MIMICKING CYTOCHROME P450 COMPOUND II: SPECTROSCOPIC CHARACTERIZATION AND PROTON-COUPLED ELECTRON TRANSFER REACTIVITY STUDIES OF HIGH-VALENT IRON-HYDROXO COMPLEXES

KRITIKA KESHARI

DEPARTMENT OF CHEMISTRY
INDIAN INSTITUTE OF TECHNOLOGY DELHI
NEW DELHI 110016

JULY 2024

© Indian Institute of Technology, New Delhi, 2024

Mimicking Cytochrome P450 Compound II: Spectroscopic Characterization and Proton-Coupled Electron Transfer Reactivity Studies of High-Valent Iron-Hydroxo Complexes

By

Kritika Keshari

Department of Chemistry

Submitted

In fulfilment of the requirements of the degree of Doctor of Philosophy

to the

Indian Institute of Technology Delhi

New Delhi 110016

July 2024

Dedicated to My Parents

Department of Chemistry
INDIAN INSTITUTE OF TECHNOLOGY DELHI
Hauz Khas, New Delhi-110016, India
Tel.: +91 11 26596499
E-mail: sparia@chemistry.iitd.ac.in

Dr. Sayantan Paria
Associate Professor

CERTIFICATE FROM THE SUPERVISOR

This is to certify that the thesis entitled *"Mimicking Cytochrome P450 Compound II: Spectroscopic Characterization and Proton-Coupled Electron Transfer Reactivity Studies of High-Valent Iron-Hydroxo Complexes*," submitted by Ms. Kritika Keshari to the Indian Institute of Technology Delhi for the award of the degree of Doctor of Philosophy in Chemistry, is a record of bonafide research work carried out by her. Ms. Kritika Keshari worked under my guidance and supervision and has fulfilled the requirements for the submission ofthis thesis, which to my knowledge, has reached the requisite standard.

The results contained in this dissertation have not been submitted in part or full toany other University or Institute for the award of any degree or diploma.

Thesis Supervisor

(Dr. Sayantan Paria)
Associate Professor
Dept. of Chemistry
IIT Delhi

Acknowledgment

This thesis would not have been possible without the guidance and help of several individuals who in one way or another contributed and extended their valuable assistance in the preparation and completion of this study. I feel myself honored to be surrounded by so many helping hands.

It has been a great privilege to spend several years in the Department of Chemistry at the Indian Institute of Technology, Delhi, and its members will always remain dear to me. At first, I would like to express my heartfelt gratitude to my supervisor **Dr. Sayantan Paria** for his continued encouragement and invaluable suggestions. This thesis would not have been possible without his help, support, and patience. He patiently provided the vision, dream, and advice necessary for me to go through the doctoral program to complete my dissertation. I would also like to thank all the members of my SRC committee, **Prof. Ravi Shankar**, **Prof. Anil J.Elias**, and **Prof. Jayanta Bhattacharyya** for their encouragement, insightful comments, and valuable suggestions on me in my progress.

I also gratefully acknowledge all faculty members and staff of the Department of Chemistry, IIT Delhi, for making my research journey jovial and smooth.

My heartiest thanks go to my labmates, **Dr. Moumita, Simarjeet, Aakash, Avijit, Amit, Rajneesh**, **Disha** and **Dr. Geetika Gupta** for giving me company daily in the lab and for their support in all the moments during my research work. Thank you all for listening, helping, and creating a homely environment in the lab.

I am thankful to IIT Delhi for providing me this platform to work on and also for Institute fellowship.

I am particularly thankful to my husband **Prashant** and my sister **Cheshta** for their help, support, and constant inspiration. It is a pleasure to thank my friends at IIT Delhi, including **Parul**, **Pratima**, and **Priyansha**, who were always there whenever I needed help in my journey of Ph.D. I am also greatly indebted to all my teachers in the past.

Most importantly, I would like to thank my parents for providing me continuous moral support and love which motivated me to remain focused on achieving various milestones of my journey.

Finally, I would like to thank the almighty God for blessings and for providing me the strength, courage, and positivity needed to face the challenges laid out before me.

Kritika Keshari

ABSTRACT

The thesis entitled *"**Mimicking Cytochrome P450 Compound II: Spectroscopic Characterization and Proton-Coupled Electron Transfer Reactivity Studies of High-Valent Iron-Hydroxo Complexes**"* deals with the synthesis, characterization, and reactivity study of high-valent iron-hydroxo complexes. The activation of dioxygen at the Fe^{II} center can be facilitated in the presence of electrons and protons, or using sacrificial substrates like a-keto acid. This reaction results in the formation of transient high-valent Fe^{n+}=O species, which serves as a common mechanism for various heme and nonheme Fe enzymes. Such reaction intermediates have been identified in both enzymes and synthetic model complexes. It has been implicated that Fe^{n+}=O (n = 4 or 5) species further abstract a hydrogen atom from the substrate to form a high-valent $Fe^{(n-1)}$–OH complex (and a substrate radical), which performs versatile reactions such as hydroxylation, halogenation, ring closure, desaturation, decarboxylation, etc. Probing such reactions spectroscopically is a challenging task as the formation of Fe–OH type species occurs in the rate-limiting step and the rebound of OH to the substrate radical happens concomitantly. The development of such models is important to provide valuable insights into the structures and function of the heme and non-heme enzymes, and their study could help to deepen our understanding of the reactivity of these types of species. However, the artificial analogue of such species is synthetically very challenging, as the mononuclear Fe^{n+}=O complex has an inherent tendency to form thermodynamically more stable Fe-O-Fe type complexes. Thus, exploring the reactivity of biomimetic Fe(OH) species has attracted considerable attention. The focus has been given to independently synthesizing Fe^{n+}(OH) complexes and studying their reactivity to gain insight into the OH rebound, HAA reaction, and OAT reaction mechanism.

Chapter 1. Introduction

This chapter describes a brief overview of the significance of high-valent iron-hydroxide intermediates and their role in the mechanistic cycle of several heme and non-heme enzymes. The chapter also focuses on the characterization of such intermediates, which were isolated and characterized in the literature. Additionally, the chapter outlines the current synthetic challenges faced by the researchers and the importance of the in-detail characterization and reactivity study of these high-valent iron-hydroxide complexes.

Chapter 2. Characterization and Reactivity Study of Non-Heme High-Valent Iron-Hydroxo Complexes

A terminal $Fe^{III}OH$ complex, $[Fe^{III}(L)(OH)]^{2-}$ (**1**), has been synthesized and structurally characterized (H4L = 1,2-bis(2-hydroxy-2-methylpropanamido)benzene). The oxidation reaction of 1 with one equiv. of tris(4-bromophenyl)ammoniumyl hexachloroantimonate (TBAH) or ceric ammonium nitrate (CAN) in acetonitrile at –45 °C results in the formation of a $Fe^{III}OH$ ligand radical complex, $[Fe^{III}(L•)(OH)]^{-}$ (**2**), a formally Fe^{IV}–OH species, which is hereby characterized by UV-Visible, 1H Nuclear Magnetic Resonance, Electron Paramagnetic Resonance, Mössbauer, and X-ray absorption spectroscopic techniques. The reaction of the formal Fe^{IV}-OH complex with triphenylcarbon radical further gives Ph_3COH and mimics the so-called hydroxide rebound step of Cpd II of cytochrome P450. Further, the reaction of **2** was explored with different 4-substituted-2,6-di-tert-butylphenols. Based on kinetic analysis, a hydrogen atom transfer (HAT) mechanism has been established. A pKa value of 19.3 and a BDFE value of 78.2 Kcal /mol has been estimated for complex **2**.

Chapter 3. A Functional Model of Compound II of Cytochrome P450: Spectroscopic Characterization and Reactivity Studies of a Fe^{IV}-OH Complex

The reaction of a mononuclear $Fe^{III}(OH)$ complex (**1**) with N-tosyliminobenzyliodinane (PhINTs) results in the formation of a $Fe^{IV}(OH)$ species with a coordinated PhINTs trans to the Fe-OH bond (**3**), instead of the formation of high-valent Fe=NTs compound. Species **3** has been characterized by an array of spectroscopic techniques and represents a rare example of a synthetic $Fe^{IV}(OH)$ complex. The reaction of **1** with the one-electron oxidizing agent was reported to form a ligand-oxidized $Fe^{III}(OH)$ complex (**2**). **3** revealed a one-electron reduction potential of -0.22 V vs Fc^{+}/Fc at -15 ºC, which is 150 mV anodically shifted than **2** (Ered = -0.37 V vs. Fc+/Fc at -15 ºC), inferring **3** to be more oxidizing than **2. 3** reacted spontaneously with $(4\text{-OMe-}C_6H_4)_3C•$ to form $(4\text{-OMe-}C_6H_4)_3C(OH)$ through the rebound of the OH group and displayed significantly faster reactivity than **2**. Further, the activation of the C–H hydrocarbon and phenolic O–H bond by **2** and **3** were compared and showed that **3** is a stronger oxidant than **2**. A detailed kinetic study has established the occurrence of CPET/HAT transfer reaction of **3**. Studying one-electron reduction of **2** and **3** using decamethylferrocene (Fc*) revealed a higher ket of **3** than **2**. We suggest the enhanced reactivity of **3** compared to **2** occurred due to the presence of a coordinated ligand trans to the Fe-OH bond in **3**, which

enhances the reactivity through the push effect. The study established that the primary coordination sphere around Fe and the redox state of the metal center is very crucial in controlling the reactivity of high-valent Fe-OH complexes.

Chapter 4. The Effect of Redox-Inactive Metal Ions on the Proton-Coupled Electron Transfer, Hydroxide Rebound, and Oxygen Atom Transfer Reactivity Study of a High-Valent Iron-Hydroxo Complex

A cysteine thiolate ligand coordinated to Fe in Cytochrome P450 Compound II is known to play a key role in controlling the reactivity of the intermediate. In this chapter, we describe the reaction of the Fe^{IV}-OH complex (**3**) with different redox active metal ions, which resulted in the formation of Mn+ ligated adducts (**3**-M^{n+}; M^{n+} = Ca^{2+}, Ba^{2+}, Sr^{2+}, Y^{3+}, and Sc^{3+}), were thoroughly characterized by different spectroscopic techniques, including X-ray absorption spectroscopy (XAS) studies. Spectroscopic evidence suggests the ligation of M^{n+} to the alkoxide arms of the ligand rather than the hydroxide ion of **3**. The coordination of the M^{n+} ions to **3** caused an anodic shift of the one-electron reduction potential of the Fe^{IV}/Fe^{III} redox couple and a redshift of the absorbance maxima in the UV-vis spectra. The reactivity studies of the **3**-M^{n+} species were explored towards 4-X-2,6-di-tert-butyl phenol substrates, which revealed a decrease of the second-order rate constant values with increasing the Lewis acidity of the M^{n+} ions. Kinetic studies established the involvement of a hydrogen atom transfer (HAT) pathway in the phenol oxidation reactions. This reactivity study suggests that the pKa of the OH group of **3** plays a vital role in the activation of the O–H bond of phenol substrates by **3**-M^{n+} species: reactivity increases with increasing the pKa of the OH group of **3**-M^{n+}. Further, the reaction of **3**-M^{n+} complexes was conducted with Ar_3P substrates, which resulted in the formation of $Ar_3P{=}O$ as the reaction products. Detailed kinetic studies revealed an increase in reaction rate with increasing the Lewis acidity of the M^{n+} species towards oxygen atom transfer (OAT) reactions, which is just opposite to the HAT reactions observed for the 3-M^{n+} species with phenolic substrates. Further, **3**-M^{n+} species were found to react spontaneously with the hydroxide rebound reactions when reacted with $(4\text{-OMe-}C_6H_4)_3C\bullet$ substrate. The study, for the first time, describes the effect of redox-inactive metal ions on the reactivity of a high-valent iron-hydroxo complex.

Chapter 5. Spectroscopic Characterization and Reactivity Study of a High-Valent Iron-Methoxide Complex

A terminal Fe^{III}-OMe complex of a tetra anionic N2O2 donor ligand (L), $[Fe^{III}(L)(OMe)]^{2-}$ (**4**),

has been synthesized and structurally characterized (H4L = 1,2-bis(2-hydroxy-2-methylpropanamido)benzene). The Fe–O(CH_3) distance found in **4** is shorter than the Fe–O(H) bond observed in its Fe^{III}-OH analog. The reaction of **4** with N-tosyliminobenzyliodinane (PhINTs) results in the formation of a Fe^{IV}(OMe) species with a coordinated PhINTs trans to the Fe-OMe bond (**5**). **5** has been characterized by an array of spectroscopic techniques and represents the first example of a synthetic Fe^{IV}(OMe) complex. The ^{57}Fe Mossbauer spectrum of **5** in frozen acetonitrile revealed an isomer shift of -0.11 mm/s, which is typical for a Fe^{IV} complex. Additionally, PCET reactivity of **5** has been explored towards the activation of phenolic O–H and hydrocarbon C–H bond, and its reactivity has been compared with its Fe^{IV}-OH analog.

अमूर्त

थीसिस जिसका शीर्षक है "मिमिकिंग साइटोक्रोम पी450 कंपाउंड II: स्पेक्ट्रोस्कोपिक कैरेक्टराइजेशन एंड प्रोटॉन-कपल्ड इलेक्ट्रॉन ट्रांसफर रिएक्टिविटी स्टडीज ऑफ हाई-वैलेंट आयरन-हाइड्रॉक्सो कॉम्प्लेक्स" उच्च-वैलेंट आयरन-हाइड्रॉक्सो कॉम्प्लेक्स के संश्लेषण, लक्षण वर्णन और प्रतिक्रियाशीलता अध्ययन से संबंधित है। Fe^{II} केंद्र पर डाइऑक्सीजन के सक्रियण को इलेक्ट्रॉनों और प्रोटॉन की उपस्थिति में, या ए-कीटो एसिड जैसे बलि सब्सट्रेट का उपयोग करके सुविधाजनक बनाया जा सकता है। इस प्रतिक्रिया के परिणामस्वरूप क्षणिक उच्च-वैलेंट Fe^{n+} =O प्रजाति का निर्माण होता है, जो विभिन्न हीम और नॉनहेम Fe एंजाइमों के लिए एक सामान्य तंत्र के रूप में कार्य करता है। ऐसे प्रतिक्रिया मध्यवर्ती एंजाइमों और सिंथेटिक मॉडल परिसरों दोनों में पहचाने गए हैं। यह अनुमान लगाया गया है कि Fe^{n+} =O (n = 4 या 5) प्रजातियां सब्सट्रेट से एक हाइड्रोजन परमाणु को अलग करके एक उच्च-वैलेंट $Fe^{(n-1)}$–OH कॉम्प्लेक्स (और एक सब्सट्रेट रेडिकल) बनाती हैं, जो बहुमुखी प्रतिक्रियाएं करता है। जैसे कि हाइड्रॉक्सिलेशन, हैलोजनेशन, रिंग क्लोजर, डीसैचुरेशन, डीकार्बाक्सिलेशन, आदि। ऐसी प्रतिक्रियाओं की स्पेक्ट्रोस्कोपी से जांच करना एक चुनौतीपूर्ण कार्य है क्योंकि Fe-OH प्रकार की प्रजातियों का निर्माण दर-सीमित चरण में होता है और सब्सट्रेट रेडिकल में OH का रिबाउंड सहवर्ती रूप से होता है। . ऐसे मॉडलों का विकास हीम और गैर-हीम एंजाइमों की संरचनाओं और कार्यों में मूल्यवान अंतर्दृष्टि प्रदान करने के लिए महत्वपूर्ण है, और उनका अध्ययन इस प्रकार की प्रजातियों की प्रतिक्रियाशीलता के बारे में हमारी समझ को गहरा करने में मदद कर सकता है। हालाँकि, ऐसी प्रजातियों का कृत्रिम एनालॉग कृत्रिम रूप से बहुत चुनौतीपूर्ण है, क्योंकि मोनोन्यूक्लियर फेन = ओ कॉम्प्लेक्स में थर्मोडायनामिक रूप से अधिक स्थिर Fe-O-Fe प्रकार के कॉम्प्लेक्स बनाने की अंतर्निहित प्रवृत्ति होती है। इस प्रकार, बायोमिमेटिक Fe(OH) प्रजातियों की प्रतिक्रियाशीलता की खोज ने काफी ध्यान आकर्षित किया है। ओएच रिबाउंड, एचएए प्रतिक्रिया और ओएटी प्रतिक्रिया तंत्र में अंतर्दृष्टि प्राप्त करने के लिए फेन (ओएच) परिसरों को स्वतंत्र रूप से संश्लेषित करने और उनकी प्रतिक्रियाशीलता का अध्ययन करने पर ध्यान केंद्रित किया गया है।

अध्याय 1 परिचय

यह अध्याय उच्च-वैलेंट आयरन-हाइड्रॉक्साइड मध्यवर्ती के महत्व और कई हीम और गैर-हीम एंजाइमों के यांत्रिक चक्र में उनकी भूमिका का एक संक्षिप्त अवलोकन बताता है। यह अध्याय ऐसे मध्यस्थों के चरित्र-चित्रण पर भी ध्यान केंद्रित करता है, जिन्हें साहित्य में अलग-थलग और चित्रित किया गया था। इसके अतिरिक्त, अध्याय शोधकर्ताओं के सामने आने वाली वर्तमान सिंथेटिक चुनौतियों और इन उच्च-

वैलेंट आयरन-हाइड्रॉक्साइड परिसरों के विस्तृत लक्षण वर्णन और प्रतिक्रियाशीलता अध्ययन के महत्व को रेखांकित करता है।

अध्याय 2. गैर-हीम उच्च-वैलेंट आयरन-हाइड्रोक्सो कॉम्प्लेक्स की विशेषता और प्रतिक्रियाशीलता अध्ययन

एक टर्मिनल $Fe^{III}OH$ कॉम्प्लेक्स, $[Fe^{III}(L)(OH)]^{2-}$ (1), को संश्लेषित और संरचनात्मक रूप से चित्रित किया गया है (H4L = 1,2-bis(2-हाइड्रॉक्सी-2-मिथाइलप्रोपेनामिडो)बेंजीन)। एक इक्विव के साथ 1 की ऑक्सीकरण प्रतिक्रिया। -45 डिग्री सेल्सियस पर एसीटोनिट्राइल में ट्राइस (4-ब्रोमोफिनाइल) अमोनियमाइल हेक्साक्लोरोएंटीमोनेट (टीबीएएच) या सेरिक अमोनियम नाइट्रेट (सीएएन) के परिणामस्वरूप FeIIIOH लिगैंड रेडिकल कॉम्प्लेक्स, $[Fe^{III}(L•)(OH)]^{-}$ (2) बनता है।), एक औपचारिक रूप से Fe^{IV}-OH प्रजाति, जिसे यूवी-विज़िबल, 1H परमाणु चुंबकीय अनुनाद, इलेक्ट्रॉन पैरामैग्नेटिक अनुनाद, मोसबाउर और एक्स-रे अवशोषण स्पेक्ट्रोस्कोपिक तकनीकों द्वारा चित्रित किया गया है। ट्राइफेनिलकार्बन रेडिकल के साथ औपचारिक Fe^{IV}-OH कॉम्प्लेक्स की प्रतिक्रिया आगे Ph_3COH देती है और साइटोक्रोम P450 के Cpd II के तथाकथित हाइड्रॉक्साइड रिबाउंड चरण की नकल करती है। इसके अलावा, अलग-अलग 4-प्रतिस्थापित-2,6-डी-टर्ट-ब्यूटाइलफेनोल्स के साथ 2 की प्रतिक्रिया का पता लगाया गया। गतिज विश्लेषण के आधार पर, एक हाइड्रोजन परमाणु स्थानांतरण (एचएटी) तंत्र स्थापित किया गया है। कॉम्प्लेक्स 2 के लिए pKa मान 19.3 और BDFE मान 78.2 Kcal/mol अनुमानित किया गया है।

अध्याय 3. साइटोक्रोम P450 के यौगिक II का एक कार्यात्मक मॉडल: FeIV-OH कॉम्प्लेक्स का स्पेक्ट्रोस्कोपिक लक्षण वर्णन और प्रतिक्रियाशीलता अध्ययन

मोनोन्यूक्लियर $Fe_{III}(OH)$ कॉम्प्लेक्स (1) की N-tosyliminobenzyliodinene (PhINTs) के साथ प्रतिक्रिया के परिणामस्वरूप $Fe_{IV}(OH)$ प्रजाति का निर्माण होता है, जिसके गठन के बजाय समन्वित PhINTs Fe-OH बॉन्ड (3) में स्थानांतरित हो जाते हैं। उच्च-संयोजक Fe=NTs यौगिक का। प्रजाति 3 को स्पेक्ट्रोस्कोपिक तकनीकों की एक श्रृंखला द्वारा चित्रित किया गया है और यह सिंथेटिक Fe_{IV} (OH) कॉम्प्लेक्स का एक दुर्लभ उदाहरण प्रस्तुत करता है। एक-इलेक्ट्रॉन ऑक्सीकरण एजेंट के साथ 1 की प्रतिक्रिया से एक लिगैंड-ऑक्सीकृत $Fe_{III}(OH)$ कॉम्प्लेक्स (2) बनने की सूचना मिली थी। 3 ने -15 °C पर -0.22 V बनाम Fc/Fc की एक-इलेक्ट्रॉन कटौती क्षमता का खुलासा किया, जो कि 2 की तुलना में 150 mV एनोडिक रूप से स्थानांतरित है (Ered = -0.37 V बनाम Fc /Fc -15 °C पर), जिससे अनुमान

लगाया गया कि 3 होगा 2 से अधिक ऑक्सीकरण। 3 ने (4-OMe-C_6H_4)$_3$C• के साथ अनायास प्रतिक्रिया करके OH समूह के पलटाव के माध्यम से (4-OMe-C_6H_4)$_3$C(OH) बनाया और 2 की तुलना में काफी तेज प्रतिक्रियाशीलता प्रदर्शित की। इसके अलावा, सक्रियण सी–एच हाइड्रोकार्बन और फेनोलिक ओ–एच बांड की 2 और 3 से तुलना की गई और पता चला कि 3, 2 की तुलना में अधिक मजबूत ऑक्सीडेंट है। एक विस्तृत गतिज अध्ययन ने 3 की सीपीईटी/एचएटी स्थानांतरण प्रतिक्रिया की घटना स्थापित की है। एक-इलेक्ट्रॉन का अध्ययन डिकैमेथिलफेरोसीन (एफसी*) का उपयोग करके 2 और 3 की कमी से 2 की तुलना में 3 की उच्च केट का पता चला। हमारा सुझाव है कि 2 की तुलना में 3 की बढ़ी हुई प्रतिक्रियाशीलता 3 में Fe-OH बांड के समन्वित लिगैंड ट्रांस की उपस्थिति के कारण हुई, जो पुश प्रभाव के माध्यम से प्रतिक्रियाशीलता को बढ़ाता है। अध्ययन ने स्थापित किया कि Fe के चारों ओर प्राथमिक समन्वय क्षेत्र और धातु केंद्र की रेडॉक्स स्थिति उच्च-वैलेंट Fe-OH परिसरों की प्रतिक्रियाशीलता को नियंत्रित करने में बहुत महत्वपूर्ण है।

अध्याय 4. प्रोटॉन-युग्मित इलेक्ट्रॉन स्थानांतरण, हाइड्रॉक्साइड रिबाउंड और ऑक्सीजन परमाणु स्थानांतरण प्रतिक्रियाशीलता पर रेडॉक्स-निष्क्रिय धातु आयनों का प्रभाव एक उच्च-वैलेंट आयरन-हाइड्रॉक्सो कॉम्प्लेक्स का अध्ययन

साइटोक्रोम P450 कंपाउंड II में Fe से समन्वित सिस्टीन थिओलेट लिगैंड को मध्यवर्ती की प्रतिक्रियाशीलता को नियंत्रित करने में महत्वपूर्ण भूमिका निभाने के लिए जाना जाता है। इस अध्याय में, हम विभिन्न रेडॉक्स सक्रिय धातु आयनों के साथ Fe^{IV}-OH कॉम्प्लेक्स (3) की प्रतिक्रिया का वर्णन करते हैं, जिसके परिणामस्वरूप Mn लिगेटेड एडक्ट्स (3-M^{n+}; M^{n+} = Ca^{2+}, Ba^{2+}, Sr^{2+}, Y^{3+}, और Sc^{3+}) का निर्माण हुआ।), एक्स-रे अवशोषण स्पेक्ट्रोस्कोपी (एक्सएएस) अध्ययन सहित विभिन्न स्पेक्ट्रोस्कोपिक तकनीकों द्वारा पूरी तरह से चित्रित किया गया था। स्पेक्ट्रोस्कोपिक साक्ष्य 3 के हाइड्रॉक्साइड आयन के बजाय लिगैंड की एल्कोऑक्साइड भुजाओं के लिए एमएन के बंधाव का सुझाव देते हैं। एमएन आयनों के 3 के समन्वय के कारण FeIV/FeII रेडॉक्स जोड़े की एक-इलेक्ट्रॉन कटौती क्षमता में एनोडिक बदलाव हुआ और ए यूवी-विज़ स्पेक्ट्रा में अवशोषण मैक्सिमा का रेडशिफ्ट। 3-एमएन प्रजातियों की प्रतिक्रियाशीलता अध्ययन में 4-एक्स-2,6-डी-टर्ट-ब्यूटाइल फिनोल सब्सट्रेट्स की खोज की गई, जिसमें एमएन आयनों की लुईस अम्लता में वृद्धि के साथ दूसरे क्रम की दर स्थिर मूल्यों में कमी का पता चला। काइनेटिक अध्ययनों ने फिनोल ऑक्सीकरण प्रतिक्रियाओं में हाइड्रोजन परमाणु स्थानांतरण (एचएटी) मार्ग की भागीदारी की स्थापना की। इस प्रतिक्रियाशीलता अध्ययन से पता चलता है कि 3 के OH समूह का pKa 3-Mn प्रजातियों द्वारा फिनोल सब्सट्रेट के O–H बंधन को सक्रिय करने में महत्वपूर्ण भूमिका

निभाता है: 3-M^{n+} के OH समूह के pKa को बढ़ाने के साथ प्रतिक्रियाशीलता बढ़ जाती है। इसके अलावा, 3-Mn कॉम्प्लेक्स की प्रतिक्रिया Ar_3P सबस्ट्रेट्स के साथ की गई, जिसके परिणामस्वरूप प्रतिक्रिया उत्पादों के रूप में Ar3P=O का निर्माण हुआ। विस्तृत गतिज अध्ययनों से ऑक्सीजन परमाणु स्थानांतरण (ओएटी) प्रतिक्रियाओं के प्रति एमएन प्रजातियों की लुईस अम्लता में वृद्धि के साथ प्रतिक्रिया दर में वृद्धि का पता चला है, जो कि फेनोलिक सब्सट्रेट्स के साथ 3-एमएन प्रजातियों के लिए देखी गई एचएटी प्रतिक्रियाओं के ठीक विपरीत है। इसके अलावा, 3-एमएन प्रजातियां (4-ओएमई-सी6एच4)3सी• सब्सट्रेट के साथ प्रतिक्रिया करने पर हाइड्रॉक्साइड रिबाउंड प्रतिक्रियाओं के साथ स्वचालित रूप से प्रतिक्रिया करती पाई गईं। अध्ययन, पहली बार, उच्च-वैलेंट आयरन-हाइड्रॉक्सो कॉम्प्लेक्स की प्रतिक्रियाशीलता पर रेडॉक्स-निष्क्रिय धातु आयनों के प्रभाव का वर्णन करता है।

अध्याय 5. उच्च-वैलेंट आयरन-मेथॉक्साइड कॉम्प्लेक्स का स्पेक्ट्रोस्कोपिक लक्षण वर्णन और प्रतिक्रियाशीलता अध्ययन

टेट्रा एनियोनिक N2O2 डोनर लिगैंड (L), $[Fe^{III}(L)(OMe)]^{2-}$ (4) के एक टर्मिनल Fe^{III}-OMe कॉम्प्लेक्स को संश्लेषित और संरचनात्मक रूप से चित्रित किया गया है (H4L = 1,2-bis(2-हाइड्रॉक्सी) -2-मिथाइलप्रोपेनामिडो)बेंजीन)। 4 में पाई गई Fe–O(CH_3) दूरी इसके Fe^{III}-OH एनालॉग में देखे गए Fe–O(H) बॉन्ड से कम है। N-tosyliminobenzyliodinene (PhINTs) के साथ 4 की प्रतिक्रिया के परिणामस्वरूप Fe-OMe बॉन्ड (5) में समन्वित PhINTs ट्रांस के साथ Fe^{IV} (OMe) प्रजाति का निर्माण होता है। 5 को स्पेक्ट्रोस्कोपिक तकनीकों की एक श्रृंखला द्वारा चित्रित किया गया है और यह सिंथेटिक Fe^{IV} (OMe) कॉम्प्लेक्स के पहले उदाहरण का प्रतिनिधित्व करता है। जमे हुए एसिटोनिट्राइल में 5 के ^{57}Fe मॉसबाउर स्पेक्ट्रम ने -0.11 मिमी/सेकेंड की एक आइसोमर शिफ्ट का खुलासा किया, जो कि FeIV कॉम्प्लेक्स के लिए विशिष्ट है। इसके अतिरिक्त, 5 की पीसीईटी प्रतिक्रियाशीलता को फेनोलिक ओ–एच और हाइड्रोकार्बन सी–एच बांड के सक्रियण के लिए खोजा गया है, और इसकी प्रतिक्रियाशीलता की तुलना इसके FeIV-OH एनालॉग से की गई है।

Contents

Chapter 1

General Introduction 1-31

Dioxygen Activation by Metalloenzymes	3
α-Ketogluterate Dependent Hydroxylases and Halogenases	3
Heme Proteins	5
Structure and Mechanism of Cytochrome P450	5
Synthetic Fe^{III}(OH) Complexes	7
Synthetic Fe^{IV}(OH) Complexes	22
References	26

Chapter 2

Characterization and Reactivity Study of Non-Heme High-Valent Iron-Hydroxo Complexes 33-61

Abstract	35
Introduction	36
Results and Discussions	37
Synthesis and Characterization	37
Conclusion	45
Experimental section	46
Materials	46
Synthesis	46
Product Analysis	47
NMR Spectroscopy	47
Evans Method.	48
Electrochemistry	49
EPR Spectroscopy	49
UV-Vis Spectroscopy	49
X Ray structure determination.	50
X-ray Absorption Spectroscopy	50
Complex's [1] DFT Calculations	54
References	56

Chapter 3

A Functional Model of Compound II of Cytochrome P450: Spectroscopic Characterization and Reactivity Studies of a Fe^{IV}-OH Complex 63-95

Abstract	65
Introduction	65

Results and Discussions	68
Hydroxide rebound study	72
The one-electron reduction reaction	73
Reactivity Studies with para-substituted 2,6-di-tert-butylphenols	73
Reactivity Studies with Hydrocarbons	77
Reactivity Studies with Triarylphosphine Derivatives	78
Conclusion	80
Experimental Section	81
Materials	81
Product Analysis.	81
BNA^+ Quantification	81
Reaction of 3 with 4-X-Triarylphosphine	81
Reaction of 3 with 4-X-2,6-DTBP	82
Reaction of 3 with 9,10-DHA	82
Reaction of 3 with (p-OMe-C6H4)3C•	82
Evans Method	82
Kinetic Studies	83
X-ray Absorption Near Edge (XANES) and Extended X-ray Absorption Fine Structure (EXAFS) Measurements	83
DFT Calculations	85
References	87

Chapter 4

The Effect of Redox-Inactive Metal Ions on the Proton-Coupled Electron Transfer, Hydroxide Rebound, and Oxygen Atom Transfer Reactivity Study of a High-Valent Iron-Hydroxo Complex 97-115

Abstract	99
Introduction	100
Results and Discussions	102
Synthesis and Characterization	102
Reactivity Studies	105
Reactivity Studies of 3-M^{n+} with 4-X-DTBP substrates	105
Reactivity Study of 3-M^{n+} towards OAT	108
Hydroxide rebound study	109
Conclusion	110
Experimental Section	111
Materials	111
Product Analysis	111
Reaction of 3-M^{n+} with 4-X-Triarylphosphine	111
Reaction of 3-Mn+ with 4-X-2,6-DTBP	111
Reaction of 3 with (p-OMe-C6H4)3C•	111

Kinetic Studies	112
References	113

Chapter 5

Spectroscopic Characterization and Reactivity Study of a High-Valent Iron-Methoxide Complex 117-133

Abstract	119
Introduction	120
Results and Discussions	122
Conclusion	129
Experimental Section	129
Materials	129
Synthesis	129
Product Analysis	130
Reaction of 5 with 4-X-2,6-DTBP	130
EPR Spectroscopy	130
UV-Vis Spectroscopy	131
X Ray structure determination	131
References	132

Appendices 135-217

Chapter 2	135
Chapter 3	157
Chapter 4	191
Chapter 5	209

List of publications 219

Abbreviations

Technical terms

CT:	charge transfer
deg.:	degree (^{0})
e^-:	electron
E:	total energy
J:	coupling constant
m/z:	mass per charge
$[M]^+$:	molecular ion peak
Q:	charge
RT:	Room temperature (293K)
S:	Electron spin
T:	tesla
TON:	Turnover number
TOF:	Turnover frequency
V:	voltage

Techniques

CV:	cyclic voltammetry
DFT:	density functional theory
EPR:	electron paramagnetic resonance
ESI:	electrospray ionisation
EXAFS:	extended x-ray absorption fine structure
GC:	gas chromatography
IR:	infrared spectroscopy
MS:	mass spectroscopy
NMR:	nuclear magnetic resonance
PPMS:	physical property measurement
UV-Vis:	ultraviolet-visible spectroscopy
XANES:	x-ray absorption near edge structure
XPS:	x-ray photoelectron spectroscopy
XRD:	x-ray diffraction

Units

A:	ampere
A^0:	angstrom (10^{-10}m)
C	coulomb
cal	calorie
^{0}C:	degree celsius
cm.:	centimetre
eV:	electron volt
F:	faraday
G:	gauss
h:	hour

K	Kelvin
Kcal:	kilocalorie
µA:	micro ampere
m:	meter
M:	molar
mA:	milliampere
min.:	minute
mm:	millimeter
mT:	millitesla
mV	millivolt
nm:	nanometer (10^{-9} m)
s:	second
T	tesla
V	volts
μ_B:	Bohr magneton

Latin expressions

et al:	and coworker
e.g.:	for example
i.e.:	namely
tert-:	tertiary
vs:	versus, against

Symbols

λ:	Wavelength (nm)
E:	electrode potential
Ɛ:	extinction coefficient ($M^{-1}cm^{-1}$)
i:	current
Δ*G*:	Gibbs free energy
ΔH‡:	activation enthalpy
k:	rate constant
ΔS‡:	activation entropy
T:	temperature
µeff:	magnetic moment
η:	overpotential
ν:	scan rate

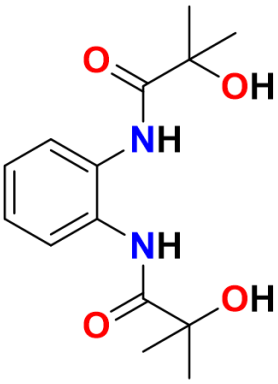
Solvents and reagents

^{n}BuLi:	n-butyllithium
CH_2Cl_2:	dichloromethane
Et_2O:	diethylether
Et_3N:	triethylamine
HCl:	Hydrogen chloride
KBr:	Potassium bromide
MeCN:	acetonitrile

MeOH:	methanol
NMe_4OH:	tetramethylammonium hydroxide
THF:	tetrahydrofuran
TEMPOH:	1-hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-piperidine
BNAH:	1-benzyl-1,4-dihydronicotinamide
4-OMe-2,6-DTBP:	4-methoxy-2,6-ditertbutylphenol
2,6-DTBP:	2,6-ditertbutylphenol
o-PDA:	*ortho*-phenylenediamine
$SOCl_2$:	thionyl chloride

Ligands and Complexes Used

Ligand



L

Complexes

$[Fe^{III}(L)(OH)]^{2-}$ **(1)**

$[Fe^{III}(L\bullet)(OH)]^{-}$ **(2)**

$[Fe^{IV}(L)(OH)]^{-}$ **(3)**

$[Fe^{III}(L)(OMe)]^{2-}$ (**4**)

$[Fe^{IV}(L)(OMe)]^{-}$ (**5**)