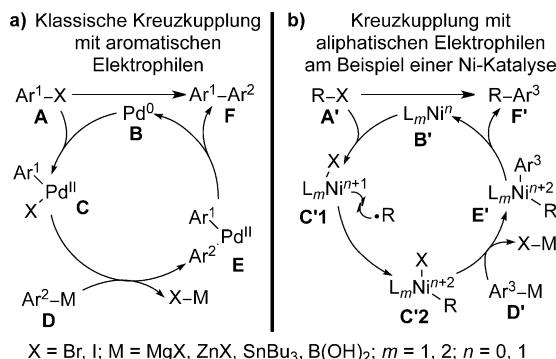


Oxidative photoredoxkatalytische Aktivierung aliphatischer Nucleophile für C(sp³)-C(sp²)-Kreuzkupplungsreaktionen**

Emanuela Jahn und Ullrich Jahn*

Aminosäuren · Kreuzkupplung · Nickel ·
Persistenter Radikaleffekt · Photoredoxkatalyse

Übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungen sind eine nicht wegzudenkende Strategie für C(sp²)-C(sp²)-Bindungsknüpfungen in der organischen Chemie.^[1] Sie verlaufen über eine oxidative Zweielektronen-Addition eines niedervalenten Übergangsmetallkomplexes **B**, hier Palladium(0), in ein aromatisches oder vinylisches Elektrophil **A** (Schema 1a).



Schema 1. Vereinfachte Katalysezyklen für Kreuzkupplungen mit aromatischen und aliphatischen Elektrophilen.

Der resultierende organometallische Komplex **C** transmetalliert daraufhin das Nucleophil **D** zum Intermediat **E**, das eine reduktive Eliminierung zum Produkt **F** und dem Katalysator **B** eingeht. Im Gegensatz dazu sind C(sp³)-C(sp²)-Bindungsknüpfungen weit vielfältiger und weniger allgemein anwendbar. Wenn das Elektrophil aliphatisch ist, geht der oxidative Additionsschritt oft langsam vonstatten, und nach der Bildung des Alkylmetallintermediats ist die β -Hydrid-Eliminierung oft schneller als der Kreuzkupplungsschritt.

[*] Dr. E. Jahn, Dr. U. Jahn

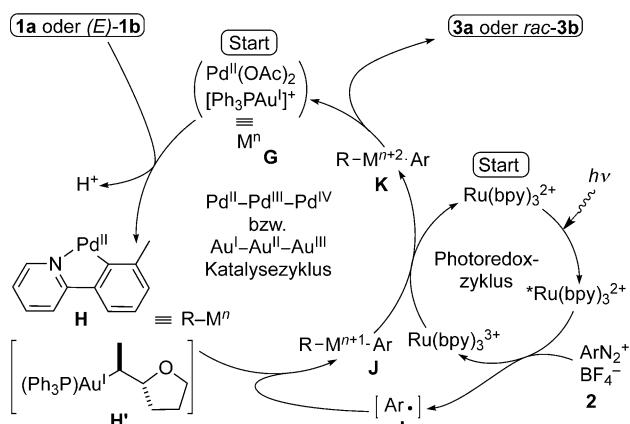
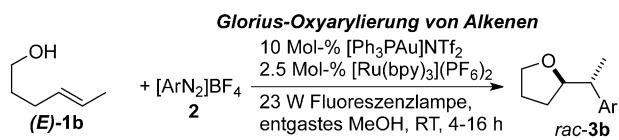
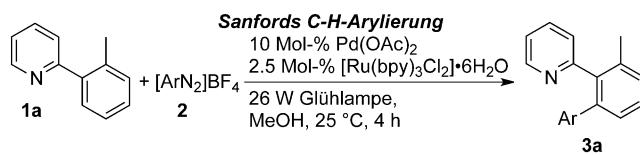
Institut für Organische Chemie und Biochemie
Akademie der Wissenschaften der Tschechischen Republik
Flemingovo náměstí 2, 16610 Prag 6 (Tschechische Republik)
E-Mail: jahn@uochb.cz
Homepage: <http://www.uochb.cz/web/structure/616.html>

[**] Dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Akademie der Wissenschaften der Tschechischen Republik (RVO:61388963), dem Gilead Sciences & IOCB Forschungszentrum und der COST-Action CM1201 „Biomimetic Radical Chemistry“ wird für die großzügige finanzielle Unterstützung gedankt.

Diese Beschränkung wurde seit dem Ende der 90er Jahre durch die bevorzugte Anwendung von Übergangsmetallkatalysatoren der dritten Periode, wie z.B. niedervalenten Titan-, Eisen-, Cobalt- oder Nickelkomplexen, überwunden (Schema 1b).^[2] Mit diesen werden Alkylhalogenid-Elektrophile **A'** durch Einelektronentransfer (single electron transfer, SET) mittels des Katalysators **B'** aktiviert, was zu transienten Radikalintermediaten **C'1** führt, die zum oxidierten Komplex **C'2** kuppeln. Dieser reagiert wie zuvor über eine Transmetallierung mit **D'** und reduktive Eliminierung aus dem Intermediat **E'** ab.^[2]

Ist die aliphatische Komponente das Nucleophil in Kreuzkupplungsreaktionen, wird ihre Transmetallierung durch den Übergangsmetallkatalysator zum kritischen Schritt. Sie kann schnell sein – wie die von Grignard- oder Alkylzinkreagentien in Kumada-Corriu- oder Negishi-Kupplungen –, aber besonders Alkylbor-Nucleophile in Suzuki-Miyaura-Reaktionen sind eine Herausforderung und allgemein anwendbare Bedingungen für ihre Kupplung gibt es nicht.^[3]

In der letzten Zeit wurde die Photoredoxkatalyse (PRK) sehr erfolgreich eingeführt, um organische Substrate für radikalische oder polare Reaktionen zu aktivieren,^[4] und sie erwies sich ebenfalls für die Übergangsmetallkatalyse als nützlich.^[5] Akita et al. berichteten über das erste Beispiel in einer kupferfreien Sonogashira-Kupplung, der Aktivierungsmodus wird jedoch nicht verstanden.^[6] Vor kurzem verwendeten die Gruppen um Glorius und Sanford die PRK für die reduktive Aktivierung von Aryldiazoniumsalzen in dual katalysierten Kreuzkupplungen (Schema 2).^[7] In beiden Methoden führt ein polarer Reaktionsschritt, entweder eine heteroatomgesteuerte C-H-Insertion des Substrats **1a**^[7a] oder eine goldkatalysierte intramolekulare Alkoxyaurierung des Alkohols **1b**,^[7b] zu den nucleophilen organometallischen Intermediaten **H** bzw. **H'**, die unreaktiv in weiteren Kupplungsschritten sind. Beide Arbeitsgruppen aktivierten daher die elektrophilen Aryldiazoniumsalze **2** mittels PRK durch angeregtes $[\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{X}_2]$ ($\text{bpy} = \text{Bipyridyl}$) zu den Arylradikalen **I**, die leicht mit den Komplexen **H** oder **H'** kuppeln. Die resultierenden Intermediate **J** werden im folgenden durch den oxidierten Photokatalysator zu den Komplexen **K** oxidiert, die nun eine schnelle reduktive Eliminierung eingehen können und damit die Produkte **3a** bzw. **3b** bilden und die

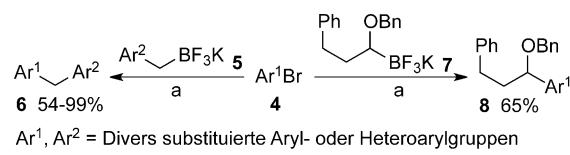


Schema 2. Photoredoxkatalysierte reduktive Aktivierung aromatischer Elektrophile für Übergangsmetallkatalysierte Kupplungen.

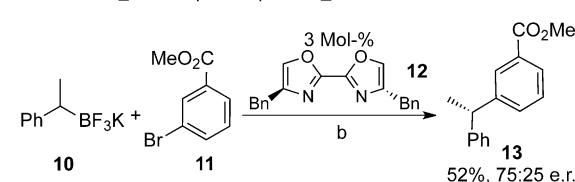
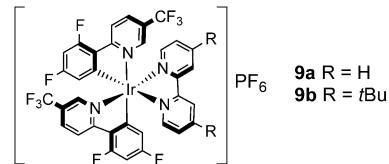
Palladium(II)- bzw. Gold(I)-Katalysatoren **G** freisetzen. Eine verwandte reduktive Photoredoxaktivierung von **2** und die Verknüpfung mit einer goldkatalysierten Ringerweiterung wurde von Toste entwickelt,^[7c] während Sanford et al. über eine C(sp³)-C(sp²)-Trifluormethylierung von Arylboronsäuren durch Anwendung eines Katalysatorsystems aus [Ru(bpy)₃]Cl₂/CuOAc berichteten (nicht gezeigt).^[7d]

Die oxidative SET-Aktivierung organometallischer Nucleophile ist dagegen viel weniger entwickelt. Akita et al. berichteten kürzlich über die Erzeugung von Kohlenstoffradikalen aus aliphatischen Organotrifluorboraten durch oxidative PRK mit Ir^{III}- oder Ru^{II}-Katalysatoren.^[8] Deren Kupplung mit dem persistenten Radikal TEMPO oder Additionen an elektronenarme Olefine ermöglichte C-O- bzw. C-C-Bindungsbildungen.

Basierend auf diesen Entwicklungen wurde nun eine dual katalysierte Kreuzkupplungsstrategie eingeführt, in der oxidative PRK Alkylnucleophile für Übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungen mit Arylektrophilen aktiviert.^[9] Molander und Mitarbeiter^[9a] kuppelten Alkyltrifluorborate **5** oder **7** mit Arylhalogeniden **4** durch Anwendung eines synergistischen Katalysatorsystems bestehend aus dem Iridiumkomplex **9a** und [Ni(cod)₂] (cod = Cyclooctadien) und erhielten Diarylmethane **6** bzw. verzweigte Ether **8** (Schema 3). Sowohl elektrophile als auch protische funktionelle Gruppen als auch diverse Heteroarylbromide sind in Verbindungen **4** nutzbar, während die Substrate **5** elektronisch und sterisch unterschiedliche *o*-, *m*- und *p*-Substituenten tragen können. Die Kupplung von **5** verläuft sogar selektiv in Gegenwart von Arylborontrifluorboraten, die unter diesen Bedingungen unreaktiv sind. Die Methode kann auf das chirale racemische Alky-



Ar¹, Ar² = Divers substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppen

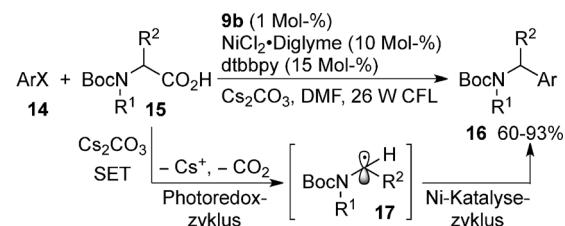


52%, 75:25 e.r.

Schema 3. Molanders duale katalytische Kreuzkupplungen von Alkyltrifluorboraten mit Arylhalogeniden. Bedingungen: a) **9a** (2 Mol-%), [Ni(cod)₂] (3 Mol-%), dtbbpy (3 Mol-%), 3.5 Äquiv. 2,6-Lutidin, 95:5 Aceton/MeOH, 26W CFL, 24 h; b) **9a** (2 Mol-%), [Ni(cod)₂] (3 Mol-%), dtbbpy (3 Mol-%), 3.5 Äquiv. 2,6-Lutidin, 95:5 THF/MeOH, blaue LED, 24 h. dtbbpy = 4,4'-di-*tert*-Butyl-2,2'-biyridin, CFL = kompakte Fluoreszenzlampe.

trifluorborat **10** angewendet werden. In Gegenwart des Liganden **12** ergibt die Kupplung das enantiomerenangereichte Produkt **13**. Die Stereokonvergenz ist ein starkes Indiz dafür, dass die Kupplung nicht über eine konzertierte Transmetallierung verläuft, sondern dass ein aus **10** erzeugtes sp²-hybridisiertes Intermediat beteiligt sein muss.

Eine gleichermaßen effiziente Methode wurde gemeinsam von den Arbeitsgruppen um MacMillan und Doyle^[9b] mit Aminosäuren **15** als aliphatischen Kupplungspartnern entwickelt und damit die Nutzung preiswerter Carbonsäuren als formale Nucleophile in C(sp³)-C(sp²)-Kreuzkupplungen ermöglicht (Schema 4). Sowohl elektronenreiche als auch elektronenarme Arylhalogenide **14**, einschließlich Heteroarylhalogeniden, lieferten racemische benzylische Amine **16** mit hoher Toleranz für funktionelle Gruppen. Eine Reihe von Aminosäurederivaten, aber auch 2-Tetrahydrofuran-carbonsäure oder Phenylessigsäuren sind geeignete Substrate. Die



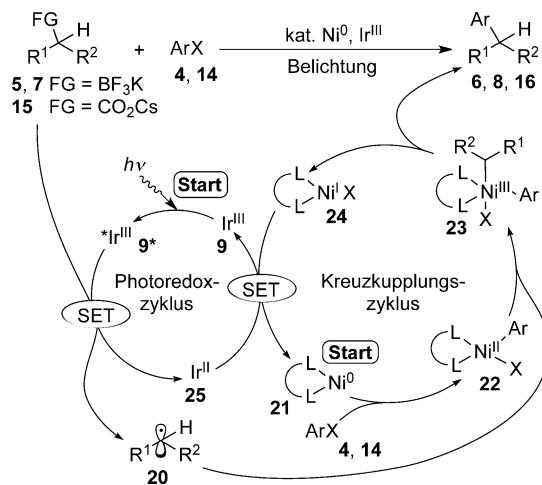
Ar = Aryl, Heteroaryl; X = Br, Cl, I



Schema 4. MacMillans duale katalytische Kreuzkupplungen von Aminosäuren oder Anilinen. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, DMF = Dimethylformamid.

Methode beruht auf der leichten SET-Oxidation der von **15** abgeleiteten α -Aminocarboxylate durch den Photokatalysator und der folgenden Decarboxylierung zu den α -Aminoradikalen **17**. *N,N*-Dimethylanilin **18** wurde mit Arylhalogeniden **14** in ähnlicher Weise zu *N*-Benzylanilinen **19** gekuppelt.

Der duale kooperative Katalysezyklus ist für beide Methoden ähnlich. Im photokatalytischen Aktivierungsschritt wird der Iridiumkatalysator **9** durch Bestrahlung mit sichtbarem Licht angeregt (Schema 5). Der angeregte Komplex **9*** reagiert mit dem Substrat **15** und dem Arylhalogenid **4, 14** unter Belichtung. Der photoredoxzyklus führt zu einem reduzierten Iridium(II)-Komplex **25** und einem Radikal **20**. Der Kreuzkupplungszyklus führt zu einem Nickel(II)-Komplex **21** und einem Nickel(III)-Komplex **22**. Die Reduktion von **22** zu **21** und die Reduktion von **25** zu **9** führen wieder zum Anfang des Zyklus.



Schema 5. Katalysezyklus für die photoredoxaktivierten nickelkatalysierten Kreuzkupplungen.

oxidiert die elektronenreichen Substrate **5**, **7** bzw. **15** zu den entsprechenden Radikalen **20**, die im folgenden in den niedervalenten nickelkatalysierten Kreuzkupplungszyklus eintreten können. Parallel dazu findet die oxidative Addition des Nickelkomplexes **21** mit den Arylhalogeniden **4** oder **14** statt und initiiert den Kreuzkupplungszyklus durch Bildung des Nickel(II)-Komplexes **22**. Die Kupplung der Radikale **20** mit **22** führt zu den Nickel(III)-Komplexen **23**, aus denen sich die Produkte **6**, **8** oder **16** und das Ni^I-Halogenid **24** durch reduktive Eliminierung bilden. Letzteres wird durch den Iridium(II)-Komplex **25** reduziert und damit werden beide Katalysatoren reaktiviert. Der vorgeschlagene Katalysezyklus wird durch die Bildung des enantiomerenangereicherten Produkts **13** aus dem racemischen Alkyltrifluorborat **10** gestützt. Die Stereokonvergenz beruht auf der seitenselektiven Kupplung des prochiralen planaren Radikals **20** mit dem chiralen [Bis(Oxazolin)]Ni^{II}-Komplex **22**.

Der Hauptwert der Methode besteht im Ersatz der problematischen Zweielektronentransmetallierung der Alkynucleophile durch SET-Oxidation und folgende Kupplung der hochreaktiven transienten Radikale **20** mit der langlebigen persistenten Nickel(II)-Spezies **22** beruhend auf dem persistenten Radikaleffekt,^[10] was die Kreuzkupplung in hohen Ausbeuten unter sehr milden Reaktionsbedingungen erlaubt. Substrate mit β -Wasserstoffatomen und vielfältigen funktionellen Gruppen sind einsetzbar. Bemerkenswerterweise

werden die klassischen Reaktionsmuster umgekehrt, da jetzt selektive Kupplungen von C(sp³)-Nucleophilen wie Benzyltrifluorboraten in Gegenwart der weniger leicht oxidierbaren C(sp²)-Nucleophile wie Phenyltrifluorborat ermöglicht werden. Die Hauptbeschränkung der Strategie besteht gegenwärtig darin, dass nur sehr leicht oxidierbare aliphatische Nucleophile wie Alkyltrifluorborate, Carbonsäuresalze oder Aniline eingesetzt werden können. Zukünftige Anstrengungen müssen auf die Erzielung hoher Enantioselektivitäten in asymmetrischen Kreuzkupplungen sekundärer Alkylnucleophile gerichtet werden. Diese Beschränkungen sollten sich durch Feinabstimmung des Photoredoxkatalysators und des chiralen Liganden am Nickelkatalysator überwinden lassen.^[4, 2c]

Zusammengefasst ist die berichtete oxidative Photoredoxaktivierungs-Kreuzkupplungs-Methode eine sehr elegante Strategie, um Reaktivitätsbeschränkungen in klassischen Kreuzkupplungsreaktionen zu überwinden. Die duale verwobene Photoredox-Nickelkatalyse wird zukünftig nicht nur effizientere Kreuzkupplungen mit schwachen Nucleophilen erlauben, sondern kann vor allem als Vorlage dazu dienen, wie strategisch schwierige C-C-Bindungsknüpfungen asymmetrisch erreicht werden können. Damit werden leichter maßgeschneiderte Lösungen sowohl in der organischen Synthese als auch in der materialorientierten, medizinischen oder biologischen Chemie gefunden werden.

Eingegangen am 2. September 2014

Online veröffentlicht am 16. Oktober 2014

- [1] a) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More* (Hrsg.: A. de Meijere, S. Bräse, M. Oestreich), Wiley-VCH, Weinheim, 2014; b) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2 (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
- [2] Übersicht: a) U. Jahn, *Top. Curr. Chem.* **2012**, 320, 121–190; b) U. Jahn, *Top. Curr. Chem.* **2012**, 320, 191–322; c) U. Jahn, *Top. Curr. Chem.* **2012**, 320, 323–452.
- [3] Übersicht: H. Doucet, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2013–2030.
- [4] Ausgewählte Übersichten: a) *Chemical Photocatalysis* (Hrsg.: B. König), deGruyter, Berlin, 2013; b) C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5322–5363; c) N. Hoffmann, *ChemSusChem* **2012**, 5, 352–371.
- [5] Übersicht: M. N. Hopkinson, B. Sahoo, J.-L. Li, F. Glorius, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 3874–3886.
- [6] M. Osawa, H. Nagai, M. Akita, *Dalton Trans.* **2007**, 827–829.
- [7] a) D. Kalyani, K. B. McMurry, S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 18566–18569; b) B. Sahoo, M. N. Hopkinson, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 5505–5508; c) X. Shu, M. Zhang, Y. He, H. Frei, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 5844–5847; d) Y. Ye, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 9034–9037.
- [8] Übersichten: a) T. Koike, M. Akita, *Synlett* **2013**, 2492–2505; b) M. Akita, T. Koike, A. Inagaki, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2014**, 72, 538–547.
- [9] a) J. C. Tellis, D. N. Primer, G. A. Molander, *Science* **2014**, 345, 433–436; b) Z. Zuo, D. T. Ahneman, L. Chu, J. A. Terrett, A. G. Doyle, D. W. C. MacMillan, *Science* **2014**, 345, 437–440.
- [10] a) H. Fischer, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3581–3610; b) A. Studer, T. Schulte, *Chem. Rec.* **2005**, 5, 27–35, und zitierte Übersichten.