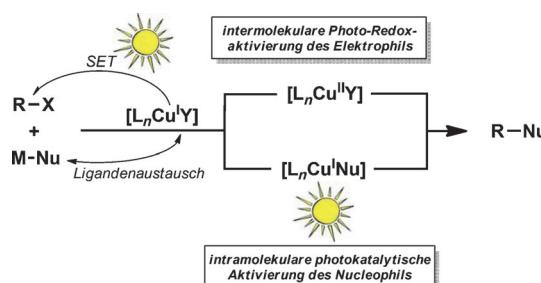


Lichtvermittelte kupferkatalysierte C-C- und C-N-Bindungsknüpfung

Michal Majek und Axel Jacobi von Wangelin*

Aminierungen · Kreuzkupplungen · Kupfer ·
Photochemie · Radikalreaktionen

Metallkatalysierte Kreuzkupplungen haben sich in den letzten Jahren zu besonders vielseitigen und hoch effizienten Methoden in der organischen Synthese entwickelt. Moderne Nickel- und Palladiumkatalysatoren zeigen in vielen C-C- und C-X-Kupplungen höhere Selektivitäten als die frühen Kupferkatalysatoren.^[1] Die Wiederentdeckung von sichtbarem Licht als unerschöpfliche Energiequelle für organische Umsetzungen mit metallvermittelten Elementarschritten oder radikalischen Zwischenstufen^[2] rückte erneut die kupferkatalysierten Kupplungen ins Rampenlicht. Aktuelle Beiträge zu photokatalytischen C-C- und C-N-Kupplungen haben wertvolle neue Impulse für ein tieferes Verständnis von Aktivierungsmodi und Reaktionsmechanismen gegeben (Schema 1).



Schema 1. Substrataktivierung in lichtvermittelten kupferkatalysierten Kupplungen.

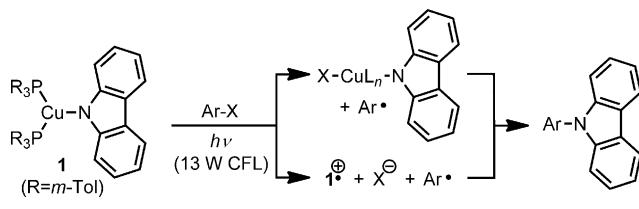
Die Photo-Redoxkatalyse mit sichtbarem Licht entwickelt sich gegenwärtig zu einer attraktiven Alternative zu metallkatalysierten „Dunkelreaktionen“.^[3] Der vorrangige Einsatz teurer Rutenium- und Iridium-Photokatalysatoren ist jedoch ein wesentlicher Nachteil im Hinblick auf Nachhaltigkeit und Skalierbarkeit. Die Suche nach billigeren Sensibilisatoren erbrachte mit der Verwendung organischer Farbstoffe bereits beachtliche Erfolge.^[4] Erst kürzlich wurden Arbeiten zu preiswerten photoaktiven Kupfer(I)-Katalysatoren vorgestellt. Diese beschreiben die Anwendung des erstmals von Sauvage und Kern synthetisierten Komplexes

$[\text{Cu}(\text{dap})_2]\text{Cl}$ ($\text{dap} = 2,9\text{-Bis}(4\text{-anisyl})-1,10\text{-phenanthrolin}$)^[5,6] als katalytisches Einelektronentransfer-Reagens für Photo-Redoxreaktionen wie Dehalogenierungen, allylische Substitutionen und Atomtransfer-Radikaladditionen (ATRA).^[7] Diese Variante der photokatalytischen Substrataktivierung wurde vor kurzem durch zwei weitere Beispiele komplementiert, in denen ein kovalenter Kupfer-Substrat-Komplex durch sichtbares Licht angeregt wird und eine nachfolgende Kupplung auslöst. Dieses neuartige Reaktivitätsprinzip vereint das Beste aus zwei Welten: ein billiger Nichtedelmetallkomplex als Katalyseplattform für die Knüpfung neuer Bindungen in seiner Koordinationsphäre und die Verwendung der ergiebigsten Energiequelle für die elektronische Aktivierung – sichtbares Licht.

Aniline sind zweifellos eines der häufigsten Strukturmotive und finden diverse Anwendungen als Fein- und Agrochemikalien, Wirkstoffe und Materialien. Die kupferkatalysierte Aminierung von Arylhalogeniden, erstmals von Ullmann und Goldberg vor mehr als 100 Jahren beschrieben, hat sich in den letzten Jahren als hoch effektive Synthesemethode in der modernen organischen Chemie etabliert.^[8] Die mechanistischen Details der Reaktion sind bislang noch nicht vollständig aufgeklärt, doch es werden zwei Mechanismen diskutiert: eine formale oxidative Addition des Arylhalogenids an Cu^{I} unter Bildung einer Cu^{III} -Spezies, wie aus Kreuzkupplungen bekannt, und ein Einelektronentransfer (SET), der zu radikalischen Zwischenstufen führt. In einigen Fällen existieren experimentelle Belege für den ersten Mechanismus;^[9] theoretische Arbeiten stützen vor allem den SET-Mechanismus, doch eindeutige experimentelle Beweise sind noch selten.^[10] Creutz et al. berichteten kürzlich über schlüssige Belege für einen SET-Mechanismus bei Belichtung mit sichtbarem Licht in Gegenwart eines lumineszierenden Kupfer(I)-Katalysators.^[11] Die C-N-Bindungsbildung basiert auf der effektiven Lösung der Lumineszenz des Carbazolidkomplexes **1** durch Arylhalogenide (Schema 2). Dieser Energietransfer zwischen **1** und dem Arylhalogenid Iodbenzol nach Belichtung mit einer Kompaktfluoreszenzlampe (CFL, 13 W) bei Raumtemperatur führt letztlich zur Bildung des Arylamins in 77 % Ausbeute.

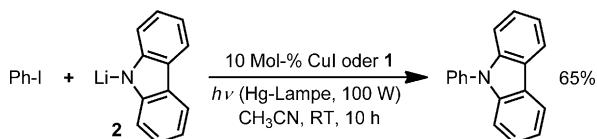
Brom- und Chlorbenzol waren weniger reaktiv (40 bzw. 5 %) und erforderten Bestrahlung mit einer Quecksilberdampflampe (100 W), um vergleichbare Umsätze zu erzielen. Diese Tatsache legt einen SET-Mechanismus nahe, wobei die Geschwindigkeit des Elektronentransfers vom elektronen-

[*] Ing. M. Majek, Prof. Dr. A. Jacobi von Wangelin
Institut für Organische Chemie, Universität Regensburg
Universitätsstraße 31, 93053 Regensburg (Deutschland)
E-Mail: axel.jacobi@ur.de



Schema 2. UV/Vis-vermittelte Ullmann-Aminierung.

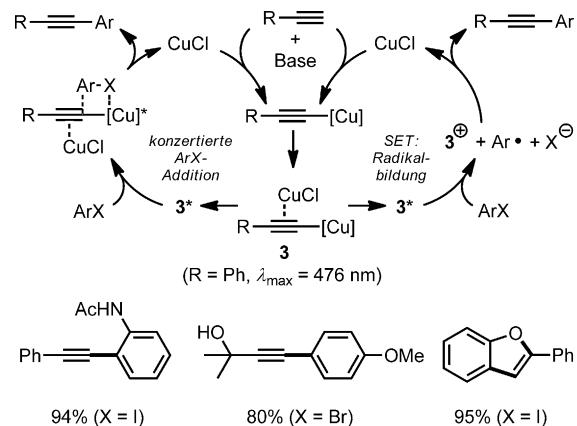
reichen Kupfer(I)-Komplex **1** stark von den Redoxpotentiale der Akzeptoren abhängt ($E_{\text{ox}}(\text{PhI}) = -1.91$; $E_{\text{ox}}(\text{PhBr}) = -2.43$; $E_{\text{ox}}(\text{PhCl}) = -2.76$ V). Zwei Reaktionswege sind möglich, die beide über Kupfer(II)-Zwischenstufen und ein freies Arylradikal verlaufen (Schema 2). Elektronenspinresonanz(EPR)-Spektren eingefrorener Reaktionsmischungen ergaben das Vorliegen des Radikalkations $[\mathbf{1}]^+$; das freie Arylradikal wurde durch Isotopenmarkierung nachgewiesen. Weitere Belege für einen SET-Mechanismus lieferten Experimente mit Radikalfängern. Die Autoren entwickelten außerdem eine katalytische Variante der Reaktion (Schema 3).



Schema 3. Katalytische lichtvermittelte Ullmann-Aminierung.

Die Phenyllierung des Lithiumcarbazolids **2** gelang in Gegenwart von 10 Mol-% CuI als Katalysator in 65 % Ausbeute. Die sehr milden Reaktionsbedingungen dieser lichtvermittelten Aminierung (20°C) werden sicherlich zu weiteren Anwendungen in der Synthese motivieren.

Die große Praktikabilität und hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen machen palladiumkatalysierte Sonogashira-Kupplungen zu einer der wichtigsten Methoden zum Aufbau substituierter Alkine. Jüngere Beispiele für „palladiumfreie“ Methoden waren höchst umstritten, da Pd-Spuren im ppb-Bereich in anorganischen Additiven (z. B. K_2CO_3) nachgewiesen wurden.^[12] Frühere Arbeiten zur Realisierung Pd-freier Sonogashira-Reaktionen mittels UV-Bestrahlung führten aufgrund konkurrierender photolytischer Zersetzung nicht zum Erfolg.^[13] Sagadevan und Hwang berichteten kürzlich, dass kupferkatalysierte Alkylierungen von Arylhalogeniden in Gegenwart von sichtbarem Licht schon bei Raumtemperatur ablaufen.^[14] Erste Studien zeigten identische katalytische Aktivitäten von anorganischen Kupfer(I)-Salzen und Kupfer(I)-phenylacetylid. Die beobachtete Beschleunigung bei Zugabe von 0.1 Mol-% CuCl zu Kupfer(I)-phenylacetylid wies auf eine Schlüsselrolle der stark absorbierenden Kupferacetylide **3** als katalytische Photosensibilisatoren hin ($\lambda_{\text{max}} = 425\text{--}485$ nm; Schema 4). Geringere Ausbeuten wurden bei Bestrahlung mit anderen Wellenlängen erzielt. Die Anregung $\mathbf{3} \rightarrow \mathbf{3}^*$ durch blaues Licht (40 mW cm $^{-2}$ bei 460 nm) wurde als Auslöser eines Ligand-Metall-Ladungstransfers (LMCT) interpretiert.^[15]



Schema 4. Mögliche Mechanismen lichtvermittelter Alkylierungen.

Die Autoren postulieren, dass die Dreifachbindung von $\mathbf{3}^*$ stärker polarisiert ist und ein konzertierter Arylhalogenidtransfer abläuft (Schema 4). Alternativ könnte ArX durch SET mit $\mathbf{3}^*$ den folgenden Angriff des Arylradikals auf das Kupferacetylid initiieren. Dieser Mechanismus scheint vor allem dann wahrscheinlich, wenn **3** nicht im Singulett-, sondern im Triplettzustand vorliegt. Tatsächlich sind Kupfer(I)-phenylacetylde bekannt, die rasches Intersystem-Crossing (ISC) eingehen,^[16] sodass der zweite Mechanismus ohne Vorliegen weiterer experimenteller Daten nicht ausgeschlossen werden kann. Die Autoren zeigten außerdem, dass Palladium nicht katalytisch aktiv ist, sondern als Inhibitor fungiert, weil die Reaktionsmischung sogar bei Zugabe von nur 1% PdCl_2 sehr trüb wird. Die Methode lässt sich bei vielen Substraten anwenden (Brom- und Iodarene) und weist eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen (Aldehyd-, Ester-, Nitro- und Amingruppen) auf. Dominoreaktionen mit 2-Iodphenol lieferten substituierte Benzofurane.

Die ähnliche Reaktivität von lichtvermittelten Elektronentransferprozessen und konventionellen kupferkatalysierten Kupplungen hat in den letzten Jahren zur Kombination beider Aktivierungskonzepte für effiziente C-C- und C-N-Kupplungen motiviert. Es konnte gezeigt werden, dass die Bestrahlung von Kupferkomplexen mit sichtbarem Licht a) kupferzentrierte SET-Prozesse auslöst und b) kupferkatalysierte Elementarschritte mit kovalent gebundenen Substraten unterstützt. Die Suche nach kooperativen photochemischen Kupferkatalysen sollte sich nicht auf Kupplungsreaktionen zwischen aktivierte Reaktanten beschränken. Erfolgreiche Anwendungen dieses neuen Aktivierungskonzepts auf selektive Reaktionen nichtaktivierter Substrate, die unter konventionellen (thermischen) Bedingungen unbekannt sind, werden diese Methoden zweifellos zum wertvollen Handwerkszeug der organischen Synthese machen.

Eingegangen am 4. März 2013
Online veröffentlicht am 6. Mai 2013

[1] J. Lindley, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1433–1456.

[2] a) G. Ciamician, *Science* **1912**, *36*, 385–394; b) P. Klan, J. Wirz, *Photochemistry of Organic Compounds*, Wiley, Chichester, **2009**.

- [3] a) M. Fagnoni, D. Dondi, D. Ravelli, A. Albini, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2725–2756; b) K. Zeitler, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9969–9974; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9785–9789; c) F. Teply, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2011**, *76*, 859–917.
- [4] D. Ravelli, M. Fagnoni, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 169–171.
- [5] O. Horváth, *Coord. Chem. Rev.* **1994**, *135/136*, 303–324.
- [6] J.-M. Kern, J.-P. Sauvage, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 546–548.
- [7] a) M. Pirtsch, S. Paria, T. Matsuno, H. Isobe, O. Reiser, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7336–7340; b) T. Maji, A. Karmakar, O. Reiser, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 736–739.
- [8] D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 13–31.
- [9] A. Casitas, A. E. King, T. Parella, M. Costas, S. S. Stahl, X. Ribas, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 326–330.
- [10] a) E. Sperotto, G. P. M. van Klink, G. van Koten, J. G. deVries, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10338–10351; b) G. O. Jones, P. Liu, K. N. Houk, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6205–6213; c) R. Giri, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15860–15863.
- [11] S. E. Creutz, K. J. Lotito, G. F. Fu, J. C. Peters, *Science* **2012**, *338*, 647–651.
- [12] a) Z. Gonda, G. L. Tolnai, Z. Novák, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11822–11826; b) R. Wang, S. Mo, Y. Lu, Z. Shen, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 713–718.
- [13] S. Prott, M. Fagnoni, A. Albini, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5821–5824; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5675–5678.
- [14] A. Sagadevan, K. C. Hwang, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3421–3427.
- [15] V. S. Mylnikov, *Zh. Strukt. Khim.* **1974**, *15*, 244–249.
- [16] V. W. W. Yam, K. K. W. Lo, K. M. C. Wong, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *578*, 3–30.