

## Screeningmethoden

Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201600995  
Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201600995Schnelles Entdecken photokatalytischer Reaktionen durch  
mechanismusbasiertes ScreeningMatthew N. Hopkinson, Adrián Gómez-Suárez, Michael Teders, Basudev Sahoo und  
Frank Glorius\*

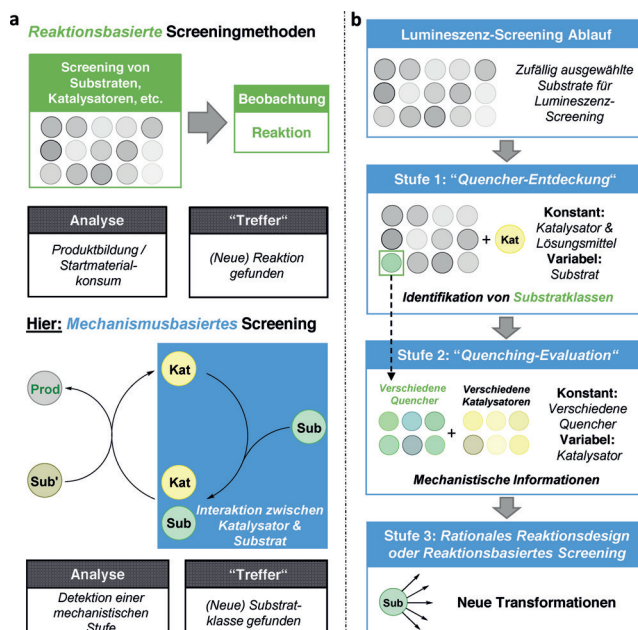
Professor Andreas Pfaltz gewidmet

**Abstract:** Ein konzeptionell neuartiger mechanismusbasierter Screeningansatz zur schnellen Entdeckung photokatalytischer Reaktionen wird beschrieben. Im Unterschied zu herkömmlichen Screeningmethoden, in denen die gesamte Reaktion betrachtet wird, wird bei diesem Ansatz nur ein einzelner mechanistischer Schritt einer katalytischen Reaktion analysiert. Durch Verwendung von Lumineszenzspektroskopie zur Identifizierung des Quenching-Schlüsselschritts in photokatalytischen Reaktionen wurden in einem initialen Screening von 100 Komponenten zwei vielversprechende Substratklassen identifiziert. Ein zweites, fokussierteres Screening lieferte mechanistische Einblicke, die zur Entwicklung von Proof-of-Concept-Reaktionen verwendet wurden. Zusammenfassend erleichtert diese schnelle und intuitive Herangehensweise die Entdeckung und Entwicklung neuer photokatalytischer Reaktionen.

Die Entdeckung neuer chemischer Reaktionen basiert oft auf einem tiefen Verständnis des Reaktionsmechanismus und der grundlegenden Reaktivitätstrends und -prinzipien. Dennoch wird in der Literatur auch oftmals von bahnbrechenden Ergebnissen berichtet, bei denen der Schlüsselfortschritt nicht geplant war, sondern durch experimentelle Zufälle entdeckt wurde. Solche zufälligen Beobachtungen können durch die Anwendung von Screening-Strategien beschleunigt werden, bei denen neue Reaktivitäten durch das Testen mehrerer Substrate, Reagenzien und Reaktionsbedingungen in einer möglichst effizienten Weise aufgedeckt werden.<sup>[1,2]</sup> Unabhängig von der jeweils verwendeten Strategie wird das Resultat des Screenings in den meisten Fällen durch direkte oder indirekte Beobachtung des Produkts in der rohen Reaktionslösung („Treffer“) bestimmt. Chemische Reaktionen werden dabei als diskrete Prozesse betrachtet und können als „reaktionsbasierte“ Methoden kategorisiert werden. Wir haben uns gefragt, ob Screeningmethoden entwickelt werden können, welche nicht die Identifizierung einer neuen Ge-

samtreaktion zum Ziel haben, sondern einen einzigen mechanistischen Schritt in einem katalytischen Zyklus fokussieren. Das Unterteilen einer Gesamtreaktion in katalytische Teilschritte kann zu einem tieferen Verständnis der Reaktivität beitragen, wie durch Pfaltz<sup>[3]</sup> und andere<sup>[4]</sup> gezeigt wurde, und ist äußerst hilfreich für die Reaktionsoptimierung sowie für mechanistische Rückschlüsse.<sup>[1]</sup>

Das Konzept dieses mechanismusbasierten Screenings zur Entdeckung von neuen Reaktivitäten ist in Abbildung 1a für einen repräsentativen katalytischen Prozess dargestellt. Entscheidend hierbei ist das Auftreten einer Wechselwirkung



**Abbildung 1.** a) Konzeptionelle Unterschiede zwischen reaktionsbasierter und mechanismusbasierter Screeningmethoden. b) Strategie der hier vorgestellten mechanismusbasierten Screeningmethode, die im Rahmen der Photokatalyse angewendet wurde.

zwischen dem Substrat (Sub) und dem Katalysator (Kat). Falls die Entstehung dieser Wechselwirkung direkt untersucht werden könnte, ließen sich durch Screening unterschiedlicher Komponenten potentielle neue Substrate für diesen katalytischen Prozess identifizieren, ohne dass diese Substrate auch in anderen katalytischen Schritten wirksam sein müssen. Ausgestattet mit den so identifizierten Substraten könnten

[\*] Dr. M. N. Hopkinson, Dr. A. Gómez-Suárez, M. Teders, Dr. B. Sahoo, Prof. Dr. F. Glorius  
Organisch-Chemisches Institut  
Westfälische Wilhelms-Universität Münster  
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)  
E-Mail: glorius@uni-muenster.de

Hintergrundinformationen und die Identifikationsnummer (ORCID) eines Autors sind unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201600995> zu finden.

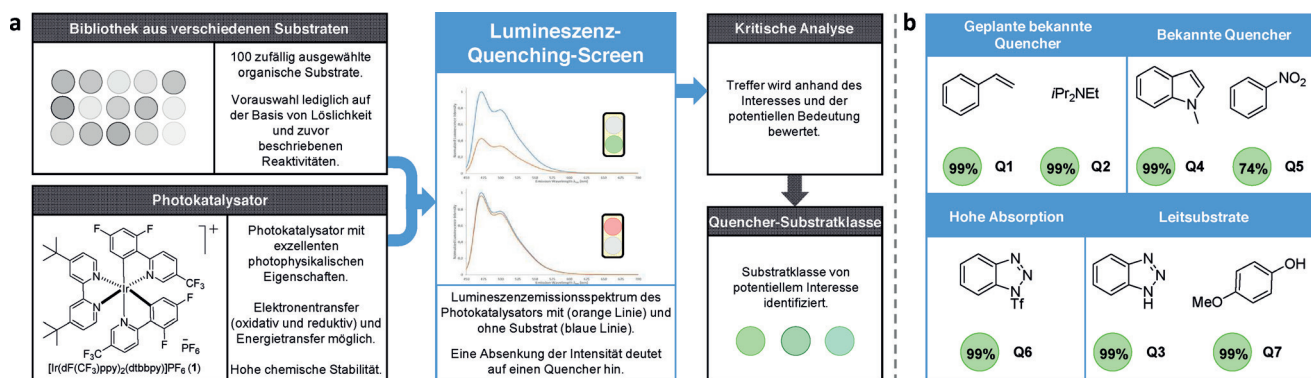
Reaktionen auf rationale Weise gezielt entworfen werden. Durch die Analyse von verschiedenen Substraten, Katalysatoren und Reaktionsbedingungen könnte diese Herangehensweise außerdem mechanistische Einblicke ermöglichen, welche gezielt zur Reaktionsentwicklung genutzt werden können. Alternativ könnten die entdeckten Substrate in einem fokussierteren reaktionsbasierten Hochdurchsatzscreening verwendet werden, was die Vorteile beider Ansätze zur Identifizierung neuer Reaktivitäten und Reaktionen kombiniert.

Zur Validierung des Konzept wollten wir mechanismusbasiertes Screening zur Entdeckung neuer photokatalytischer Reaktionen mit sichtbarem Licht anwenden.<sup>[5,6]</sup> Der Schlüsselschritt, der allen photokatalytischen Reaktionen zugrunde liegt, ist das Quenchen des angeregten Zustands eines Photokatalysators durch ein organisches Substrat. Es kommt zur Bildung einer hochreaktiven Radikalspezies, die eine Vielzahl von exothermen Reaktionen eingehen kann.<sup>[5,7]</sup> In diesem dynamischen Prozess wird Energie des sichtbaren Lichts von einem Katalysator auf ein im sichtbaren Wellenlängenbereich nicht absorbierendes Substrat übertragen. Dieser Prozess kann mittels Lumineszenzspektroskopie direkt untersucht werden.<sup>[8,9]</sup> Hierzu wird das Emissionsspektrum des Katalysators in Anwesenheit eines potentiellen Substrats mit dem Spektrum des isolierten Photokatalysators verglichen, sodass eine schnelle und intuitive Bestimmung der Quenching-Eigenschaften des Substrats möglich ist. Mithilfe dieses Ansatzes können direkte experimentelle Daten erhalten werden, und die Vorkenntnis von Redoxpotentialen oder der Triplettenergie im angeregten Zustand der Substrate ist nicht erforderlich.<sup>[10]</sup> Durch Durchführung der Experimente in einem anderen Lösungsmittel können Aussagen über den Einfluss des Lösungsmittels auf den Quenchingprozess getroffen werden.

Basierend auf diesem Prinzip haben wir eine zweistufige Screeningstrategie zur schnellen Entdeckung neuer photokatalytischer Reaktionen entworfen (Abbildung 1b). In der ersten Stufe wird ein „Quencher-Entdeckungs“-Screening durchgeführt, dessen Ziel die Identifizierung neuer potentieller Substratklassen durch Screening der Quenching-Eigenschaften einer Vielzahl von organischen Komponenten mit einem einzelnen repräsentativen Photokatalysator darstellt. Hierzu wurde der Iridium(III)-Komplex  $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$  (**1**),

$(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$  (**1**,  $\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy} = 2-(2,4\text{-Difluorphenyl})-3\text{-trifluormethylpyridin}$ ,  $\text{dtbbpy} = 4,4'\text{-Di-tert-butyl-2,2'-bipyridin}$ ) ausgewählt, der exzellente photophysikalische Eigenschaften besitzt und chemisch robust ist. Die Redox Eigenschaften des Katalysators im angeregten Zustand ( $E_{1/2}(*\text{Ir}^{\text{III}}-\text{Ir}^{\text{II}}) = +1.21\text{ V}$  gegen SCE,  $E_{1/2}(\text{Ir}^{\text{IV}}-*\text{Ir}^{\text{III}}) = -0.89\text{ V}$  gegen SCE) und die Triplett-Zustandsenergie ( $E_{\text{T}}(\mathbf{1}) = 61\text{ kcal mol}^{-1}$ ) sind für die Entwicklung neuartiger Photoredox- oder photosensibilisierter Reaktionen attraktiv.<sup>[11]</sup> Eine Bibliothek aus 100 potentiellen Quenchern aus kommerziell erhältlichen Komponenten wurde randomisiert zusammengestellt, lediglich eingeschränkt durch ihre Löslichkeit in Acetonitril. Der Photokatalysator **1** ( $10\text{ }\mu\text{M}$ ) und 2500 Äquivalente des jeweiligen Substrats wurden unter sauerstofffreien Bedingungen in zuvor entgastem Acetonitril in einer Küvette gelöst. Die Lumineszenzemission ( $I$ ) von **1** bei  $472\text{ nm}$  ( $\lambda_{\text{ex}} = 420\text{ nm}$ ) wurde unter diesen Bedingungen mit einem Fluoreszenzspektrometer gemessen und mit dem Spektrum des isolierten Photokatalysators verglichen ( $I_0$ ). Ein prozentuales Quenching  $F$  wurde als die prozentuale Abnahme der Emissionsintensität bei  $472\text{ nm}$  definiert ( $F = 100 \times (1 - I/I_0)$ ). Bei einem Wert  $F > 25\%$  wurden die Substrate als potentielle Quencher eingordnet, um experimentellen Fehlern und internen Filtereffekten Rechnung zu tragen.<sup>[8]</sup>

Der Arbeitsablauf eines „Quencher-Entdeckungs“-Screenings ist in Abbildung 2a dargestellt; die jeweils zugehörigen Lumineszenzspektren sind in den Hintergrundinformationen hinterlegt. Unter den 100 potentiellen Quenchern wurde bei sieben Komponenten ein prozentuales Quenching  $F > 25\%$  festgestellt. Zwei dieser identifizierten Substrate sind bereits als Quencher des angeregten Zustands von **1** beschrieben worden, nämlich Styrol (**Q1**)<sup>[12]</sup> und *N,N*-Diisopropylamin (**Q2**),<sup>[13]</sup> die zur Validierung der Methode der Substratbibliothek zugesetzt wurden. Als weitere Quencher wurden 1*H*-Benzotriazol (**Q3**), 1-Methylindol (**Q4**), Nitrobenzol (**Q5**), 1-Trifluormethansulfonylbenzotriazol (**Q6**) und 4-Methoxyphenol (**Q7**) identifiziert (Abbildung 2b). Anschließend wurde eine Literaturrecherche durchgeführt, um Aussagen über die Neuheit und die potentielle Wichtigkeit der entdeckten Substrate als Quencher treffen zu können. Weiterführende Screenings mit 1-Methylindol (**Q4**) und Nitrobenzol (**Q5**) wurden nicht durchgeführt, da diese bereits als Quencher photokatalytischer Reaktionen mit sichtbarem

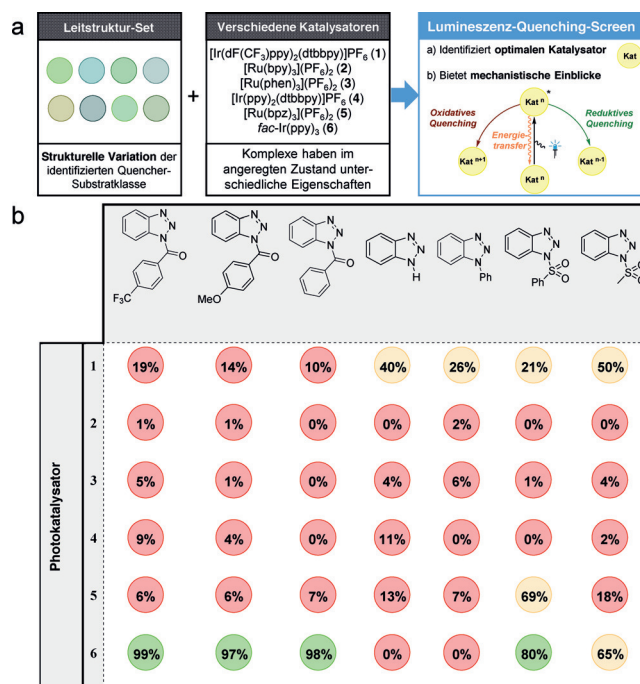


**Abbildung 2.** a) Arbeitsablauf bei der „Quencher-Entdeckung“, die zur schnellen Entdeckung in der Photokatalyse verwendet wird. b) Strukturen der 7 identifizierten Quencher-Substrate (Quenching-Anteile  $F$  sind in Kreisen angegeben).

Licht beschrieben wurden.<sup>[14,15]</sup> Daher wurde **Q6** als Quencher vernachlässigt, da eine hohe Absorption von sichtbarem Licht durch diese Komponente festgestellt wurde ( $A > 3$  bei 420 nm). Das im Fall von **Q6** erhaltene Lumineszenzspektrum sollte somit aufgrund des Vorliegens einer Nichtlinearität zwischen Emissionsintensität und der Konzentration des Lumophors aufgrund der hohen Absorption mit Vorsicht begutachtet werden.<sup>[8,16]</sup> Die verbleibenden zwei Substrate **Q3** und **Q7** sollten dynamische Quencher von durch sichtbares Licht angeregten Photokatalysatoren darstellen. Bekräftigt wird dies bei Berücksichtigung der in der Literatur aufzufindenden Triplettenergien des angeregten Zustands und der Redoxpotentiale dieser beiden Substrate. Benzotriazole wurden noch nicht als Quencher von durch sichtbares Licht angeregten Photokatalysatoren beschrieben, zeigen aber eine starke Photoaktivität nach Anregung mit UV-Strahlung (z. B. in der Graebe-Ullmann-Reaktion).<sup>[17]</sup> Hingegen wurden strukturell ähnliche Azide und Diazoniumsalze bereits vielfach als Quencher in Photokatalysen verwendet.<sup>[5h,18]</sup> Von einem direkten, reduktiven Quenching verschiedener Photokatalysatoren durch Phenole wurde hingegen berichtet,<sup>[19]</sup> und auch die Redoxaktivität von Tyrosinderivaten wurde ausführlich in vivo untersucht.<sup>[20]</sup> Die Verwendung von Phenolderivaten als Substrate in photokatalytischen Transformationen ist hingegen erstaunlich selten, und bei den meisten Beispielen wurde von keinem direkten Quenching durch die jeweiligen Phenole berichtet.<sup>[21]</sup>

Nach der Identifizierung der beiden Substratklassen wurde ein zweites „Quenching-Evaluations“-Screening durchgeführt. Hierzu wurden mehrere Derivate der identifizierten Substratklassen mit unterschiedlichen Photokatalysatoren untersucht, sodass die Eigenschaften der Komponenten, den angeregten Zustand verschiedener Photokatalysatoren zu quenchern, gezielt zum Informationsgewinn und somit als Hilfsmittel zur Reaktionsentwicklung genutzt werden können. Darüber hinaus lässt sich durch das Maß des Quenchings der Substrate mit den jeweiligen Katalysatoren aufgrund der entsprechenden Redoxpotentiale und Triplettenergien der Katalysatoren im angeregten Zustand eine Aussage über den Quenchingmechanismus treffen.<sup>[22]</sup> Das Konzept dieses „Quenching-Evaluations“-Screenings ist in Abbildung 3a dargestellt. Zusätzlich zu dem anfänglich entdeckten Quencher **Q3** wurden mehrere strukturell unterschiedliche Benzotriazole untersucht. Hierdurch können zusätzliche Informationen durch die Trends der Quenching-Eigenschaften der Substrate als Funktion ihrer jeweiligen elektronischen Eigenschaften erhalten werden, sodass tiefere Einblicke in den Quenchingmechanismus ermöglicht werden und gezielt Photokatalysatoren für die Aktivierung eines spezifischen Substrats gewählt werden können. Die Lumineszenzspektren der sechs Photokatalysatoren (**1–6**, 10  $\mu\text{M}$ ) wurden daher unter sauerstofffreien Bedingungen in entgasstem Acetonitril jeweils in Anwesenheit der sieben Benzotriazole bestimmt (25 mM, 2500 Äquiv. des Substrats). Die Ergebnisse dieses „Quenching-Evaluations“-Screenings sind in Abbildung 3b dargestellt; weitere Details sind den Hintergrundinformationen zu entnehmen.

Im Rahmen dieses „Quenching-Evaluations“-Screenings konnte festgestellt werden, dass der ursprünglich identifi-



**Abbildung 3.** a) Konzept des „Quenching-Evaluations“-Screenings. b) Ergebnisse des „Quenching-Evaluations“-Screenings unterschiedlicher Benzotriazole ( $F \leq 25\%$  rot dargestellt,  $F \geq 70\%$  grün).

zierte Quencher **Q3** lediglich den Photokatalysator **1** quencht und somit insgesamt limitierte Quenching-Eigenschaften im Vergleich zu den unterschiedlichen N-substituierten Varianten besitzt. Benzotriazole mit elektronenziehenden Carboxyl- oder Sulfonylgruppen an der 1-Position des Benzotriazols stellen optimale Substrate für ein Quenching des Photokatalysators **6** dar. Da der  $\text{Ir}^{\text{III}}$ -Komplex **6** von allen verwendeten Photokatalysatoren das höchste Oxidationspotential im angeregten Zustand besitzt, liegt das Vorliegen eines oxidativen Quenchingprozesses nahe. Durch elektronenziehende Substituenten am Stickstoffatom ist möglicherweise die Bildung der geöffneten Diazonium-Form der Benzotriazole begünstigt und das Reduktionspotential wird erniedrigt. Im Falle des Quenchings von Photokatalysator **1** durch 1*H*-Benzotriazol liegt vermutlich ein Triplett-Triplett-Energie-transfer durch die isomere 2*H*-Form des Benzotriazols vor. Das 2*H*-Isomer weist eine Triplettenergie auf, die im Bereich der Triplettenergie des Photokatalysators liegt ( $E_{\text{T}}(2\text{H-Benzotriazol}) = 60 \text{ kcal mol}^{-1}$ ,  $E_{\text{T}}(\mathbf{1}) = 61 \text{ kcal mol}^{-1}$ ).<sup>[11,23]</sup>

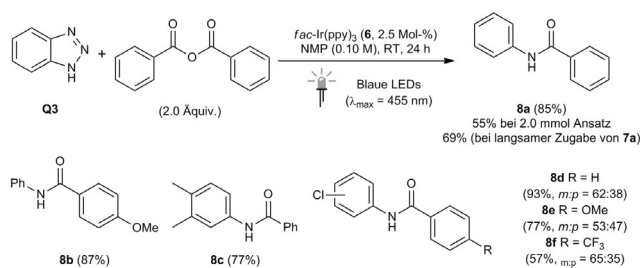
Mit den erhaltenen Informationen des „Quenching-Evaluations“-Screenings der Benzotriazole sollte nachfolgend die Entwicklung einer neuartigen, durch sichtbares Licht vermittelten Transformation unter Zuhilfenahme des mechanismusbasierten Screenings durchgeführt werden. Wie in der Quenching-Evaluation eindeutig zu erkennen ist, stellen Benzotriazole mit elektronenziehenden Substituenten am Stickstoffatom effiziente oxidative Quencher von reduzierenden Photokatalysatoren dar.

Nach einer Einelektronenreduktion sollte das resultierende Radikalanion ein Stickstoffmolekül freisetzen und somit ein Arylradikalanion, in ähnlicher Weise wie bei den als

Quenchern häufig verwendeten Aryldiazoniumsalzen, gebildet werden.<sup>[5h]</sup> Anschließend Wasserstoffatomabstraktion vom Lösungsmittel oder einer anderen Spezies in der Reaktionslösung würde dann zur Bildung des geschützten Anilins in einem insgesamt stickstoffeliminierenden Prozess führen.

Durch die Wahl einer Substrat-/Katalysator-Kombination, welche im Rahmen des Screenings zur Beobachtung von Quenching führte, wurde 1-Benzoylbenzotriazol (**7a**) durch Bestrahlung mit blauen LEDs (5 W,  $\lambda_{\text{max}} = 455 \text{ nm}$ ) mit *fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub> als Katalysator in einer Proof-of-Concept-Reaktion in Acetonitril als Lösungsmittel umgesetzt. Nach einer Bestrahlungszeit von 13 h bei Raumtemperatur konnte das Anilid **8a** in einer GC-Ausbeute von 28 % identifiziert werden. In Abwesenheit von Licht oder ohne Zugabe des Katalysators **6** wurde keine Produktbildung beobachtet (< 2 % GC-Ausbeute). In Übereinstimmung mit den Ergebnissen des Screenings wurde bei Verwendung der anderen 5 Photokatalysatoren keine Bildung des Produkts beobachtet (< 2 % GC Ausbeute). Die anderen Benzotriazolderivate, die im Rahmen des Screenings untersucht wurden, wurden ebenfalls unter den gleichen Bedingungen mit *fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub> als Katalysator umgesetzt. Die meisten Ergebnisse stimmten mit dem Screening überein, allerdings wurde im Fall der 1-Sulfonyl-substituierten Substrate Phenylsulfonylbenzotriazol und 1-Methansulfonylbenzotriazol keine Produktbildung beobachtet, obwohl im Rahmen des Screenings ein Quenching des Photokatalysators **6** festgestellt wurde. Diese Beobachtung zeigt, dass der Quenchingprozess lediglich einen Schritt des katalytischen Zyklus darstellt und dass es sein kann, dass in einer bestimmten Reaktion ein bestimmter Photokatalysator oder ein Substrat nicht kompatibel mit anderen Schritten des katalytischen Zyklus ist, sodass die Bildung des gewünschten Produkts nicht stattfindet. Im Rahmen der Optimierung konnte die Effizienz dieser Transformation durch die Wahl von *N*-Methylpyrrolidin (NMP) als Lösungsmittel bei der Verwendung von entweder vorgebildetem 1-Benzoylbenzotriazol oder durch die langsame In-situ-Bildung dieses Substrats aus 1*H*-Benzotriazol und Benzoesäureanhydrid gesteigert werden (siehe Hintergrundinformationen für Details).<sup>[24]</sup> Unter diesen Bedingungen wurde das Anilid **8a** in einer Ausbeute von 85 % isoliert. Die Transformation konnte ebenfalls mit unterschiedlich substituierten Benzotriazolen oder mit unterschiedlicher Substitution an der Stickstoffschutzgruppe in guten Ausbeuten durchgeführt werden (Schema 1).

Durch sichtbares Licht vermittelte Reaktionen mit Phenolen als Quenchern sind erstaunlich selten, vor allem wenn man bedenkt, dass diese bereits zuvor als reduktive Quencher einiger Photokatalysatoren beschrieben worden sind.<sup>[19]</sup> Um einen Überblick über die Quenching-Eigenschaften der verschiedenen Phenole zu erhalten, wurden 8 Phenole einem „Quenching-Evaluations“-Screening unterzogen (Details siehe Hintergrundinformationen). Wie aufgrund der vorhandenen Literatur erwartet, sprechen die Trends in den Quenching-Eigenschaften bei diesem Screening im Fall der meisten Substrate für das Vorliegen eines reduktiven Quenchingmechanismus. Die Kombination von stark oxidierenden Photokatalysatoren und elektronenreichen Phenolen führte zu einem ausgeprägten Quenching der Lumineszenz. Als

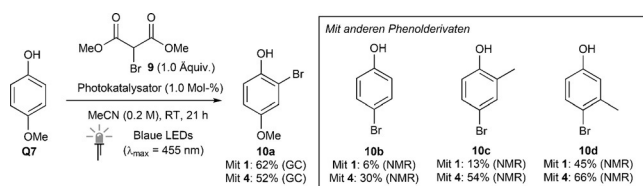


**Schema 1.** Durch sichtbares Licht vermittelte Stickstoffeliminierung von Benzotriazolen.

Anomalie dieses Trends wurde das effiziente Quenching von *fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub> (**6**), welches das niedrigste Reduktionspotential im angeregten Zustand von allen untersuchten Photokatalysatoren besitzt, durch 2-Naphthol identifiziert. In diesem Fall lässt sich das Quenching durch einen Triplett-Triplett-Energietransfer erklären ( $E_{\text{T}}(2\text{-Naphthol}) = 54 \text{ kcal mol}^{-1}$  und  $E_{\text{T}}(\textbf{6}) = 58 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Diese detaillierten Einblicke demonstrieren die Stärke der zweiten Stufe der „Quenching-Evaluation“, da die individuellen Quenching-Eigenschaften der spezifischen Komponenten schnell und einfach bestimmt werden können.

Mit den erhaltenen Ergebnissen sollte in einem nächsten Schritt durch rationales Design eine Proof-of-Concept-Reaktion, welche Phenole als direkte Quencher des Photokatalysators involviert, entwickelt werden. Nach Einelektronenoxidation durch einen angeregten Photokatalysator könnte das resultierende Radikalkation in einem Halogentransferprozess zur Bildung von Brom-substituierten Substraten führen, welche ein nützliches Ausgangsmaterial in organischen Synthesen darstellen.<sup>[25]</sup> Eine ähnliche, durch sichtbares Licht vermittelte Bromierung von Phenolen wurde kürzlich beschrieben, allerdings findet hierbei kein direktes Quenching durch das Phenolderivat statt.<sup>[21a]</sup> Durch die Wahl einer geeigneten Substrat-/Katalysator-Kombination anhand der erhaltenen Screeningergebnisse wurde 4-Methoxyphenol (**Q7**) mit dem Katalysator *fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub> (1.0 Mol-%) in Anwesenheit von Dimethylbrommalonat (**9**, 1.0 Äquiv.) in Acetonitril als Lösungsmittel unter Bestrahlung mit blauen LEDs (5W,  $\lambda_{\text{max}} = 455 \text{ nm}$ ) umgesetzt. Nach 21 h bei Raumtemperatur wurde das bromierte Produkt **10a** als einziges Regioisomer in einer GC-Ausbeute von 62 % erhalten. Bei Durchführung der Reaktion in Abwesenheit von Licht oder ohne Zugabe von Photokatalysator **1** wurde keine Produktbildung festgestellt (< 1 % GC-Ausbeute). Bei Durchführung der Reaktion mit [Ir(ppy)<sub>2</sub>(dtbbpy)]PF<sub>6</sub> als Photokatalysator wurde eine Abweichung von den im Screening erhaltenen Daten beobachtet. Obwohl im Rahmen des Screenings kein Quenching des im Vergleich zu **6** weniger oxidierenden Komplexes **4** durch **Q7** beobachtet wurde, wurde das bromierte Produkt **10a** in einer GC-Ausbeute von 52 % erhalten. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass in diesem Fall ein alternativer Quenchingmechanismus vorliegt, bei dem der Photokatalysator **4** durch Brommalonat **9** gequenchet wird.<sup>[24,26]</sup> Diese Vermutung konnte durch Stern-Volmer-Lumineszenzlöschungsanalyse bestätigt werden (siehe Hintergrundinformationen).

Unsere Ergebnisse zeigen eindeutig, wie mechanismusbasierte Screeningmethoden bereits am Anfang die Entwicklung neuer photokatalytischer Reaktionen durch die Gewinnung mechanistischer Informationen bereichern können. In diesem Fall kann je nach Phenolsubstrat durch die Wahl des Katalysators eine Initiierung des photokatalytischen Zyklus auf zwei verschiedenen Wegen erfolgen. Bei elektronenreichen Phenolen wie **Q7** liegt ein direktes reduktives Quenching des Katalysators **1** vor, das somit den effizienteren Prozess darstellt, während alternativ ein oxidativer Quenchingprozess durch Brommalonat **9** unter Beteiligung des Katalysators **4** bei beispielsweise Phenol abläuft, das selbst nur ein sehr schlechter Quencher von **1** ist (Schema 2). Interessanterweise werden in den Reaktionen mit Phenol, *o*-Kresol und *m*-Kresol die jeweiligen *para*-funktionalisierten Produkte in sehr hohen Selektivitäten erhalten (*p:o/m* > 20:1), sodass dieser photokatalytische Prozess hilfreich für die Synthese von *para*-halogenierten Arenen sein könnte.<sup>[27,28]</sup>



**Schema 2.** Durch sichtbares Licht vermittelte Bromierung von Phenolen.

Zusammenfassend konnten wir demonstrieren, dass eine mechanismusbasierte Screeningmethode zur Entdeckung neuer chemischer Reaktivitäten angewendet werden kann. Durch Lumineszenzspektroskopie konnten direkte experimentelle Daten des entscheidenden Quenchingschritts in photokatalytischen Zyklen erhalten werden, und zwei neue Substratklassen, Benzotriazole und Phenole, wurden identifiziert. Die aus dem Screening erhaltenen mechanistischen Einblicke konnten zur Entwicklung und Optimierung neuer photokatalytischer Transformationen mit den zuvor identifizierten Quenchern herangezogen werden. Diese Screeningmethode ist schnell, leicht durchführbar und vielseitig und ermöglicht die direkte Gewinnung von experimentellen Daten ohne Vorkenntnisse der Redoxpotentiale oder kinetischer Parameter. Wir glauben, dass diese mechanismusbasierte Screeningmethode auch zur schnellen Entdeckung vieler anderer organischer Reaktionen hilfreich sein könnte.

## Danksagung

Wir danken Prof. B. J. Ravoo (WWU Münster) für die Bereitstellung der Fluoreszenz- und UV/Vis-Spektrometer und für technische Hilfestellung sowie Dr. habil. C. A. Strassert, T. Gensch, Dr. L. Candish, Dr. E. A. Standley, Dr. B. Maji (alle WWU Münster) und H. Osaki (Nagoya University, Japan) für hilfreiche Diskussionen. Diese Arbeit wurde durch finanzielle Mittel der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Leibniz-Preis) und der Alexander von Humboldt-Stiftung (M.N.H.) unterstützt.

**Stichwörter:** Benzotriazole · Lumineszenz · Phenole · Photokatalyse · Screening

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 4361–4366  
*Angew. Chem.* **2016**, 128, 4434–4439

- [1] Übersichtsartikel: a) K. D. Collins, T. Gensch, F. Glorius, *Nat. Chem.* **2014**, 6, 859; b) L. Weber, K. Illgen, D. M. Almstetter, *Synlett* **1999**, 366.
- [2] Beispiele für reaktionsbasierte Screeningmethoden: a) A. McNally, C. K. Prier, D. W. C. MacMillan, *Science* **2011**, 334, 1114; b) D. W. Robbins, J. F. Hartwig, *Science* **2011**, 333, 1423; c) A. Buitrago Santanilla, et al., *Science* **2015**, 347, 49; d) E. Wolf, E. Richmond, J. Moran, *Chem. Sci.* **2015**, 6, 2501.
- [3] a) C. Markert, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2498; *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2552; b) C. Markert, P. Rösel, A. Pfaltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 3234; c) A. Teichert, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3360; *Angew. Chem.* **2008**, 120, 3408; d) C. A. Müller, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3363; *Angew. Chem.* **2008**, 120, 3411; e) I. Fleischer, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 95; f) C. Ebner, C. A. Müller, C. Markert, A. Pfaltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 4710; g) F. Bächle, J. Duschmalé, C. Ebner, A. Pfaltz, H. Wennemers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12619; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 12851; h) F. Bächle, I. Fleischer, A. Pfaltz, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 2247.
- [4] Beispiele: a) C. Hinderling, P. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2253; *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2393; b) B. Dominguez, N. S. Hodnett, G. C. Lloyd-Jones, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4289; *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4419; c) J. Wassenaar, E. Jansen, W.-J. van Zeist, F. M. Bickelhaupt, M. A. Siegler, A. L. Spek, J. N. H. Reek, *Nat. Chem.* **2010**, 2, 417; Thermographie zur Evaluation der Katalysatoreffizienz: d) S. J. Taylor, J. P. Morken, *Science* **1998**, 280, 267.
- [5] Ausgewählte Übersichtsartikel über Photokatalyse: a) K. Zeitler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9785; *Angew. Chem.* **2009**, 121, 9969; b) T. P. Yoon, M. A. Ischay, J. Du, *Nat. Chem.* **2010**, 2, 527; c) F. Teplý, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2011**, 76, 859; d) J. M. R. Narayanam, C. R. J. Stephenson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 102; e) J. Xuan, W.-J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 6828; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 6934; f) L. Shi, W. Xia, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 7687; g) S. Fukuzumi, K. Ohkubo, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 561; h) D. P. Hari, B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4734; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 4832; i) Y. Xi, H. Yi, A. Lei, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 2387; j) C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5322; k) M. Reckenthäler, A. G. Griesbeck, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2727; l) M. N. Hopkinson, B. Sahoo, J.-L. Li, F. Glorius, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 3874; m) D. M. Schultz, T. P. Yoon, *Science* **2014**, 343, 1239176; n) T. Koike, M. Akita, *Top. Catal.* **2014**, 57, 967; o) D. A. Nicewicz, T. M. Nguyen, *ACS Catal.* **2014**, 4, 355; p) E. Meggers, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 3290.
- [6] G. Ciamician, *Science* **1912**, 36, 385.
- [7] J. W. Tucker, C. R. J. Stephenson, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1617.
- [8] J. R. Lakowicz, *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, Springer, New York, **2006**.
- [9] Lumineszenzsteigerung oder -quenching wurde als analytisches Hilfsmittel in reaktionsbasierten Screenings verwendet. Beispiele: a) J. P. Stambuli, S. R. Stauffer, K. H. Shaughnessy, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2677; b) W. G. Lewis, F. G. Magallon, V. V. Fokin, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9152; c) D. A. DiRocco, K. Dykstra, S. Krska, P. Vachal, D. V. Conway, M. Tudge, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 4802; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 4902. Ein Beitrag zur Anwendung von Fluoreszenzquenching zur Identifizierung von Reaktionspartnern: d) B. Xia, B. Gerard, D. M. Solano, J. Wan, G. Jones II, J. A. Porco, Jr., *Org. Lett.* **2011**, 13, 1346.

- [10] Diese thermodynamischen Überlegungen sind für die Abschätzung des Ablaufs eines Quenchings wichtig, allerdings müssen auch kinetische Faktoren, welche Elektronen- oder Energietransfer begünstigen können, berücksichtigt werden. Diese Effekt und jene, welche sich aufgrund der Variation des Reaktionsmediums ergeben, werden oft unterschätzt und sind nur schwer vorherzusagen. Siehe Lit. [7].
- [11] M. S. Lowry, J. I. Goldsmith, J. D. Slinker, R. Rohl, R. A. Pascal, Jr., G. G. Malliaras, S. Bernhard, *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 5712.
- [12] Z. Lu, T. P. Yoon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10329; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10475.
- [13] J. Hu, J. Wang, T. H. Nguyen, N. Zheng, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1977.
- [14] Beispiele: a) A. Gieseler, E. Steckhan, O. Wiest, F. Knoch, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1405; b) S. Lerch, L.-N. Unkel, M. Brascholz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6558; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 6676.
- [15] Beispiele: a) T. Hirao, J. Shiori, N. Okahata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 1763; b) M. A. Cismesia, M. A. Ischay, T. P. Yoon, *Synthesis* **2013**, 2699.
- [16] Weitere Details zu durchgeführten NMR- und UV/Vis-Untersuchungen zum Ausschluss von möglichem statischem Quenching durch **Q3** oder **Q7** sind in den Hintergrundinformationen zu finden. Zusätzliche Informationen in dieser Phase könnten auch durch die Analyse der Lebensdauer des angeregten Zustands von **1** erhalten werden. Allerdings wird zur Messung eine spezielle Ausstattung benötigt, welche üblicherweise nicht in chemischen Laboratorien zu finden ist.
- [17] a) C. Graebe, F. Ullmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1896**, 291, 16; b) A. R. Katritzky, B. Yang, R. Abonia, R. Insuasty, *J. Chem. Res. Synop.* **1996**, *12*, 540. Übersichtsartikel über N-substituierte Benzotriazole: c) A. R. Katritzky, X. Lan, J. Z. Yang, O. V. Denisko, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 409.
- [18] H. Wang, S. Yu, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4272.
- [19] a) C. Bronner, O. S. Wenger, *J. Phys. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 70; b) K. Miedlar, P. K. Das, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7462.
- [20] J. Stubbe, W. A. van der Donk, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 705.
- [21] a) Y. Zhao, Z. Li, C. Yang, R. Lin, W. Xia, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 622; b) T. R. Blum, Y. Zhu, S. A. Nordeen, T. P. Yoon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11056; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 11236; c) T. Hamada, H. Ishida, S. Usui, Y. Watanabe, K. Tsumura, K. Ohkubo, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 909.
- [22] A. R. Katritzky, F. B. Ji, W. Q. Fan, J. K. Gallos, J. V. Greenhill, R. W. King, P. J. Steel, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 190.
- [23] J. Catalán, P. Pérez, *Chem. Phys. Lett.* **2005**, *404*, 304.
- [24] Für eine Diskussion des Reaktionsmechanismus, welche auf Stern-Volmer-Lumineszenzquenchingstudien und Reaktionsquantenausbeutebestimmung basiert, siehe Hintergrundinformationen.
- [25] Beispiele: a) G. S. Coumbarides, M. Dingjan, J. Eames, N. Werasooriya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 179; b) R. H. Mitchell, Y.-H. Lai, R. V. Williams, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4733; c) U. Bora, G. Bose, M. K. Chaudhuri, S. S. Dhar, R. Gopinath, A. T. Khan, B. K. Patel, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 247.
- [26] C.-J. Wallentin, J. D. Nguyen, B. Finkbeiner, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8875.
- [27] N. A. Romero, K. A. Margrey, N. E. Tay, D. A. Nicewicz, *Science* **2015**, *349*, 1326.
- [28] Für Details der Optimierung der Bromierung von Phenolen unter Verwendung von 3 Äquivalenten Dimethylbrommalonat, siehe Hintergrundinformationen.

Eingegangen am 28. Januar 2016,  
veränderte Fassung am 16. Februar 2016