Oxidation von koordiniertem Triphenylphosphin die Fähigkeit des Systems zum Sauerstoffatomtransfer. Die Anwesenheit von Triphenylphosphin veränderte zudem die spektroskopische Entwicklung der Reaktion und verkürzte die Induktionsperiode, ohne die allylische Alkinylierung zu unterdrücken.

Anschließend wurden computergestützte Untersuchungen eingesetzt, um die Peroxidaktivierung und die zur allylischen Alkinylierung führenden Elementarschritte zu analysieren. Als Modell wurde ein monometallischer Inner-Sphere-Mechanismus zugrunde gelegt, bei dem die Koordination des Hydroperoxids an das Kupferzentrum der O–O-Bindungsspaltung und der anschließenden Wasserstoffatomabstraktion vorausgeht. Alternative Geometrien der Peroxidbindung zeigten deutlich unterschiedliche energetische Profile und verdeutlichten, dass Koordinationsgeometrie, Wasserstoffbrückenbindungen und elektronische Struktur die Effizienz der Peroxidaktivierung und der C–H-Bindungsspaltung maßgeblich beeinflussen. Darüber hinaus zeigten die Ergebnisse, dass offenschalige Singulett- und Triplettkonfigurationen entlang des Reaktionspfades energetisch zugänglich werden können, was die Bedeutung von Spin-Zuständen für die hier untersuchte Kupfer-Sauerstoff-Chemie hervorhebt. Eine durch die experimentellen Ergebnisse nahegelegte mögliche Speziation in Lösung wurde zusätzlich anhand der elektronischen Strukturen und Energetik plausibler bimetallischer Spezies untersucht. Dabei zeigte sich eine komplexere Energielandschaft, in der mehrere Kupferspezies nebeneinander vorliegen und ineinander übergehen können.

Insgesamt beschreiben diese Ergebnisse die kupferkatalysierte allylische Alkinylierung nicht als das Wirken eines einzelnen, statischen Katalysators, sondern als ein adaptives Reaktionsnetzwerk, in dem Peroxidaktivierung, Wasserstoff- und Sauerstoffatomtransfer, Änderungen des Spin-Zustands, Ligandenkoordination, Katalysatorspeziation und Deaktivierung miteinander konkurrieren. Durch die Verknüpfung der synthetischen Leistungsfähigkeit mit dem Verhalten des Oxidationsmittels, der molekularen Reaktivität, spektroskopischen Untersuchungen und elektronischen Strukturrechnungen schafft diese Arbeit einen mechanistischen Rahmen für die Analyse und zukünftige rationale Weiterentwicklung kupferkatalysierter oxidativer C–H-Funktionalisierungen.

Englisch Zusammenfassung

Copper-catalyzed cross-dehydrogenative coupling provides a direct strategy for constructing carbon–carbon bonds from unfunctionalized C–H substrates. However, the synthetic simplicity of these transformations contrasts with the mechanistic complexity of the oxidative catalytic systems on which they rely. In particular, the activation of organic peroxides, the identity and evolution of catalytically relevant copper species, and the factors governing productive allylic C–H functionalization remain insufficiently understood. This thesis investigates these questions using the copper-catalyzed allylic alkynylation of alkenes as a representative oxidative cross-dehydrogenative coupling reaction.

The influence of the oxidant, molecular oxygen, irradiation, ligand structure, and reaction medium was first examined experimentally. Refinement of the model reaction allowed the effects of oxygen and peroxide activation to be investigated independently. These studies revealed that the reaction outcome arises from a dynamic interplay among oxidant decomposition, copper redox speciation, light, oxygen, and competing oxidative pathways.

Complementary reactivity studies were used as simplified models of some of the most challenging elementary steps, while spectroscopic experiments were developed to

interrogate individual functions of the catalytic system. Reactions involving dehydrogenation to aromatic products, together with hydrogen-atom transfer (HAT) from alcohols, provided information on O–O and C–H bond activation while eliminating the additional degree of freedom associated with C–C bond formation. In parallel, oxidation of coordinated triphenylphosphine highlighted the oxygen-atom-transfer competence of the system. The presence of triphenylphosphine also altered the spectroscopic evolution of the reaction and shortened the induction period without suppressing allylic alkynylation.

Computational analysis was subsequently used to investigate peroxide activation and the elementary steps leading to allylic alkynylation. A monometallic inner-sphere mechanism was adopted as a model in which coordination of the hydroperoxide to copper precedes O–O bond cleavage and hydrogen-atom abstraction. Alternative peroxide-binding geometries exhibited markedly different energetic profiles, demonstrating that coordination geometry, hydrogen bonding, and electronic structure strongly influence the efficiency of peroxide activation and C–H bond cleavage. The results further indicated that open-shell singlet and triplet configurations can become energetically accessible along the reaction pathway, emphasizing the importance of spin-state effects in the copper–oxygen chemistry investigated here. Possible solution-phase speciation suggested by the experimental results was additionally explored through the electronic structures and energetics of plausible bimetallic species, revealing a more intricate landscape in which several copper species may coexist and interconvert.

Together, these results describe copper-catalyzed allylic alkynylation not as the operation of a single, static catalyst, but as an adaptive reaction network in which peroxide activation, hydrogen- and oxygen-atom transfer, spin-state changes, ligand coordination, catalyst speciation, and deactivation compete. By connecting synthetic performance with oxidant behavior, molecular reactivity, spectroscopy, and electronic-structure calculations, this work establishes a mechanistic framework for the analysis and future rational development of copper-catalyzed oxidative C–H functionalization.