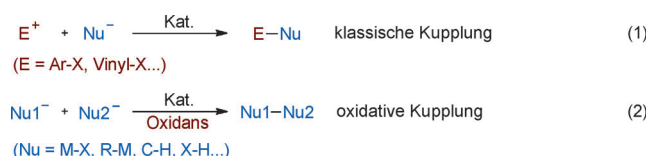


# Katalytische oxidative Kupplungsreaktionen: selektive Bildung von C-C- und C-X-Bindungen über radikalische Prozesse\*\*

Qiang Liu, Ralf Jackstell und Matthias Beller\*

C-C-Bindungen · C-X-Bindungen · Oxidative Kupplungen · Radikalreaktionen · Nachhaltige Chemie

Übergangsmetallkatalysierte Kupplungsreaktionen haben in den letzten Jahrzehnten wichtige Innovationen für die Synthesechemie geliefert. Heutzutage sind sie eine wirksame Methode zum Aufbau von Kohlenstoff-Kohlenstoff- und Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen.<sup>[1]</sup> Einhergehend mit der rasanten Entwicklung der metallorganischen Chemie wurden viele Arten von Metallkatalysatoren und Liganden entdeckt und in Kupplungsreaktionen eingesetzt, wodurch die Effizienz und Anwendbarkeit dieser Reaktionen verbessert wurden.<sup>[2]</sup> Die meisten Untersuchungen auf diesem Gebiet konzentrieren sich auf klassische Kupplungsreaktionen eines



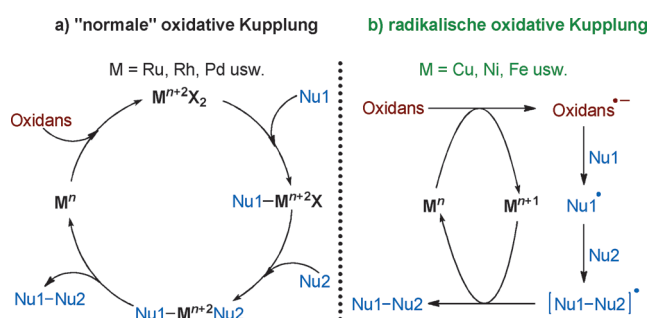
**Schema 1.** Klassische und oxidative Kupplungen. Nu = Nukleophil.

Elektrophil mit einem Nukleophil [Schema 1, Gl. (1)]. Durch Modifizierungen der Substrate und Reaktionsbedingungen sind auch Kupplungsvorgänge zweier Nukleophile möglich; diese Reaktionen sind als „oxidative Kupplung“ bekannt [Schema 1, Gl. (2)].<sup>[3]</sup> In diesem Fall ist außerdem ein Oxidans erforderlich, um die beiden zusätzlichen Elektronen für den Prozess der Bindungsbildung zu entziehen.

Nukleophile umfassen Anionen in Salzen (MX), metallorganische Reagentien (R-M), Kohlenwasserstoffe (C-H) und auch Verbindungen mit X-H-Bindungen, wie Amine, Alkohole und Carbonsäuren. Zudem wird eine Reihe von Elektrophilen, wie die breit angewendeten Organohalogenide, direkt oder indirekt aus den entsprechenden Nukleophilen hergestellt. Durch die Anwendung von Nukleophilen für

den Bindungsaufbau in Gegenwart eines „grünen“ Oxidans wie Sauerstoff können Syntheseverfahren effizienter ablaufen und Abfälle minimiert werden. Eine große Hürde bei dieser Herangehensweise besteht darin, Chemo- und Regioselektivität zu gewährleisten, da eine unerwünschte Homokupplung der Nukleophile ebenso wie eine direkte Reaktion der Nukleophile mit dem Oxidans erfolgen können. Trotz dieser Schwierigkeiten wurde in letzter Zeit über etliche hervorragende Ergebnisse berichtet.<sup>[3,4]</sup>

Oxidative Kupplungen wurden gewöhnlich über einen Zweielektronentransfer-Prozess erreicht, und der abschließende Schritt der Bindungsbildung erfolgte über die reduktive Eliminierung zweier Nukleophile aus einem hochvalenten Metallkatalysator (Schema 2a). Bei diesen Reaktionen werden meist Edelmetallkatalysatoren (z. B. Ru,<sup>[5]</sup> Rh<sup>[6]</sup> und Pd<sup>[7]</sup>) eingesetzt. Kürzlich wurden Einelektronentransfer-(SET)-Prozesse bei oxidativen Kupplungen genutzt, was zu so genannten radikalischen oxidativen Kupplungen führte (Schema 2b).<sup>[8]</sup> Einige außergewöhnliche Beispiele von Lei et al. demonstrierten, dass Nichtedelmetallquellen (Cu, Ni, Fe usw.) als wirksame Katalysatoren dieser Art von Um-



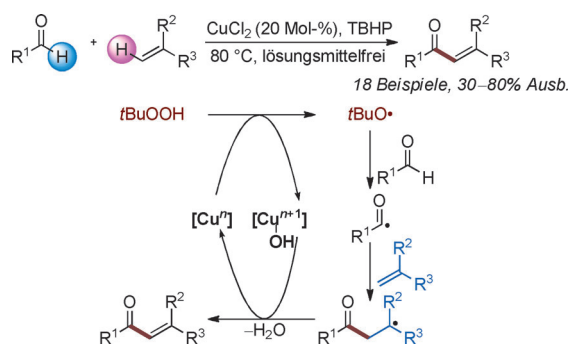
**Schema 2.** Allgemeine Reaktionsmechanismen für oxidative Kupplungsprozesse.

wandlungen fungieren können. Diese Reaktionen werden im Folgenden beschrieben.

Anfang 2013 berichteten Lei und Mitarbeiter über eine radikalische oxidative Kupplung von Aldehyden und Alkenen in Gegenwart eines Kupferkatalysators und von *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) als Oxidans (Schema 3).<sup>[9]</sup> Sowohl

[\*] Dr. Q. Liu, Dr. R. Jackstell, Prof. Dr. M. Beller  
Leibniz-Institut für Katalyse an der Universität Rostock  
Albert-Einstein-Straße 29a, 18059 Rostock (Deutschland)  
E-Mail: matthias.beller@catalysis.de

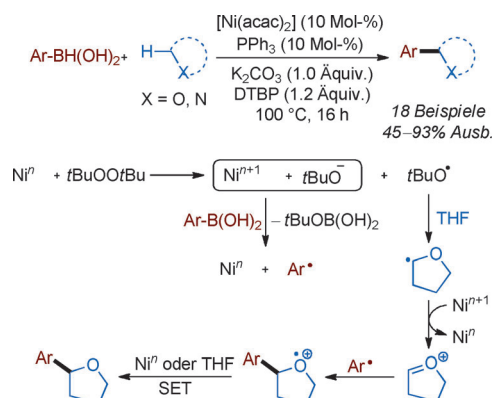
[\*\*] Wir danken dem Land Mecklenburg-Vorpommern (Deutschland), dem BMBF, der DFG (Leibniz-Preis) und der Alexander von Humboldt-Stiftung (Q.L.) für finanzielle Unterstützung.



**Schema 3.** Kupferkatalysierte, radikalische oxidative Kupplung von Alkenen mit Aldehyden.

Alkene als auch Aldehyde sind, selbst im industriellen Maßstab, leicht erhältliche Substrate. Die direkte Kupplung von Aldehyden mit Alkenen hat den direkten Aufbau von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen zur Folge; weder der Aldehyd noch das Alken muss vorab funktionalisiert werden. Der Mechanismus folgt dem allgemeinen Reaktionsweg aus Schema 2. Durch SET zwischen der niedervalenten Kupferspezies und TBHP wird das *tert*-Butyloxyradikal erzeugt, das den Kupplungsprozess auslöst (Schema 3). Der Schlüsselschritt der C-C-Bindungsbildung ist die radikalische Addition des Acylradikals an das Alken.

Kurz danach beschrieb dieselbe Gruppe eine nickelkatalysierte oxidative Arylierung von *ortho*-C(sp<sup>3</sup>)-H-Bindungen

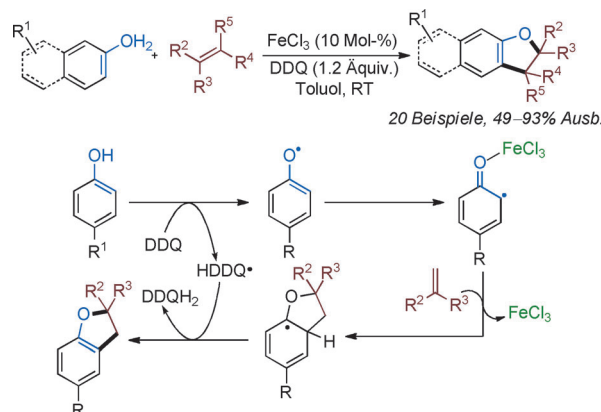


**Schema 4.** Nickelkatalysierte, radikalische oxidative Kupplung von C(sp<sup>3</sup>)-H-Bindungen mit Arylboronsäuren. acac = Acetylacetonat.

von THF oder 1,4-Dioxan mit Arylboronsäuren (Schema 4).<sup>[10]</sup> THF- und 1,4-Dioxan-Einheiten treten häufig als Bestandteil wichtiger organischer Verbindungen auf.<sup>[11]</sup> Die direkte Funktionalisierung der THF- oder 1,4-Dioxan-Ringe ist jedoch wegen mangelnder Reaktivität eine schwierige Aufgabe. Bemerkenswerterweise sind diese cyclischen Ether geeignete Substrate für eine nickelkatalysierte, radikalische oxidative Kupplung. Ein Radikalabfangexperiment mit 1,1-Diphenylethen bestätigte das gleichzeitige Auftreten von THF-Radikalen und Arylradikalen während des Reaktionsprozesses. Infolgedessen wurde ein Reaktionsmechanismus vorgeschlagen (Schema 4), bei dem zunächst die beiden oben erwähnten Radikale mithilfe des Nickelkatalysators und von

DTBP (Di-*tert*-butylperoxid) erzeugt werden; anschließend durchlaufen sie die nachfolgenden Prozesse von SET und radikalischer Addition, wodurch das Endprodukt gebildet wird.

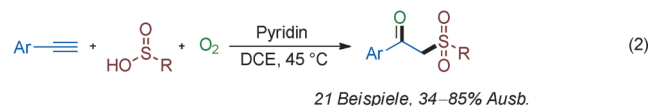
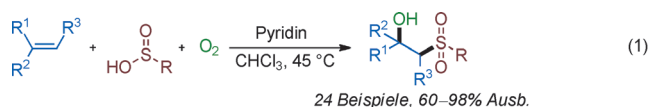
Außer Kupfer- und Nickelkatalysatoren fördern auch kostengünstigere und umweltverträgliche Eisenkatalysatoren radikalische oxidative Kupplungen. In diesem Zusammenhang berichteten Lei und Mitarbeiter über eine neue eisen-



**Schema 5.** Eisenkatalysierte, radikalische oxidative Kupplung und Cyclisierung von Phenolen mit Alkenen.

katalysierte, radikalische oxidative Kupplung von Phenolen und Alkenen (Schema 5).<sup>[12]</sup> Wenn bei oxidativen Kupplungen einfache Phenole eingesetzt wurden, erfolgte die Bildung des erwünschten Produkts gewöhnlich unter gleichzeitiger Bildung von homgekuppelten Nebenprodukten sowie höhermolekularen Polymeren oder C-O-verknüpften Phenolteilen, wie Chinolethern. Fand dagegen FeCl<sub>3</sub> als Katalysator in Gegenwart von 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (DDQ) als Oxidans Verwendung, erfolgte bei Raumtemperatur eine hochselektive oxidative Kupplung unter Cyclisierung. Auf Grundlage eingehender Untersuchungen mithilfe der Elektronenspinresonanz(EPR)-Spektroskopie und In-situ-IR-Experimenten wurde ein möglicher Mechanismus aufgestellt (Schema 5): Zuerst wird das Phenol mit DDQ oxidiert, wobei das entsprechende Phenolradikal gebildet wird. Durch Stabilisierung der Resonanzstruktur des Phenolradikals wirkt FeCl<sub>3</sub> als Lewis-saurer Katalysator und fördert die Radikalübertragung von einem sauerstoff- zu einem kohlenstoffzentrierten Radikal, was danach zu einer schnellen radikalischen Addition an das Alken unter Bildung des Cyclisierungsprodukts führt.

Zusätzlich zu radikalischen oxidativen Kupplungen, die durch Nichtedelmetalle katalysiert werden, wurde auch eine aerobe Oxysulfonylierung von Alkenen und Alkinen ohne Metallkatalysator entwickelt, die  $\beta$ -Hydroxysulfone und  $\beta$ -Ketosulfone liefert (Schema 6).<sup>[13]</sup> Dieses Verfahren zeichnet sich nicht nur durch eine effektive und einfach durchführbare Bildung neuer C-O- und C-S-Bindungen in einer Eintopfreaktion aus, sondern ermöglicht auch die Aktivierung von Disauerstoff durch Sulfinsäuren ohne zusätzliche Initiatoren. Außerdem zeigt diese Umwandlung, dass oxidative Kupplungen unter geeigneten Reaktionsbedingungen sogar ohne



**Schema 6.** Radikalische oxidative Kupplung von Alkenen oder Alkinen mit Arylsulfonsäuren und Sauerstoff ohne Metallkatalysator. DCE = 1,2-Dichlorethan.

Mitwirkung eines Metallkatalysators als Radikalinitiator durchgeführt werden können.

Neue radikalische oxidative Kupplungsreaktionen werden über Einelektrontransfer-Prozesse mithilfe von Nichtedelmetallkatalysatoren oder sogar ohne Metallkatalysatoren erreicht. Diese Reaktionen bieten eine interessante Alternative zu etablierten Verfahren für die C-C- und C-X-Kupplung.

Eingegangen am 6. September 2013

Online veröffentlicht am 5. November 2013

- [1] a) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Second Completely Revised and Enlarged Edition*, Bd. 2 (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; b) C. Torborg, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3027–3043.
- [2] a) N. Marion, S. P. Nolan, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1440–1449; b) J. Terao, N. Kambe, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1545–1554; c) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 13–31; d) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 27–50.
- [3] a) C. Liu, L. Jin, A. Lei, *Synlett* **2010**, 2527–2536; b) W. Shi, C. Liu, A. Lei, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2761–2776; c) Q. Liu, H. Zhang, A. Lei, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 10978–10989; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10788–10799; d) C. Liu, H. Zhang, W. Shi, A. Lei, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1780–1824.

- [4] C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215–1292.
- [5] L. Ackermann, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, DOI: 10.1021/ar3002798.
- [6] a) J. Bouffard, K. Itami, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *292*, 231–280; b) N. Kuhl, M. N. Hopkinson, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8354–8358; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8230–8234; c) Z. Shi, N. Schröder, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8216–8220; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8092–8096; d) J. Wencel-Delord, C. Nimphius, H. Wang, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 13175–13180; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13001–13005; e) Z. Shi, M. Suri, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4992–4996; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4892–4896.
- [7] a) A. R. Dick, M. S. Sanford, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439–2463; b) X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5196–5217; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094–5115; c) K. M. Engle, T.-S. Mei, M. Wasa, J.-Q. Yu, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 788–802; d) A. J. Hickman, M. S. Sanford, *Nature* **2012**, *484*, 177–185; e) A. N. Campbell, S. S. Stahl, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 851–863; f) C. Zheng, D. Wang, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16496–16499.
- [8] a) C.-J. Li, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 335–344; b) Y. Ji, T. Brueckl, R. D. Baxter, Y. Fujiwara, I. B. Seiple, S. Su, D. G. Blackmond, P. S. Baran, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 14411–14415; c) Y. Fujiwara, J. A. Dixon, F. O'Hara, E. Daa Funder, D. D. Dixon, R. A. Rodriguez, R. D. Baxter, B. Herle, N. Sach, M. R. Collins, Y. Ishihara, P. S. Baran, *Nature* **2012**, *492*, 95–99.
- [9] J. Wang, C. Liu, J. Yuan, A. Lei, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 2312–2315; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2256–2259.
- [10] D. Liu, C. Liu, H. Li, A. Lei, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4549–4552; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4453–4456.
- [11] a) S. M. Miles, S. P. Marsden, R. J. Leatherbarrow, W. J. Coates, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6874–6882; b) C. E. Rye, D. Barker, *Synlett* **2009**, 3315–3319.
- [12] Z. Huang, L. Jin, Y. Feng, P. Peng, H. Yi, A. Lei, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7292–7296; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7151–7155.
- [13] a) Q. Lu, J. Zhang, G. Zhao, Y. Qi, H. Wang, A. Lei, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11481–11484; b) Q. Lu, J. Zhang, F. Wei, Y. Qi, H. Wang, Z. Liu, A. Lei, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7297–7300; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7156–7159.