

# Radikale und Übergangsmetallkatalyse – eine Allianz par excellence zur Steigerung von Reaktivität und Selektivität in der organischen Chemie\*\*

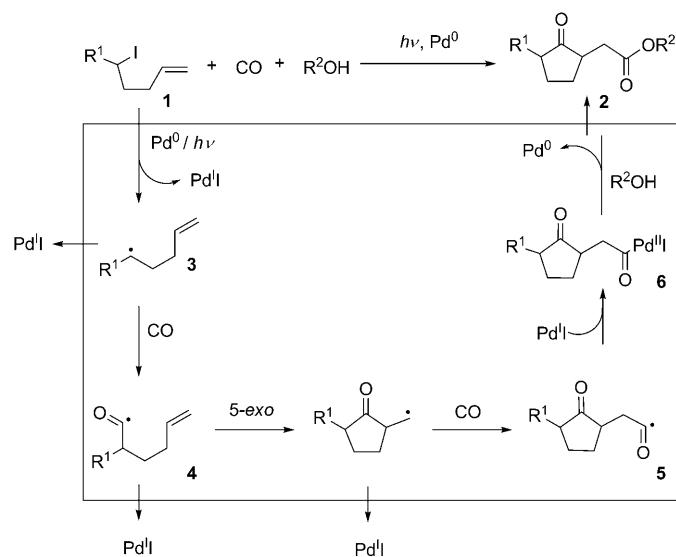
Leigh Ford und Ullrich Jahn\*

Eliminierungen · Homogene Katalyse ·  
Kreuzkupplungen · Radikale · Wasserstofftransfer

Noch 1997 titelte Zard eine Übersicht: „Riding the tiger: Using degeneracy to tame wild radical reactions“.<sup>[1]</sup> Die Wahrnehmung von Radikalreaktionen als wilde, schwer zu kontrollierende Prozesse kann natürlich auf die kurze Lebensdauer von Radikalen und die über einen großen Bereich variierende Kinetik der einzelnen Schritte zurückgeführt werden. Dank der bahnbrechenden Arbeiten von Ingold, Beckwith, Fischer und Newcomb ist die Kinetik von Radikalreaktionen nun in Grundzügen bekannt,<sup>[2,3]</sup> und die Radikalchemie bietet heute aufgrund ihrer hohen Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen und der milden Reaktionsbedingungen eine attraktive Alternative zu polaren Prozessen.<sup>[4]</sup> Ein weiterer Vorteil der Anwendung freier Radikale ist ihre zentrale Stellung unter den reaktiven Intermediaten, da sie leicht zu Carbanionen reduziert oder zu Carbokationen oxidiert werden können. Ein kritischer Punkt ist jedoch, dass Radikalreaktionen Kettenüberträger, Oxidations- oder Reduktionsmittel in stöchiometrischen Mengen benötigen.

Einen ausgezeichneten komplementären Lösungsansatz für Syntheseprobleme bietet die Übergangsmetallkatalyse.<sup>[5]</sup> Die grundlegenden Reaktivitätsmuster sind heute gut bekannt, sodass die gewünschte Reaktivität durch die geeignete Wahl von Substraten, Metallen und Liganden genau eingestellt werden kann. Kreuzkupplungen erfreuen sich dabei besonderer Popularität, obwohl die zum Erreichen des Syntheseziels notwendigen Optimierungen sehr aufwendig sein können. Ein Hauptnachteil vieler Kupplungsreaktionen ist, dass sie vergleichsweise langsam ablaufen und damit recht drastische Bedingungen erfordern.

In letzter Zeit hat sich die Verknüpfung der Vorteile von Übergangsmetallkatalyse und Radikalchemie in der organischen Chemie als eine Strategie herausgestellt, die sehr



**Schema 1.** Photolytische Pd-katalysierte Kaskade aus Radikalcarbonylierung, Cyclisierung und Carbonylierung. Die Pfeile zu außen stehendem „PdI/I“ deuten reversible Kupplungsmöglichkeiten an, die die Lebenszeit der Radikale modulieren.

nützlich zur Entwicklung neuer effizienter Methoden sein sollte.

Obwohl das Auftreten von Radikalen in verschiedenen übergangsmetallkatalysierten Prozessen wie palladiumkatalysierten Reaktionen,<sup>[6]</sup> Kharasch-Reaktionen<sup>[7]</sup> oder nickelkatalysierten Kreuzkupplungen<sup>[8]</sup> früh erkannt wurde, erschien eine erste Studie von Ryu und Mitarbeitern zur Verknüpfung von Radikalreaktionen und Übergangsmetallkatalyse erst 2002 (Schema 1).<sup>[9]</sup> Sie berichteten über eine photolytische palladiumkatalysierte Reaktionskaskade, die die Synthese von vielfältig substituierten Cyclopentanonen 2 aus Homoallyliodiden 1 in guten Ausbeuten ermöglichte. Der vorgeschlagene Mechanismus umfasst die Bildung eines Homoallylradikals 3 und einer PdI-Spezies bei Belichtung des Homoallyliodids in Gegenwart des Pd<sup>0</sup>-Katalysators. Dieses Radikal 3 geht eine Addition an Kohlenmonoxid unter Bildung des Acylradikals 4 ein. Eine 5-exo-Cyclisierung und nochmalige Carbonylierung führen zum Radikal 5, das nun

[\*] Dr. L. Ford, Priv.-Doz. Dr. U. Jahn

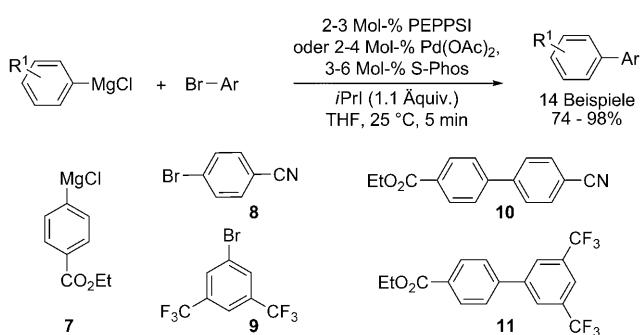
Institut für Organische Chemie und Biochemie der  
Akademie der Wissenschaften der Tschechischen Republik  
Flemingovo náměstí 2, 16610 Prag 6 (Tschechische Republik)  
Fax: (+420) 220-183-578  
E-Mail: jahn@uochb.cas.cz  
Homepage: <http://www.uochb.cz/web/structure/616.html>

[\*\*] Wir danken dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Akademie der Wissenschaften der Tschechischen Republik für die großzügige Finanzierung.

mit der  $\text{Pd}^{\text{I}}$ -Spezies zum Acylpalladium-Intermediat **6** kuppeln kann. Durch Substitution mit einem Nucleophil wird daraus das Produkt freigesetzt und der Katalysator zurückgebildet.

$\text{Pd}^{\text{I}}$ -Komplexe, obwohl gegenwärtig nicht sehr geläufig, sind isolierbare dimere Spezies, die in Buchwald-Hartwig-Aminierungen<sup>[10]</sup> und Enolat-Arylierungen Anwendung gefunden haben;<sup>[11]</sup> ihre Rolle darin ist jedoch sehr wahrscheinlich die von Prækatalysatoren. Hor und Mitarbeiter fassten den Nutzen von  $\text{Pd}^{\text{I}}$ -Katalysatoren in Suzuki-Miyaura-Kupplungen zusammen und merkten eine potenzielle  $\text{Pd}^{\text{I}}/\text{Pd}^{\text{III}}$ -Katalyse und somit einen Radikal-Reaktionsweg darin an.<sup>[12]</sup>

Manolikakes und Knochel lieferten jetzt erste fundierte Hinweise auf einen  $\text{Pd}^{\text{I}}/\text{Pd}^{\text{III}}$ -Katalysezyklus unter Beteiligung einer Radikalkettenreaktion in einer Kumada-Kreuzkupplung von Aryl-Grignard-Reagentien mit Arylbromiden (Schema 2).<sup>[13]</sup> Die Kupplung war typisch langsam, wenn das



Schema 2. Anwendungsbreite der radikalkatalysierten Kumada-Kupplung.

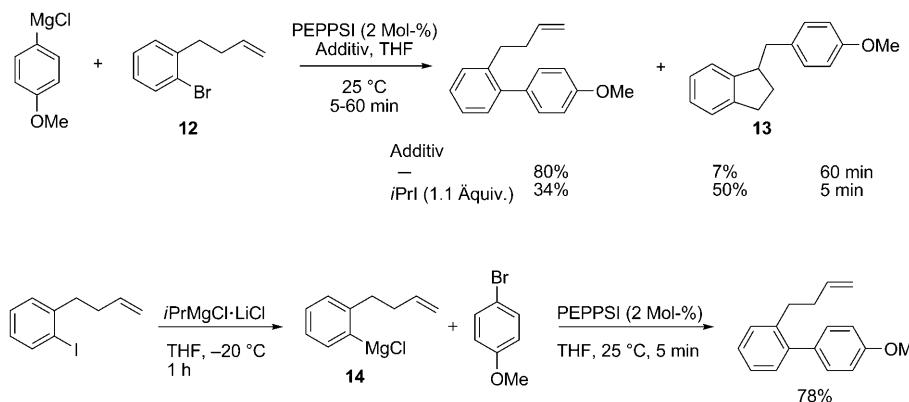
Grignard-Reagens klassisch durch oxidative Addition an Magnesium gebildet wurde. Sie läuft jedoch in nur einigen Minuten bei Raumtemperatur ab, wenn das Aryl-Grignard-Reagens durch einen Iod-Magnesium-Austausch des Aryliodids mit dem  $i\text{PrMgCl}/\text{LiCl}$ -Komplex erzeugt und zu einem Gemisch aus dem Arylbromid, katalytischen Mengen  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  und S-Phos (=2-Dicyclohexylphosphanyl-2',6'-dimethoxybiphenyl) oder PEPPSI ([1,3-Bis(2,6-diisopropyl-

phenyl)imidazol-2-yliden](3-chlorpyridyl)palladiumdichlorid) gegeben wird. Diese Beschleunigung kann auf das während der Bildung des Grignard-Reagens ebenfalls erzeugte Isopropylidod zurückgeführt werden. Die Zugabe anderer Alkyliodide hatte den gleichen Effekt. Durch Anwendung dieser Bedingungen konnte eine große Vielfalt von funktionalisierten Aryl- und Heteroaryl-Grignard-Reagentien und Arylbromiden in exzellenten Ausbeuten in nur fünf Minuten miteinander gekuppelt werden. Sogar das hoch empfindliche, estersubstituierte Organomagnesium-Intermediat **7** konnte so mit den Brombenzolen **8** und **9** in 82 bzw. 84 % Ausbeute zu den Biphenylen **10** bzw. **11** umgesetzt werden.

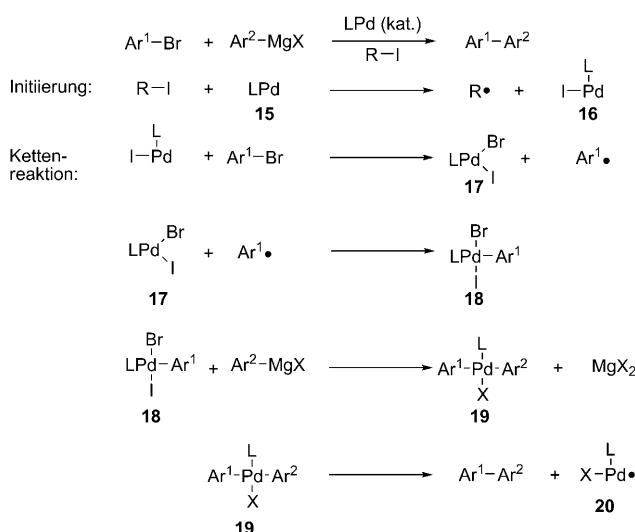
Bedeutsamerweise wurde bei der Kupplung mit dem Arylbromid **12** das cyclisierte Produkt **13** isoliert, während aus der Reaktion des *ortho*-Alkenylphenyl-Grignard-Reagens **14** überhaupt kein cyclisches Produkt erhalten wurde (Schema 3).

Basierend auf diesen Beobachtungen wurde ein Radikal-Katalyse-Mechanismus unter Beteiligung eines  $\text{Pd}^{\text{I}}/\text{Pd}^{\text{III}}$ -Katalysatorsystems vorgeschlagen (Schema 4). Der Initiierungsschritt besteht in der Reaktion des  $\text{Pd}^0$ -Katalysators **15** mit dem Alkyliodid ( $\text{R}-\text{I}$ ) zum Alkyradikal ( $\text{R}^{\cdot}$ ) und der  $\text{Pd}^{\text{I}}$ -Spezies **16**, die Brom aus dem Arylbromid ( $\text{Ar}^{\text{I}}-\text{Br}$ ) abstrahiert und so das Arylradikal ( $\text{Ar}^{\cdot}$ ) freisetzt, das durch das Palladium(II)-halogenid **17** zum  $\text{Pd}^{\text{III}}$ -Komplex **18** abgefangen wird. Dieser geht daraufhin eine Transmetallierung mit dem Aryl-Grignard-Reagens ( $\text{Ar}^{\text{I}}-\text{MgX}$ ) zum Diarylpalladium(III)-halogenid **19** ein. Eine reduktive Eliminierung aus **19** setzt das Kreuzkupplungsprodukt ( $\text{Ar}^{\text{I}}-\text{Ar}^{\text{I}}$ ) frei und regeneriert den LPd<sup>I</sup>X-Radikal-Kettenträger **20**.

Der Effekt der Radikal-Katalyse in der Kumada-Reaktion ist unter mehreren Gesichtspunkten sehr nützlich. Die langsame Übergangsmetallkatalysierte Reaktion wird drastisch beschleunigt und kann daher unter extrem milden Bedingungen ausgeführt werden, was die Verträglichkeit mit empfindlichen funktionellen Gruppen deutlich erhöht. Dadurch wird auch die Notwendigkeit zu weiteren Transmetallierungen, beispielsweise zu Arylzink- oder Bor-Intermediaten, aufgehoben, was die Atomökonomie der Kupplungen stark verbessert. Andererseits vermittelt Palladium (in seinen verschiedenen Oxidationsstufen) die Radikalkettenreaktion der hochreaktiven Arylradikale sehr effizient und liefert so hohe Ausbeuten der Kreuzkupplungsprodukte.<sup>[14]</sup>



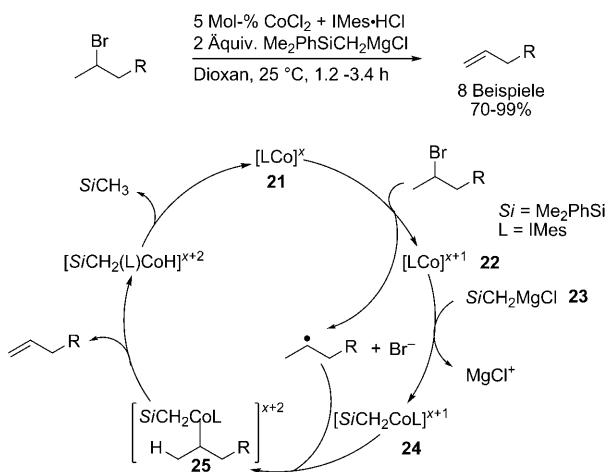
Schema 3. Mechanistische Experimente zum Beleg der Radikal-Katalyse.



**Schema 4.** Kettenreaktion der radikalkatalytischen Kumada-Kupplung.

Palladium ist nicht als einziges Metall für die Radikalkatalyse geeignet. Neue Studien heben auch die vielseitige Anwendbarkeit anderer Metallkomplexe hervor und illustrieren, wie Lehrbuchreaktionen, die in der Vergangenheit unter polaren Reaktionsbedingungen eher mäßige Ausbeuten und Selektivitäten lieferten, durch Verwendung der neuen Radikalbedingungen deutlich verbessert werden können.

Oshima und Mitarbeiter zeigten, dass ein Cobalt(II)-Salz in Kombination mit einem N-heterocyclischen Carbenliganden (IMes·HCl) die regioselektive Dehydrohalogenierung von Alkylhalogeniden durch (Dimethylphenylsilyl)methylmagnesiumchlorid effizient unter sehr milden Bedingungen katalysiert (Schema 5).<sup>[15]</sup> Dabei werden fast ausschließlich



**Schema 5.** Cobaltkatalysierte Synthese von terminalen Olefinen durch radikalkatalysierte Dehydrobromierung.

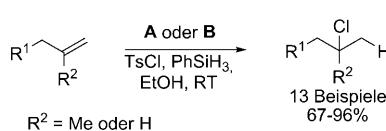
terminale Alkene gebildet. Die entsprechende ionische Eliminierung liefert dagegen Regio- und Stereoisomere.

Ein plausibler Mechanismus beinhaltet einen reduktiven Elektronentransfer vom Cobaltkomplex **21** zum Alkylhalogenid, der zu einem Alkyradikal führt. Das Grignard-Rea-

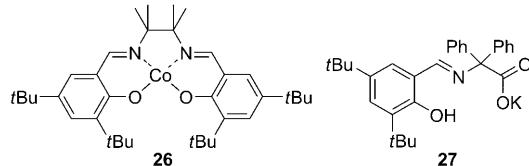
gens **23**, das als Wasserstoffakzeptor fungiert, geht mit dem Cobaltkomplex **22** eine Transmetallierung zum Intermediat **24** ein. Dessen Einfangen des Alkyradikals erzeugt den Alkylcobaltkomplex **25**, aus dem selektiv das terminale Alken durch eine  $\beta$ -Hydrideliminierung aus einer synperiplanaren Konformation gebildet wird.

Die umgekehrte Reaktion, die polare Markownikow-Addition von HCl an Olefine, wird trotz der Nützlichkeit von Alkylchloriden kaum in der Synthese angewendet. Carreira und Gaspar berichteten jetzt über eine cobaltkatalysierte Addition, die wahrscheinlich über Radikalintermediate verläuft (Schema 6).<sup>[16]</sup>

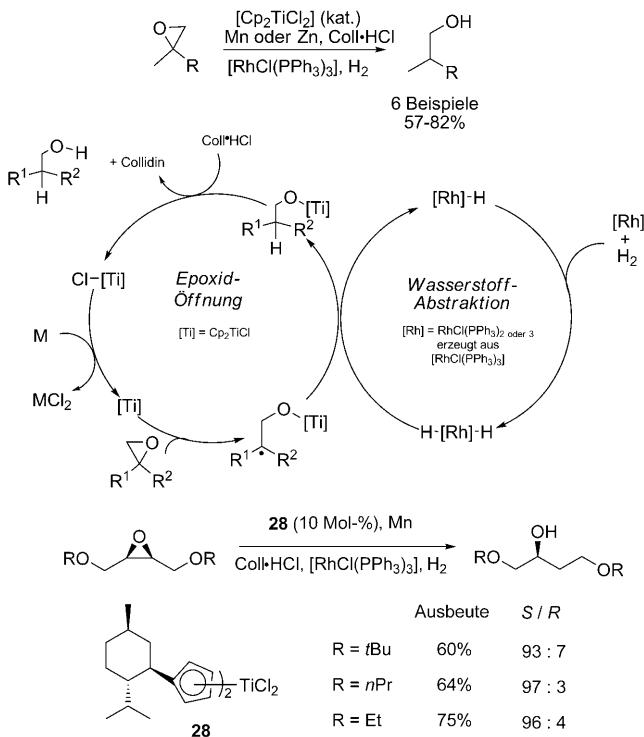
Kürzlich entwickelten Gansäuer und Mitarbeiter eine katalytische Methode für die reduktive Ringöffnung von



A = Katalysator **26** (2-8 Mol-%)  
B =  $\text{Co}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , Ligand **27** (6-12 Mol-%),  
 $t\text{BuOOH}$  (30 Mol-%)



**Schema 6.** Cobaltkatalysierte Markownikow-Hydrochlorierung von Olefinen.



**Schema 7.** Radikalkatalyse mit einem Dimetallsystem in der Ringöffnung von Epoxiden.

Epoxiden (Schema 7).<sup>[17]</sup> Durch Nutzung eines synergistischen Systems aus katalytischen Mengen  $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$  zur radikalischen Ringöffnung des Epoxids und einem aus dem Wilkinson-Katalysator abgeleiteten Rhodiumhydrid, um den Wasserstofftransfer zu vermitteln, können vielfältig substituierte Epoxide bei Raumtemperatur in einer Wasserstoffatmosphäre in guten Ausbeuten zu Alkoholen reduziert werden. Die Reaktion ergibt aufgrund der stark ausgeprägten Regioselektivität der Epoxidringöffnung zum stabileren Radikal den weniger substituierten Alkohol. Mit diesem katalytischen System wird die Vielfältigkeit der Anwendung von Übergangsmetallen in Radikalprozessen eindrucksvoll demonstriert.

Darüber hinaus ist der katalytische Wasserstofftransfer aus einem Übergangsmetallhydrid eine aussichtsreiche Alternative zum Einsatz klassischer Wasserstoffdonoren in der Radikalchemie. Die geringe M-H-Bindungsstärke (die BDE für  $\text{Rh}^{\text{III}}\text{-H}$  beträgt etwa 58 kcal mol<sup>-1</sup>)<sup>[18]</sup> deutet an, dass solche Wasserstoffübertragungen mit Geschwindigkeitskonstanten bis zu  $10^9 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$  ablaufen können.<sup>[19]</sup> Die Methode wurde auch zur desymmetrisierenden Ringöffnung von *meso*-Epoxiden mit dem Titankomplex **28** angewendet.

Es muss an dieser Stelle angemerkt werden, dass MacMillans Arbeiten zur SOMO-Katalyse<sup>[20]</sup> chemisch im Prinzip ganz ähnlich zu den hier hervorgehobenen Beispielen sind. Daher ist es nützlich, MacMillans SOMO-Katalyse mit der Radikalkatalyse zu vergleichen. Beide Konzepte kombinieren eine Radikalreaktion, durch die eine Schlüsselbindung gebildet oder gebrochen wird, mit einem katalytischen polaren Prozess, der den radikalischen Schritt steuert. Die Erzeugung und das Schicksal des Radikals werden in der Radikalkatalyse durch die Menge und Art der Übergangsmetallkomponente bestimmt, während das in der SOMO-Katalyse durch die Menge des erzeugten Enamin-Intermediats geschieht. Darüber hinaus wird in der SOMO-Katalyse natürlich auch die Stereoselektivität gesteuert. Somit wird in beiden Konzepten durch den Katalysator die erwünschte geringe Radikalkonzentration im Gesamtprozess erreicht, die garantiert, dass unerwünschte Nebenreaktionen minimal sind.

Zusammengefasst zeigen Radikalreaktionen, die durch Übergangsmetallkatalyse initiiert und gesteuert werden, ein vielversprechendes Potenzial zur Vermittlung vielfältiger Reaktionen in exzellenten Ausbeuten unter milden Bedingungen. Die katalytische Anwendung von Übergangsmetallkomplexen zur Erzeugung und Umwandlung von Radikalen hat deutliche Vorteile gegenüber bisherigen Standardmethoden in der Radikal- und Übergangsmetallchemie. Darüber hinaus können Reaktionen, die unter polaren Bedingungen nicht optimal verlaufen, durch Radikalkatalyse stark verbessert werden. Somit sind durch Übergangsmetalle „gezähmte“ Radikale sehr nützliche und vielfältig anwendbare Intermediate in der organischen Chemie.

Eingegangen am 1. April 2009  
Online veröffentlicht am 24. Juni 2009

- [1] B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 645.
- [2] *Landolt-Börnstein, Numerical Data and Functional Relationships in Science and Technology, New Series, Group II, Vol. 13* (Hrsg.: H. Fischer), Springer, Berlin, **1983**.
- [3] M. Newcomb, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1151.
- [4] S. Z. Zard, *Radical Reactions in Organic Synthesis*, Oxford University Press, Oxford, **2003**.
- [5] a) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; b) *Transition Metals for Organic Synthesis* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [6] a) Q. Y. Chen, Z. Y. Yang, C. X. Zhao, Z. M. Qui, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 563; b) D. P. Curran, C.-T. Chang, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 933; c) T. Ishiyama, S. Abe, N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Lett.* **1992**, 691; d) H. Stadtmüller, A. Vaupel, C. E. Tucker, T. Stüdemann, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1204–1220.
- [7] Übersichten: a) A. J. Clark, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 1; b) T. Pintauer, K. Matyjaszewski, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1087; c) H. Matsumoto, T. Motegi, T. Nakano, Y. Nagai, *J. Organomet. Chem.* **1979**, *174*, 157, zit. Lit.; d) M. Kameyama, N. Kamigata, M. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3312, zit. Lit.
- [8] Übersicht: A. Rudolph, M. Lautens, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2694; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2656, zit. Lit.
- [9] a) I. Ryu, S. Kreimerman, F. Araki, S. Nishitani, Y. Oderatoshi, S. Minakata, M. Komatsu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3812; Anwendungen: b) T. Fukuyama, S. Nishitani, T. Inouye, K. Morimoto, I. Ryu, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1383.
- [10] M. W. Hooper, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2861.
- [11] T. Hama, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1545, zit. Lit.
- [12] Z. Q. Weng, S. H. Teo, T. S. A. Hor, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 676.
- [13] G. Manolikakes, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 211; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 205.
- [14] Im Allgemeinen sind Kupplungen freier Arylradikale synthetisch nicht nützlich. Zu einer durch das freie Radikal TEMPO vermittelten oder katalysierten oxidativen Homokupplung von Aryl-Grignard-Reagentien, siehe: M. S. Maji, T. Pfeifer, A. Studer, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9690; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9547. Über den Mechanismus ist jedoch nichts bekannt.
- [15] T. Kobayashi, H. Ohmiya, H. Yorimitsu, K. J. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11276.
- [16] B. Gaspar, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5842; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5758. Obwohl kein sicherer Beweis für die Beteiligung von Radikalen an dieser Reaktion vorliegt, ist ihr Auftreten aufgrund der Ähnlichkeit zur entsprechenden Hydroazidierung und Hydrohydrazinierung, in denen Radikalintermediate nachgewiesen wurden, wahrscheinlich: J. Waser, B. Gaspar, H. Nambu, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11693.
- [17] A. Gansäuer, C.-A. Fan, F. J. Piestert, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6916.
- [18] R. S. Drago, J. G. Miller, M. A. Hoseton, R. D. Farris, M. J. Desmond, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4888.
- [19] A. Bakac, L. M. Thomas, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 5880.
- [20] a) T. D. Beeson, A. Mastracchio, J. B. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Science* **2007**, *316*, 582; b) D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, *322*, 77; c) Highlight: P. Melchiorre, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1360.