

## Photokatalyse

Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201511443  
Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201511443

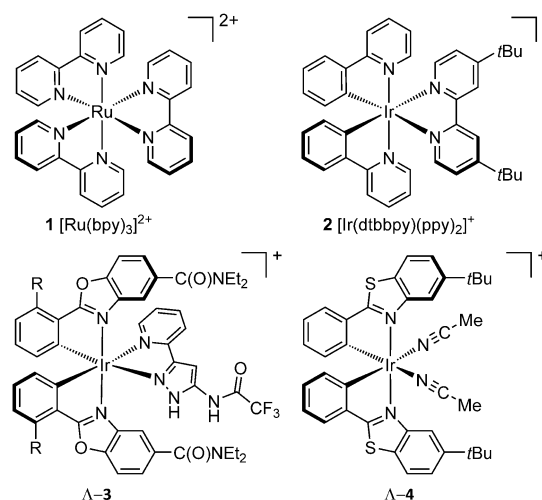
## Hoch enantioselektive Photoreaktionen durch Photokatalysatoren mit chiralen Metallzentren

Adrian G. Amador und Tehshik P. Yoon\*

Asymmetrische Katalyse · Chiralität · Photokatalyse · Radikalreaktionen

Seit vielen Jahrzehnten ist die Kontrolle der Stereochemie organischer Reaktionen ein zentrales Thema der Synthesechemie. Strukturell verschiedenste chirale Katalysatoren ermöglichten die Stereokontrolle fast aller Arten von organischen Umsetzungen. Leider stellen photochemische Reaktionen eine Ausnahme hiervon dar, denn trotz beträchtlichen Aufwands erwies sich die Entwicklung von Katalysatoren, die eine hoch enantioselektive photochemische Umsetzung katalysieren, als anspruchsvolles Unterfangen.<sup>[1]</sup> Es gibt eine Reihe von Ansätzen, um die besonderen Schwierigkeiten bei der Stereokontrolle photochemischer Reaktionen zu erklären. So sind die energiereichen Zwischenstufen photochemischer Reaktionen oft sehr kurzlebig und daher nur schwer durch exogene Katalysatoren zu beeinflussen. Daneben unterscheiden sich diese Zwischenstufen strukturell recht stark von den Substraten in konventionellen, thermisch induzierten Reaktionen; aus diesem Grund könnten für eine optimale Stereokontrolle photochemischer Reaktionen Katalysator-geometrien nötig sein, die sich von den Geometrien konventioneller Katalysatoren grundsätzlich unterscheiden. Ungeachtet dieser Gründe haben in jüngster Zeit photochemische Reaktionen mit hoher Enantioselektivität einige Verbreitung gefunden.

Viele der jüngsten Erfolge auf diesem Gebiet basieren auf einem wiederauflebenden Interesse an oktaedrischen Komplexen von Ru<sup>II</sup> und Ir<sup>III</sup> als Katalysatoren für photoinduzierte Elektronentransfers (Abbildung 1, Katalysatoren **1** und **2**).<sup>[2]</sup> Diese Photoredoxkatalysatoren erzeugen durch die Absorption von Licht redoxaktive angeregte Zustände, welche durch einfache Ein-Elektronen-Oxidation oder -Reduktion ein breites Spektrum von Reaktionen initiieren können. Bemerkenswerterweise zeigte sich, dass diese Übergangsmetallkatalysatoren zur Verwendung in dualen Katalysen geeignet sind, in welchen der Photoredoxkatalysator mit einem zweiten Katalysator kombiniert wird, der die Stereokontrolle übernimmt. Es wurden sowohl chirale Organokatalysatoren als auch Lewis- und Brønsted-Säuren als Ko-

Abbildung 1. Oktaedrische Komplexe von Ru<sup>II</sup> und Ir<sup>III</sup>.

katalysatoren eingesetzt, um die Reaktivität verschiedener photokatalytisch erzeugter Zwischenstufen zu steuern.<sup>[3]</sup> Die Photoredoxkatalysatoren, obwohl selbst chiral, wurden hierbei fast ausschließlich in racemischer Form eingesetzt. Nur in wenigen Fällen wurde die eigentliche Stereochemie des Metallzentrums im Hinblick auf eine Enantioselektivitätskontrolle von Photokatalysen untersucht, und in der Regel fand man nur einen geringen Grad an Stereoselektivität.<sup>[4]</sup>

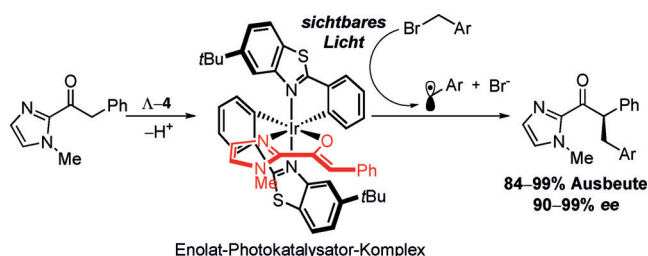
In den vergangenen Jahren erforschte die Arbeitsgruppe Meggers die Verwendung von Iridiumkomplexen mit chiralen Metallzentren als enantioselektive Katalysatoren für organische Umsetzungen. Anfangs nutzten Meggers und Mitarbeiter die chiralen Architekturen als Gerüste, um katalytisch wirksame funktionelle Gruppen in einem konformativ starren und stereochemisch wohldefinierten Raum zu positionieren (vgl. Katalysator **Λ-3**, Abbildung 1); neben Gruppen zur Transferhydrierung wurden dabei auch nukleophile Amine sowie Brønsted-Säuren verwendet.<sup>[5]</sup> In diesen Studien blieb das chirale Metallzentrum chemisch inert und stellte nur das starre strukturelle Gerüst für die katalytische Reaktion zur Verfügung, ohne direkt chemisch an der Katalyse beteiligt zu sein. Die Autoren zeigten anschließend, dass ähnliche Iridiumkomplexe mit chiralen Metallzentren, an welche hemilabile Acetonitril-Liganden gebunden waren, als chirale Lewis-Säuren konjugierte Additionen katalysieren konnten (Komplex **Λ-4**).<sup>[6]</sup> Dabei blieb die Stereochemie am Metall-

[\*] A. G. Amador, Prof. T. P. Yoon  
Department of Chemistry  
University of Wisconsin-Madison  
1101 University Avenue, Madison, WI 53706 (USA)  
E-Mail: tyoon@chem.wisc.edu

ORCID<sup>®</sup> der Autoren zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201511443> zu finden.

zentrum des Komplexes erhalten, obwohl für die gute katalytische Aktivität ein schneller Ligandenaustausch nötig ist.

In einer aktuellen Reihe von Veröffentlichungen zeigten Meggers und Mitarbeiter, dass Iridiumkomplexe mit chiralen Metallzentren unter Verwendung von sichtbarem Licht als Photoredoxkatalysatoren fungieren können. Die verwendeten Iridiumkomplexe übernehmen hierbei beide Rollen, nämlich als Lewis-Säure und als Photokatalysator (Schema 1). So zeigte die erste Arbeit dieser Serie,<sup>[7]</sup> dass der Iri-

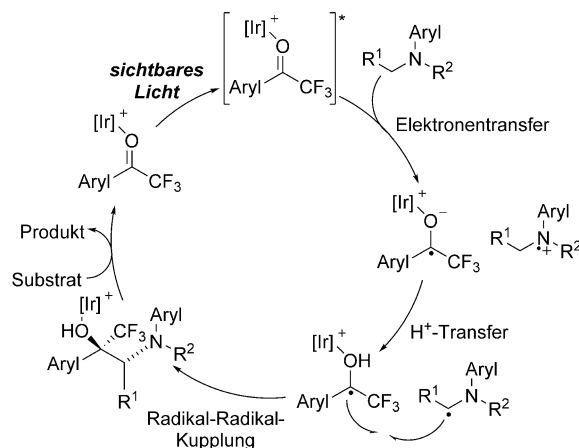
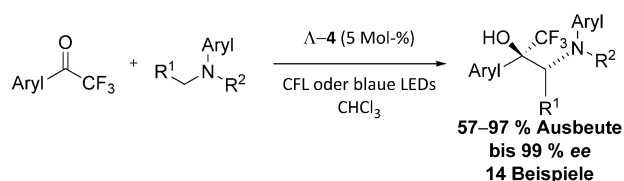


**Schema 1.** Die von Meggers und Mitarbeitern durchgeführte Photokatalyse unter Verwendung eines Iridiumkomplexes mit chiralem Metallzentrum.

diumkomplex  $\Lambda$ -4 zunächst als Lewis-Säure die Enolisierung eines Acylimidazol-Substrats katalysiert. Der resultierende Komplex aus Enolat und Lewis-Säure fungiert dann als Photokatalysator; unter Photoanregung fördert der Triplett-Iridiumkomplex eine Ein-Elektronen-Reduktion eines Benzylhalogenids und führt so zu einem elektrophilen radikalischen Intermediat. Dieses Radikal fängt einen anderen Enolatkomplex ab, wodurch eine neue  $\alpha$ -C-C-Bindung gebildet wird; der hierbei erreichte ungewöhnlich hohe Grad an Stereokontrolle steht in Übereinstimmung mit der Enantioselektivität, welche in thermochemischen Reaktionen mit **4** erreicht wird. In weiteren Arbeiten wurde dasselbe Konzept verwendet, um Ketone mit Radikalen aus anderen Photoredoxreaktionen enantioselektiv umzusetzen.<sup>[8]</sup>

Die enantioselektive Umsetzung von photochemisch erzeugten elektrophilen Radikalen stieß in den letzten Jahren mehr und mehr auf Interesse. Dabei kommen die von MacMillan und Mitarbeitern verwendeten Photoredoxmethoden<sup>[9]</sup> denen von Meggers noch am nächsten, wobei MacMillan jedoch ein chirales Amin als separaten Kokatalysator benutzte, um die Stereochemie beim Angriff des Radikals zu steuern. Diese Strategie hat den Vorteil, dass die enantioselektiven Eigenschaften des Kokatalysators und die photophysikalischen Eigenschaften des Photokatalysators unabhängig voneinander optimiert werden können. Der von Meggers verwendete Ansatz mit einem gleichzeitig chiralen und photokatalytisch aktiven Katalysator stellt dagegen eine größere Herausforderung dar, weil die Struktur des Katalysators sowohl die Enantioselektivität als auch die photophysikalischen Eigenschaften des Katalysators beeinflusst. Es spricht für die außerordentliche stereochemische Leistungsfähigkeit der chiralen Iridiumkomplexe, dass Meggers trotzdem eine Reihe von hoch enantioselektiven Photoreaktionen verwirklichen konnte.

In einer jüngsten Arbeit zeigten Meggers et al., dass chirale Iridiumkomplexe als enantioselektive Photokatalysatoren für die Synthese von chiralen 1,2-Aminoalkoholen verwendet werden können, indem sie eine Kreuzkupplung zweier Radikale katalysieren (Schema 2).<sup>[10]</sup> Der vorgeschla-



**Schema 2.** Die von Meggers beschriebene Kreuzkupplung zweier Radikale (oben) und der vorgeschlagene Reaktionsmechanismus (unten).

gene Reaktionsmechanismus unterscheidet sich fundamental vom Mechanismus mit elektrophilen Radikalen in Meggers' früheren Arbeiten und beinhaltet einen photoinduzierten Elektronentransfer von einem tertiären Arylamin auf ein am Katalysator gebundenes Keton. Während unterschiedliche aromatische Amine in dieser Reaktion eingesetzt werden konnten, erwiesen sich nur Heteroaryltrifluormethylketone als elektronenarm genug, um mit dieser Methode umgesetzt werden zu können. Die Autoren erklären diesen Befund dadurch, dass nur bei dieser Art von Ketonen die resultierenden Ketylradikale persistente Radikale sind und daher wenig Neigung zur Homodimerisierung zeigen. Somit ergibt sich für die Reaktivität solcher Radikale, dass sie für eine radikalische Heterokupplung zur Verfügung stehen. Im Fall des hier vorgeschlagenen Mechanismus reagiert das photochemisch erzeugte Aminradikal mit dem persistenten Ketylradikal; da diese Reaktion in der chiralen Umgebung des Iridiumkomplexes abläuft, ergibt sich eine erstaunlich hohe Enantioselektivität.

Gleichzeitig zu dieser neuesten Arbeit entwickelten Ooi und Mitarbeiter eine duale Katalyse für die photokatalytische Kreuzkupplung zweier Radikale, wobei der Photoredoxkatalysator in Kombination mit einer Brønsted-Säure als Kokatalysator eingesetzt wird.<sup>[11]</sup> Beide Ansätze haben ihre Vorzüge: Während Meggers' Methode einfacher in der Anwendung ist, zeigt Oois duale Katalyse einmal mehr, wie leicht sich ein Photoredoxkatalysator mit einer weiteren

Klasse chiraler Kokatalysatoren kombinieren lässt, in diesem Fall mit wasserstoffübertragenden Verbindungen, welche im Labor des Autors entwickelt wurden. Im Zusammenhang mit enantioselektiven Photoreaktionen sollten beide Strategien als wichtige Komplemente angesehen werden.

Die Besonderheit bei Meggers' Studien ist jedoch, dass diese spezielle Architektur chiraler Iridiumkatalysatoren in zwei mechanistisch sehr unterschiedlichen Photoreaktionen erfolgreich eingesetzt werden konnte. Dieser Befund steht in starkem Kontrast zur recht überschaubaren Zahl früherer Versuche, chirale Photokatalysatoren zur enantioselektiven photochemischen Synthese zu verwenden. Zieht man außerdem die hohen Enantioselektivitäten in Betracht, welche diese oktaedrischen Iridiumkomplexe mit chiralen Metallzentren auch in nicht-photochemischen Reaktionen erreichen, so erkennt man, dass diese Komplexe erstaunlich allgemein als asymmetrische Katalysatoren fungieren. Somit stellt sich die Frage, ob diese Komplexe vielleicht eine neue privilegierte Struktur für die asymmetrische Katalyse darstellen. Die Verfügbarkeit solcher privilegierter Strukturen ist bei der Suche nach neuen enantioselektiven Reaktionen höchst willkommen, und die Entdeckung eines fundamental neuen privilegierten Katalysators ist ein seltenes Ereignis.<sup>[12]</sup> Es ist eine vielversprechende Aussicht, dass diese Iridiumkomplexe womöglich eine privilegierte Struktur darstellen und so eine Lösung für das alte Problem der Stereokontrolle photochemischer Reaktionen bieten könnten.

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 2304–2306  
*Angew. Chem.* **2016**, 128, 2348–2350

- [1] R. Brimiouille, D. Lenhart, M. M. Maturi, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 3872–3890; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 3944–3963.

- [2] C. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5322–5363.  
[3] a) D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, 322, 77–80; b) J. Du, K. L. Skubi, D. M. Schultz, T. P. Yoon, *Science* **2014**, 344, 392–396; c) L. J. Rono, H. G. Yayla, D. Y. Wang, M. F. Armstrong, R. R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 17735–17738.  
[4] Ein seltenes Beispiel: T. Hamada, H. Ishida, S. Usui, Y. Watanabe, K. Tsumura, K. Ohkubo, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 909–911.  
[5] a) L.-A. Chen, W. Xu, B. Huang, J. Ma, L. Wang, J. Xi, K. Harms, L. Gong, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 10598–10601; b) L.-A. Chen, X. Tang, J. Xi, W. Xu, L. Gong, E. Meggers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 14021–14025; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 14271–14275; c) J. Ma, X. Ding, Y. Hu, Y. Huang, L. Gong, E. Meggers, *Nat. Commun.* **2014**, 5, 4531.  
[6] H. Huo, C. Fu, K. Harms, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 2990–2993.  
[7] H. Huo, X. Shen, C. Wang, L. Zhang, P. Rose, L.-A. Chen, K. Harms, M. Marsche, G. Hilt, E. Meggers, *Nature* **2014**, 515, 100–103.  
[8] a) C. Wang, Y. Zheng, H. Huo, P. Rose, L. Zhang, K. Harms, G. Hilt, E. Meggers, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 7355–7359; b) H. Huo, C. Wang, K. Harms, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 9551–9556.  
[9] H.-W. Shih, M. N. Vander Wal, R. L. Grange, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 13600–13603.  
[10] C. Wang, J. Qin, K. Shen, R. Riedel, K. Harms, E. Meggers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 685–688; *Angew. Chem.* **2016**, 128, 695–698.  
[11] D. Uraguchi, N. Kinoshita, T. Kizu, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 13768–13771.  
[12] T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, 299, 1691–1693.

Eingegangen am 9. Dezember 2015  
Online veröffentlicht am 21. Januar 2016