

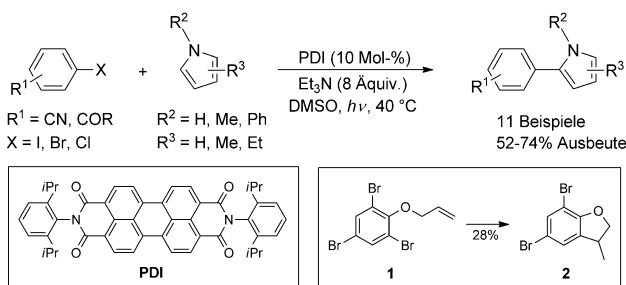
# C-C-Bindungsbildung durch Photoredoxkatalyse: Fortschritte wohin man blickt\*\*

Miguel Peña-López, Alonso Rosas-Hernández und Matthias Beller\*

Asymmetrische Synthese · C-C-Bindungsbildung ·  
Einelektronentransfer · Photoredoxkatalyse

Die Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen ist ein wichtiges Werkzeug der modernen organischen Synthese. Unter den zahlreichen Verfahren, die bisher entwickelt wurden, erweisen sich übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungen als besonders vielversprechend.<sup>[1]</sup> Ein Problem dieser Methode kann jedoch die hohe Aktivierungsenergie für den Transmetallierungsschritt darstellen. Überschüssige Base, hohe Temperaturen oder stöchiometrische Mengen von Ag- und Cu-Salzen wurden eingesetzt, um solche Schritte zu erleichtern; dies schränkt aber die Bandbreite an funktionellen Gruppen im Substrat ein und begünstigt Nebenreaktionen. Eine Lösung könnte die Verwendung von Photoredoxkatalysatoren sein, die mittels sichtbarem Licht die Bildung von Radikalen mit ungewöhnlichen Reaktivitäten induzieren, um chemische Reaktionen unter milden Bedingungen auszulösen.<sup>[2]</sup>

Als ein jüngstes Beispiel berichteten König et al. über eine praktische Methode für C-C-Bindungsbildungsreaktionen zwischen Arylhalogeniden und Pyrrolen mit sichtbarem Licht und einem metallfreien Photokatalysator (Schema 1).<sup>[3]</sup>



Schema 1. Metallfreie photokatalytische Arylierung von substituierten Pyrrolen.

[\*] Dr. M. Peña-López,<sup>[+]</sup> A. Rosas-Hernández,<sup>[+]</sup> Prof. Dr. M. Beller  
Leibniz-Institut für Katalyse e.V. an der Universität Rostock  
Albert-Einstein-Straße 29a, 18059 Rostock (Germany)  
E-Mail: Matthias.Beller@catalysis.de

[+] Diese Autoren trugen zu gleichen Teilen zu dieser Arbeit bei.

[\*\*] Wir danken dem Land Mecklenburg-Vorpommern und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) für Fördermittel. M.P.L. dankt der European Commission für ein Marie Curie Intra-European Fellowship im Rahmen des 7<sup>th</sup> Framework Programme (PIEF-GA-2012-328500), A.R. dankt dem DAAD für finanzielle Unterstützung.

Der entscheidende Aspekt dieser Studie war die Verwendung eines Perylenendiimids (**PDI**), das in einem einzigen Katalyzyklus zwei Photonen absorbiert kann und auf diese Weise genügend Energie aufnimmt, um das hohe Reduktionspotential ( $E^\circ$ ) von Arylchloriden zu überwinden. Verschiedene substituierte Pyrrole wurden aryliert und ergaben die entsprechenden Kupplungsprodukte in guten Ausbeuten. Die radikalische Natur dieser Reaktion wurde durch die Umwandlung des Oxoallylsubstrats **1** zum 5-exo-Cyclisierungsprodukt **2**<sup>[4]</sup> sowie durch den Einsatz von TEMPO als Radikalfänger bewiesen.

Bei einem anderen Ansatz hat man Photoredoxprozesse mit Kupplungssequenzen kombiniert (Abbildung 1).<sup>[5]</sup> Hier-

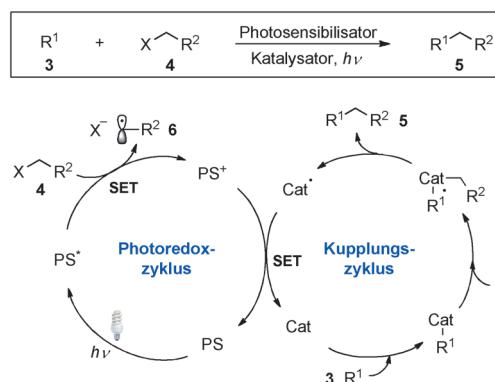
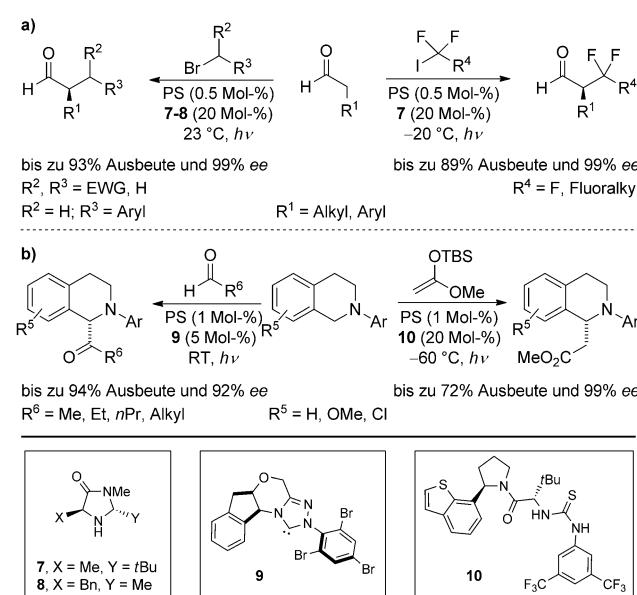


Abbildung 1. Duale Katalyse: gekoppelte Photoredoxkatalyse und C-C-Kupplung. PS, Photosensibilisator; Cat, Übergangsmetall- oder Organokatalysator; R<sup>1</sup>, organisches Substrat.

bei erzeugt die Betrahlung eines Photosensibilisators (PS) mit sichtbarem Licht den angeregten Komplex (PS\*), der ein genügend hohes Reduktionspotential hat, um die Oxidation eines organischen Substrats **4** zum Alkyrradikal **6** durch Ein-Elektronen-Transfer (SET) zu induzieren. Die anschließende Reaktion zwischen dieser reaktiven Zwischenstufe und Substrat **3**, das zuvor mit einem im Kupplungszyklus agierenden Übergangsmetallkomplex oder Organokatalysator (Cat) aktiviert wurde, führt zur Bildung des gewünschten Kupplungsprodukts **5** und einer radikalischen Spezies des Katalysators. Abschließend regeneriert ein zweiter SET-Prozess zwischen diesem Radikal und der oxidierten Form des Photosensibilisators beide katalytisch aktiven Spezies. Die Re-

aktion erzeugt neue Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen, deren stereoselektiver Aufbau aus prochiralen Substraten durch geeignete Wahl des chiralen Organokatalysators oder Liganden (im Fall der metallkatalysierten Variante) gesteuert werden kann.

Die Anwendung solcher dualen katalytischer Systeme in der asymmetrischen Synthese hat in den vergangenen Jahren ein großes Interesse hervorgerufen. Zum Beispiel gelang MacMillan und Mitarbeitern die effiziente Bildung chiraler Zentren durch enantioselektive  $\alpha$ -Alkylierung prochiraler Aldehyde mit Alkyl- und Benzylhalogeniden unter Verwendung von  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2]$  ( $\text{bpy} = 2,2'\text{-Bipyridin}$ ) oder  $[\text{Ir}(\text{ppy})_3]$  ( $\text{ppy} = 4\text{-}(1\text{-Pyrrolidinyl})\text{pyridin}$ ) als Photosensibilisatoren und enantiomerenreinen Imidazolidinonen **7–8** als Organokatalysatoren (Schema 2a).<sup>[6]</sup> Der angeregte Zustand des

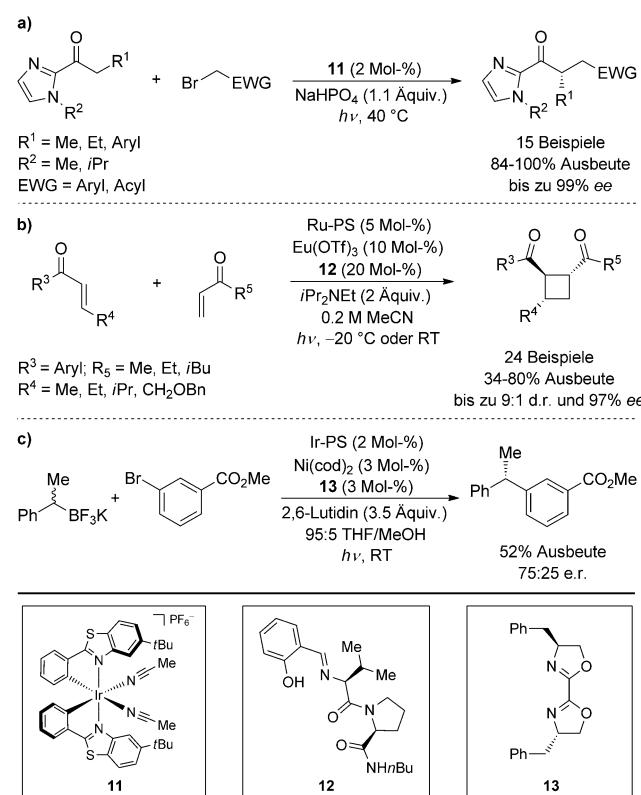


**Schema 2.** Ausgewählte Beispiele von asymmetrischen Photoredoxkatalysatoren.

Photosensibilisator fördert die Umwandlung des Bromids in das Alkyradikal, welches an das stereokontrollierende Enamin addiert, das durch die Reaktion des Aldehyds mit dem chiralen sekundären Amin erzeugt wurde. Die Reaktion hat ein relativ breites Substratspektrum und toleriert eine Vielzahl von funktionellen Gruppen. Sie wurde im weiteren Verlauf der Studien auf die  $\alpha$ -Trifluor- und  $\alpha$ -Perfluoralkylierung von Aldehyden ausgedehnt, die gute Ausbeuten und exzellente Enantioselektivitäten lieferten (Schema 2a).<sup>[7]</sup> In ähnlicher Weise beschrieben die Gruppen von Jacobsen und Rovis verschiedene enantioselektive Anwendungen dieser photoredoxkatalytischen Methode, insbesondere die  $\alpha$ -Acylierung und  $\alpha$ -Alkylierung von *N*-Aryltetrahydrochinolinen durch die Reaktion mit Aldehyden oder einem Silyketenacetal (Schema 2b).<sup>[8]</sup> Die Kombination aus katalytischen Mengen von  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2]$  und chiralen Liganden wie dem *N*-heterocyclischen Carben **9** und Thioharnstoff **10** erlaubt außerdem die effiziente Durchführung entsprechender C–H-Funktionalisierungen. Diese Reaktionen sind bereits heute

von beträchtlichem Nutzen für die Synthese, dennoch herrscht weiterhin Bedarf an der Entwicklung von allgemeineren und vielseitigeren Methoden mit einfachen Reaktionsbedingungen und leicht verfügbaren Reagentien.

In den letzten Monaten wurden bemerkenswerte Fortschritte in der asymmetrischen Photoredoxkatalyse veröffentlicht, die neue Perspektiven für lichtinduzierte Kupplungsprozesse eröffnen. Während bei den bisherigen Beispielen Photosensibilisatoren und Katalysatoren als separate Reagenzien zugesetzt wurden, berichteten nun Meggers und Mitarbeiter über die Anwendung eines chiralen Iridiumkomplexes, der beide Funktionen übernimmt und auf diese Weise die enantioselektive Bildung einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung ermöglicht (Schema 3a).<sup>[9]</sup> Insbesondere



**Schema 3.** Neue Entwicklungen in der asymmetrischen Photoredoxkatalyse.

zeigten die Autoren, dass der oktaedrische Iridium(III)-Komplex **11**, der mit zwei achiralen zweizähnigen Liganden in der Weise komplexiert ist, dass eine metallzentrierte Chiralität vorliegt, auf dreierlei Weise als katalytisches, photoredoxaktives und chirales Zentrum wirkt und die  $\alpha$ -Alkylierung von Acylimidazolen mit Benzyl- und Phenacylbromiden vermittelt. Die Bestrahlung des Reaktionsgemisches mit sichtbarem Licht bei 40 °C in der Gegenwart von 2 Mol-% des metallischen Komplexes **11** und  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (1.1 Äquiv.) als Base lieferte ein breites Spektrum von 2-substituierten Produkten mit hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten. Die katalytischen Photoredox- und Kupplungszyklen sind über einen intermediären  $\text{Ir}^{\text{III}}$ -Enolatkomplexe gekoppelt, und der

chiralitätserzeugende Schritt ist die exergonische Addition eines photoreduktiv erzeugten elektrophilen Radikals an das elektronenreiche metallkoordinierte Enolat.

In einer weiteren Studie entwickelten Yoon und Mitarbeiter eine komplementäre Methode zur Erzeugung chiraler Zentren mittels Photoredoxprozessen (Schema 3b).<sup>[10]</sup> In diesem Fall wird die asymmetrische [2+2]-Photocycloaddition von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen zum Aufbau der entsprechenden Cyclobutane durch ein Katalysatorsystem aus  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2]$  und einer stereokontrollierenden Lewis-Säure erreicht. Die als Kokatalysator eingesetzte Lewis-Säure besteht aus dem Schiff-Base-Liganden **12** und  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$ . Bei Bestrahlung mit sichtbarem Licht bei Raumtemperatur oder  $-20^\circ\text{C}$  in der Gegenwart von  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  als Base werden drei stereogene Zentren mit gutem Diastereomerenverhältnis gebildet, und man erhält das Hauptisomer mit exzellentem Enantiomerenüberschuss. Der entscheidende Aktivierungsschritt der Cycloaddition beinhaltet die Ein-Elektronen-Reduktion eines Lewis-Säure-aktivierten Arylenons durch eine  $\text{Ru}^1$ -Spezies, die durch Bestrahlung von  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$  in der Gegenwart eines Donor-Amins erzeugt wurde.

Schließlich berichteten Molander und Mitarbeiter über eine durch zwei Übergangsmetalle katalysierte photoredox-aktivierte Kreuzkupplung von sekundären Organobor-Reagentien mit Arylbromiden (Schema 3c).<sup>[11]</sup> Interessanterweise lieferte die Reaktion des racemischen (1-Phenylethyl)trifluoroborats mit Methyl-3-brombenzoat in Gegenwart von  $[\text{Ir}(\text{dFCF}_3\text{ppy})_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$  als Photosensibilisator und  $[\text{Ni}(\text{cod})_2]/\text{Bisoxazol}$  **13** ( $\text{cod} = \text{Cyclooctadienyl}$ ) als chiralem Kupplungskatalysator das 1,1-Diarylethan in moderater Ausbeute und mit einem vielversprechenden Enantiomerenverhältnis von 75:25. Dieses ermutigende Experiment zeigt, dass die stereokonvergente Synthese von enantiomerenangereicherten Verbindungen mittels Photokatalyse bei geeigneter Wahl der Reaktionsbedingungen und chiralen Liganden gelingen kann.

Wir haben hier die jüngsten Entwicklungen auf dem Gebiet der asymmetrischen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsbildung mittels kombinierter Photoredoxkatalyse und Kupplungsreaktionen vorgestellt. Wie die Arbeit von Meggers et al. zeigt, kann dies mit nur einem einzigen Katalysator gelingen, z. B. einem chiralen Iridiumkomplex, der gleichzeitig als chiraler Katalysator und Photosensibilisator wirkt. Diese Reaktionen öffnen neue Wege für die asymmetrische Katalyse mit Licht als „grüner“ Energiequelle.

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5006–5008  
*Angew. Chem.* **2015**, *127*, 5090–5092

- [1] a) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More* (Hrsg.: A. de Meijere, S. Bräse, M. Oestreich), Wiley-VCH, Weinheim, **2014**; b) M. L. Crawley, B. M. Trost, C. H. Shen, *Selected Applications of Transition Metal-Catalyzed Carbon–Carbon Cross-Coupling Reactions in the Pharmaceutical Industry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2012**; c) X.-F. Wu, P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9047–9050; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9231–9234.
- [2] a) M. Reckenthaler, A. G. Griesbeck, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2727–2744; b) J. Xuan, L.-Q. Lu, J.-R. Chen, W.-J. Xiao, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6755–6770; c) C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363; d) J. M. R. Narayanan, C. R. J. Stephenson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102–113; e) K. Zeitler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9785–9789; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9969–9974.
- [3] I. Ghosh, T. Ghosh, J. I. Bardagi, B. König, *Science* **2014**, *346*, 725–728.
- [4] H. Kim, C. Lee, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12303–12306; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12469–12472.
- [5] a) M. N. Hopkinson, B. Sahoo, J.-L. Li, F. Glorius, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3874–3886; b) E. Jahn, U. Jahn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13326–13328; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 13542–13544; c) A. E. Allen, D. W. C. MacMillan, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 633–658.
- [6] a) H.-W. Shih, M. N. Vander Wal, R. L. Grange, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13600–13603; b) D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, *322*, 77–80; c) P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1360–1363; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1386–1389. Für ähnliche Beispiele mit Halbleitern oder organischen Farbstoffen als Photokatalysatoren siehe: d) M. Cherevatskaya, M. Neumann, S. Füldner, C. Harlander, S. Kümmel, S. Dankesreiter, A. Pfitzner, K. Zeitler, B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4062–4066; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4138–4142; e) M. Neumann, S. Füldner, B. König, K. Zeitler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 951–954; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 981–985.
- [7] D. A. Nagib, M. E. Scott, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10875–10877.
- [8] a) G. Bergonzini, C. S. Schindler, C.-J. Wallentin, E. N. Jacobsen, C. R. J. Stephenson, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 112–116; b) D. A. DiRocco, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8094–8097.
- [9] H. Huo, X. Shen, C. Wang, L. Zhang, P. Röse, L.-A. Chen, K. Harms, M. Marsch, G. Hilt, E. Meggers, *Nature* **2014**, *515*, 100–103.
- [10] J. Du, K. L. Skubi, D. M. Schultz, T. P. Yoon, *Science* **2014**, *344*, 392–396.
- [11] J. C. Tellis, D. N. Primer, G. A. Molander, *Science* **2014**, *345*, 433–436.

Eingegangen am 28. November 2014  
 Online veröffentlicht am 17. März 2015