

Synthese im Blickpunkt

Radikale durch Licht – molekularer Baukasten für komplexe Moleküle

Mit sichtbarem Licht lassen sich in Gegenwart bestimmter Katalysatoren Radikale bei Raumtemperatur erzeugen. Bisher waren diese Methoden auf Radikale begrenzt, die durch elektronenziehende Substituenten stabilisiert sind. Neuerdings sind auch nicht stabilisierte Radikale aus Alkoholen und Aminen zugänglich.

Radikale und geladene Intermediate mit gepaarten Elektronen sind häufig entgegengesetzt reaktiv. Konventionelle Radikalreaktionen erfordern hohe Reaktionstemperaturen, etwa Rückfluss in organischen Lösungsmitteln, Radikalstarter oder Bestrahlung mit energiereichem ultraviolettem Licht (Wellenlänge $\lambda \leq 380$ nm). Durch die harschen Reaktionsbedingungen sind viele funktionelle Gruppen nicht kompatibel; komplexe Zielverbindungen sind mit solchen Radikalen in der Regel nicht zu erschließen.

Photoredoxkatalyse mit energieärmerem sichtbarem Licht ermöglicht radikalische Umsetzungen schon bei Raumtemperatur.¹⁾ Als Katalysatoren dienen etwa Komplexe von Iridium der Oxidationsstufe +III wie (1a) – (1c) (= [Ir^{III}]) und von Ruthenium sowie organische Farbstoffe wie Eosin Y (1d) (Abbildung 1a). Die Energiedifferenz dieser Verbindungen zwischen höchstem besetzten und niedrigstem un-

besetzten Molekülorbital ist gering: Für Elektronenübergänge zwischen diesen Orbitalen genügt sichtbares Licht ($\lambda = 380$ bis 520 nm). Die meisten organischen Verbindungen absorbieren kein Licht im sichtbaren Spektralbereich, sodass selektiv der Katalysator angeregt wird. Während in den Iridiumkomplexen (1a) – (1c) blaues Licht die Elektronenübergänge verursacht, erfordert die Aktivierung von Eosin Y (1d) grünes Licht.

Anschließend überführt der Katalysator im angeregten Zustand $^*[\text{Ir}^{\text{III}}]$ die Eduktmoleküle (Substrate, S) in reaktive Radikalstufen, indem er ein Elektron überträgt (Abbildung 2b,c).²⁾ Bei diesem Prozess, dem Einelektrontransfer oder Single Electron Transfer (SET), wird entweder ein Elektron vom Substrat auf den angeregten Katalysator übertragen oder umgekehrt (Abbildung 2b beziehungsweise 2c).

Im ersten Fall wird das Ausgangsmaterial zum Radikalintermediat $^{\cdot}\text{S}^+$ oxidiert, während der Katalysator zum Iridiumkomplex der Oxidationsstufe +II [Ir^{II}] reduziert wird.

Beim zweiten Fall wird das Edukt zu $^{\cdot}\text{S}^-$ reduziert und der Iridiumkomplex zu [Ir^{IV}] oxidiert. Der angeregte Photokatalysator $^*[\text{Ir}^{\text{III}}]$ kann also als Oxidations- und Reduktionsmittel dienen.

Die aus dem Edukt entstandenen Radikalintermediate reagieren zu vom Produkt P abgeleiteten Radikalen $^{\cdot}\text{P}^+$ beziehungsweise $^{\cdot}\text{P}^-$. Ein finaler SET zwischen [Ir^{II}] oder [Ir^{IV}] und den radikalischen Intermediaten liefert das Produkt P und ermöglicht die Regenerierung des Photokatalysators [Ir^{III}].

Da der Photokatalysator sowohl ein Elektron abgibt als auch aufnimmt, sind die Prozesse insgesamt redoxneutral. Im Vergleich zu Protonen in der Brønsted-Säurekatalyse lassen sich hier Elektronen als Katalysator interpretieren.³⁾

Lichtinduzierte Radikalbildung

Alkohole (2) und Amine (3) sind gut verfügbar und kommen häufig in der Natur vor. Diese funktionellen Gruppen in Alkylradikale (1) umzuwandeln, würde also komplexe Moleküle einfach zugänglich machen (Abbildung 2). Tatsächlich entstehen Alkylradikale (1) durch Photoredoxkatalyse aus Alkylhalogeniden (4) (Abbildung 2a).

Solche Transformationen initiiert ein Einelektronentransfer vom angeregten Photokatalysator zum Halogenatom von (4) zu Zwischenstufe (II) (Abbildung 1c). Dieser Reduktionsschritt ist allerdings hauptsächlich auf Alkyljodide und -bromide beschränkt, die elektronenzie-



Peter Huy, Jahrgang 1980, leitet seit 2014 als Liebig-Stipendiat eine Nachwuchsgruppe an der Universität des Saarlands. Seine Forschungsinteressen betreffen homogene Katalyse und Naturstoffsynthese.

hende Gruppen Z wie Carbonylfunktionen, elektronenarme Heteroaromaten oder fluorierte Alkylreste tragen – negative mesomere (–M) und induktive (–I) Effekte stabilisieren nämlich die resultierenden Radikale (1a) und (1b).⁴⁾ Zusätzlich erleichtern die elektronenarmen Substituenten die Reduktion von (4) zu (II). Selbst im angeregten Zustand sind Photokatalysatoren in der Regel keine ausreichend starken Reduktionsmittel, um die Umwandlung von Alkylhalogeniden ohne Akzeptorsubstituenten zu vermitteln. Nicht stabilisierte Radikale des Typs (1c) sind über Oxalsäureester (5a) und (6) zugänglich (Abbildung 2a).

Solche Alkylradikale reagieren insbesondere mit stark elektrophilen Molekülen. Reaktionen von Diazoniumsalzen (11), die sich von aromatischen Aminen ableiten, unter Photoredoxkatalyse liefern Arylradikale (III) (Abbildung 2c). Aliphatische Diazoniumsalze (3) hingegen sind labil und zerfallen zu Alkenen (9) (Abbildung 2b). Daher sind aliphatische Diazoniumsalze nicht als Vorstufen zur Bildung von Alkylradikalen geeignet. Im Gegensatz dazu liefern Pyridiniumsalze (8), die sich in nur einem Schritt aus Aminen (3) herstellen lassen, durch Photoredoxkatalyse nicht stabilisierte Radikale (1c). Zudem macht die photokatalytische Decarboxylierung von Carbonsäuren Alkylradikale des Typs (1c) zugänglich.^{1,4)}

Radikale aus Alkoholen

Die Gruppen von Overman und MacMillan entwickelten eine Methode, um Cäsium- und Kaliummonoalkyloxalate (6) in Alkylradikale (1c) umzuwandeln, und zwar mit dem Iridiumkomplex (1b) (Abbildung 3a).^{5a,b)} Reaktion mit elektronenarmen Alkenen (12) liefert die Produkte (13). Dabei sind die Salze (6) leicht aus Alkoholen (2) zugänglich, etwa durch Umsetzung mit Oxalyl-

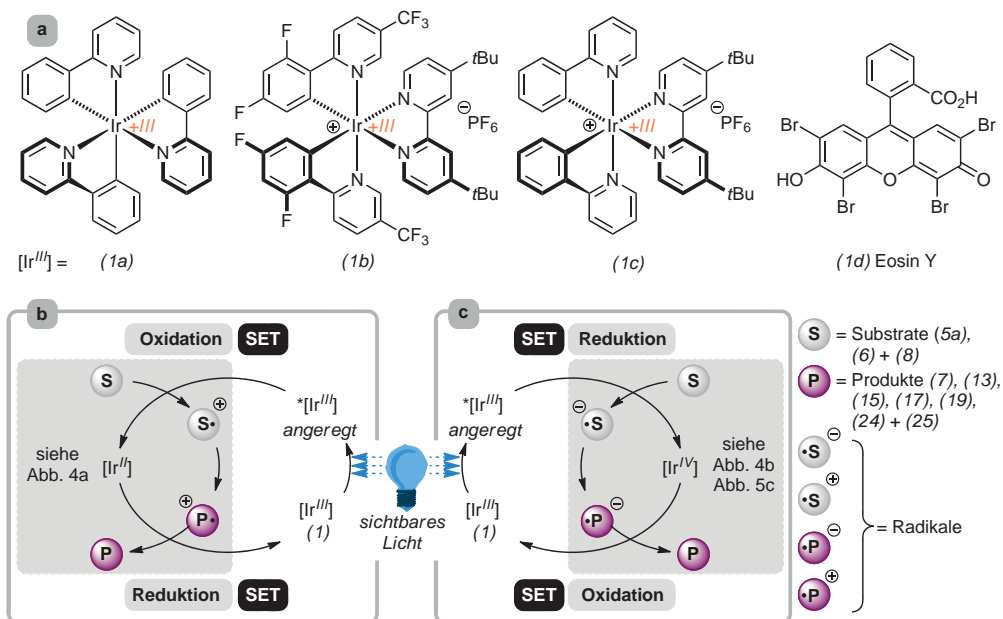


Abb. 1. a) Beispiele für Photokatalysatoren; b,c) vereinfachte Mechanismen für photoredoxkatalysierte Reaktionen.

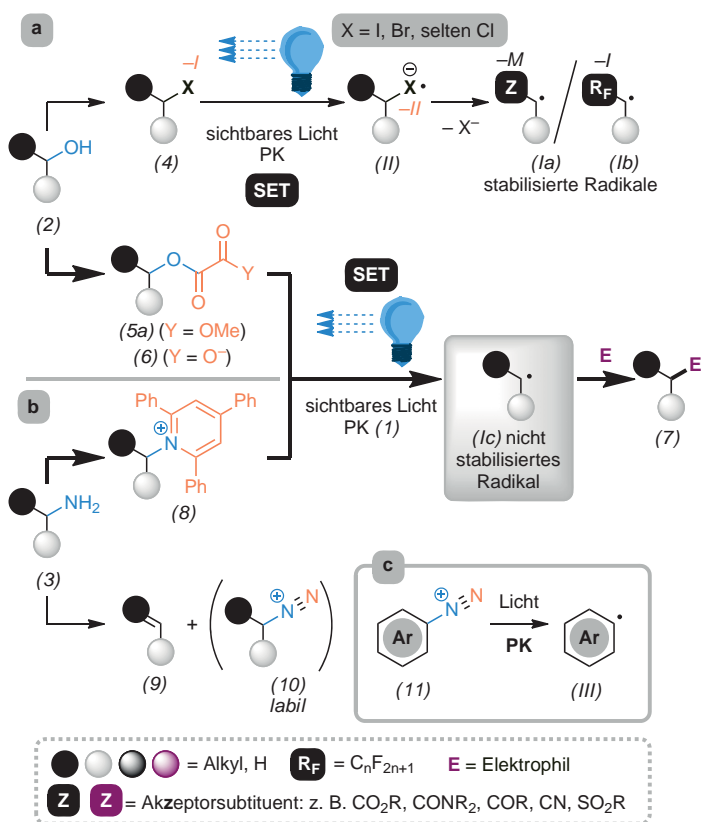


Abb. 2. Strategien, um Alkylradikale herzustellen.

chlorid (COCl_2) oder mit MeO_2CCOCl und anschließender Hydrolyse. Mit sichtbarem Licht bestrahltes (**6**) und (**1b**) führt unter kinetischer Kontrolle in Gegenwart von elektronenarmen Dienen des Typs (**14**) zu den E-konfigurierten Alkenen (**15**).^{5c}

Auch radikalische Substitutionen an elektronenarmen Heteroaroma-

ten (**16**) sind mit dem Iridiumkatalysator (**1b**) und blauem Licht möglich.^{5d} Mit dem Photokatalysator (**1a**) synthetisierten Studer und Mitarbeiter die Alkylboronsäureester (**19**) mit Biscatecholdiboran (**18**) und Alkylmethoxyalaten (**5a**).⁶ Über Suzuki-Kreuzkupplung ermöglichen Boronsäureester,

C-C-Bindungen zu knüpfen. Eine ähnliche Methode stellte die Gruppe von Opatz vor: Sie kuppelte Calciumoxalate (**6**) mit Arylcyaniden unter Decarboxylierung.⁷ Dabei dient Phenanthren als Katalysator, Anregung erfolgt durch ultraviolettes Licht.

Um Radikale herzustellen, eignen sich insbesondere tertiäre (3°) Alkohole; sekundäre (2°) liefern geringere Ausbeuten (Beispiel (**15a**) in Abbildung 3b). Dies beruht vermutlich auf der abnehmenden Stabilität von Radikalen in der Reihenfolge $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ$. Wie die Beispiele in Abbildung 3b verdeutlichen, werden viele funktionelle Gruppen toleriert, darunter auch Boc-Carbamate und Silylether (Beispiele (**13a**) und (**15a**)). Radikalische Additionen durch sichtbares Licht eignen sich zudem, um komplexe Naturstoffe herzustellen: Umsetzung des Lactons (**13b**) über vier Stufen liefert das Terpenoid Cheloviolon A.^{5b}

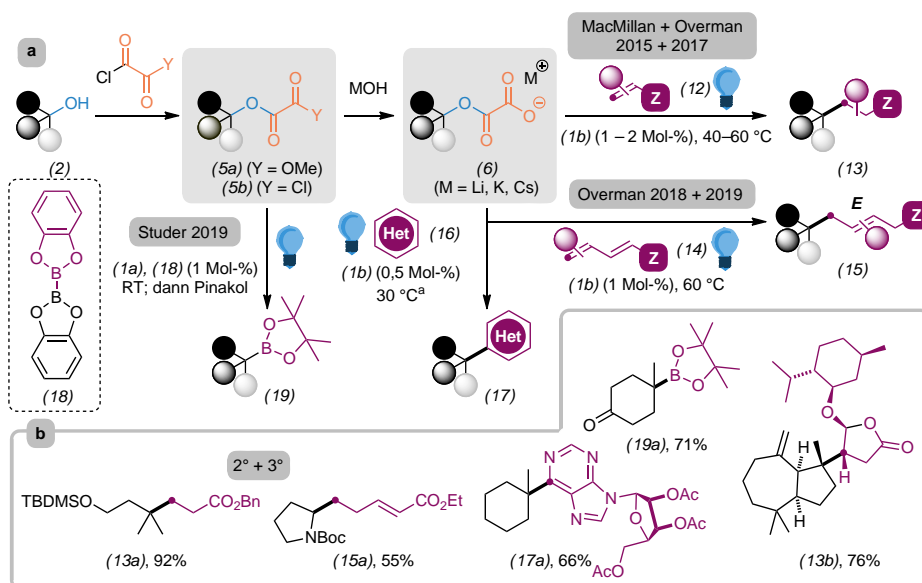


Abb. 3. Transformation von Alkoholen (**2**) über Alkylradikale (Reaktionsbedingungen a); repräsentative Beispiele (Reaktionsbedingungen b). a: mit $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$; TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, Ac = Acetyl.

Oxidieren oder reduzieren

Umsetzungen des Substrats (**6**) (S in Abbildung 1b) werden eingeleitet, indem (**6**) ein Elektron auf den angeregten Iridiumkatalysator $^*[\text{Ir}^{\text{III}}]$ überträgt (Abbildung 4a). Das so entstandene neutrale, mesomeriestabilisierte O-Radikal (**IV**) ($^{\cdot}\text{S}^+$) zerfällt dann unter CO_2 -Entwicklung zum C-Radikal (**Ic**). Dieses wiederum geht eine radikalische Addition (A_R) an das elektrophile, akzeptorsubstituierte Olefin (**12**) ein. Das gebildete Radikal (**V**) wird durch Konjugation mit dem Substituenten Z stabilisiert, was Ursache für die regioselektive Addition an das β -C-Atom ist. (Das Intermediat (**V**) entspricht dem vom Produkt abgeleiteten Radikal $^{\cdot}\text{P}^+$ in Abbildung 1b.) Reduktion durch SET vom Metallkomplex $[\text{Ir}^{\text{II}}]$ liefert das durch Konjugation stabilisierte Anion (**VI**). Protonierung durch Wasser führt schließlich zu Produkt (**13**).

Die Fragmentierung der Alkylmethoxyalate (**5a**) dagegen wird durch eine Reduktion anhand eines

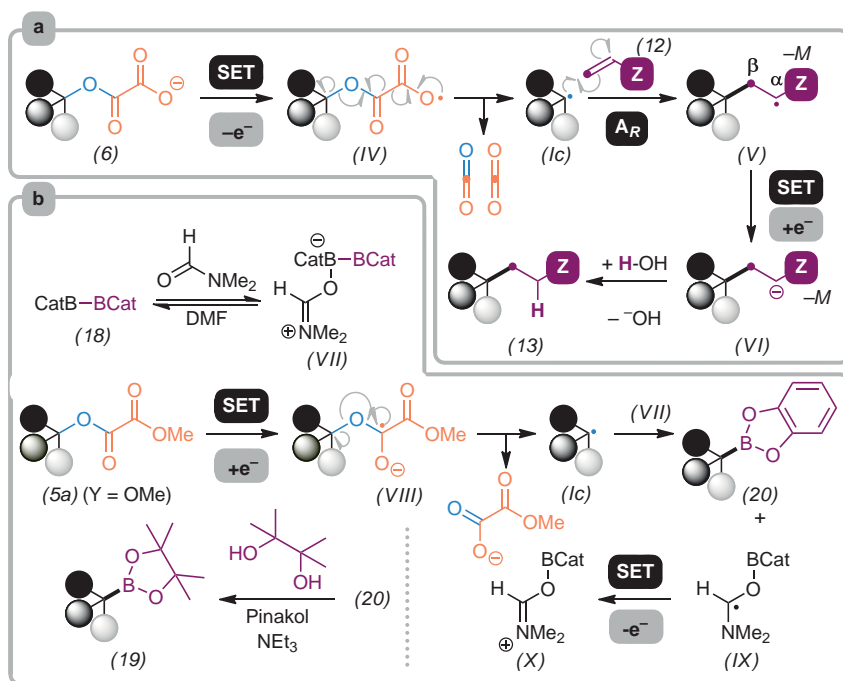


Abb. 4. Mechanismen für Generierung von Radikalen aus Oxalsäurederivaten. Cat = Catechol.

SETs vom aktivierten Photokatalysator $^*[\text{Ir}^{\text{III}}]$ auf das Substrat eingeleitet (Abbildung 4b). Aus der homolytischen Spaltung der C-O-Einfachbindung zum Alkylrest geht das Radikal (1c) hervor. Das Lösungsmittel DMF reagiert im Gleichgewicht mit dem Diboran (18) zum Lewis-Säure-Base-Komplex (VII). Dieser überträgt einen Borylrest auf das Alkylradikal (1c), wodurch Produkt (20) entsteht. Daraufhin oxidiert der Komplex $[\text{Ir}^{\text{IV}}]$ das dabei entstandene Radikal (IX) durch einen Einzelelektronentransfer zum DMF-Addukt (X). Eine Umesterung des Boronats (20) mit Pinakol liefert letztendlich den Borsäureester (19), der weniger hydrolyseempfindlich ist als (20).

Radikale aus Aminen

Die Gruppe von Glorius stellte Alkylradikale aus Katritzky's Salzen (8)⁸⁾ her, und zwar in Gegenwart des Photokatalysators (1c) und blauen Lichts (Abbildung 5a).^{9a)} Kondensation von Monoalkylaminen mit Pyridiniumsalzen (21) macht die Pyridiniumsalze (8) zugänglich. Zudem entwickelten Glorius^{9b)} sowie Aggarwal^{10a)} und Mitarbeiter gleichzeitig Methoden, um Borsäuren (19) ohne Photokatalysator herzustellen. Hier bildet Diboran (18) mit Pyridiniumkation (8) einen π -Komplex. Sichtbares Licht induziert dann einen Elektronenübergang vom elektronenreichen Catecholrest von (18) zum elektronenarmen Pyridiniumheterocyclus von (8).

Die Arbeitsgruppe von Gryko präsentierte ein Verfahren, um Alkine (24) und Alkene (25) durch lichtvermittelte homolytische Spaltung der C-N-Bindung von Katritzky's Salzen (8) herzustellen.¹¹⁾ Dabei dient metallfreies Eosin Y (1d) als Photokatalysator. Aggarwal und Mitarbeiter addierten Alkylradikale an Michael-Akzeptoren des Typs (12), wozu kein Photokatalysator nötig ist.^{10b)} Das 1,4-Dihydropyridin (26) leitet die Radikalreaktion durch SET auf den Heteroaromaten (16) ein und

steuert ein H-Atom für (13) bei. Ähnliche Protokolle für die Synthese von Alkenen kommen von Glorius,^{9c)} Wang und Uchiyama¹²⁾.

Das Substratspektrum dieser Methoden umfasst primäre und sekundäre Amine; die Reaktion toleriert etliche funktionelle Gruppen (Abbildung 5b).

Wegen sterischer Hinderung sind Triphenylpyridiniumsalze mit tertiären N-Alkylgruppen nicht zugänglich. Als Ouvertüre für die Synthesen von (13), (17), (19) und (24) und (25) dient ein reduzierender SET vom angeregten Photokatalysator $[\text{Ir}^{\text{III}}]$ (oder Reagenz (18) oder (26)) zum elektronenarmen heterocyclischen Kation (8) (Abbildung 5c). Es folgt Homolyse der C-N-Einfachbindung in (XI). Hieraus geht sowohl das Alkylradikal (1c) hervor als auch das Triphenylpyridin (27). Addition von (1c) an den Heteroaromaten (16) resultiert dann im π -Radikal (XII). Deprotonierung durch das Pyridinderivat

(27) und Einzelelektronentransfer zum Metallkomplex $[\text{Ir}^{\text{IV}}]$ vollenden die radikalische aromatische Substitution ($\text{S}_{\text{R}}\text{Ar}$).

Aktuelle Weiterentwicklung ermöglicht, schwer zugängliche tertiären Alkylfluoriden über nicht-stabilisierte Alkylradikal (1c) herzustellen.¹³⁾

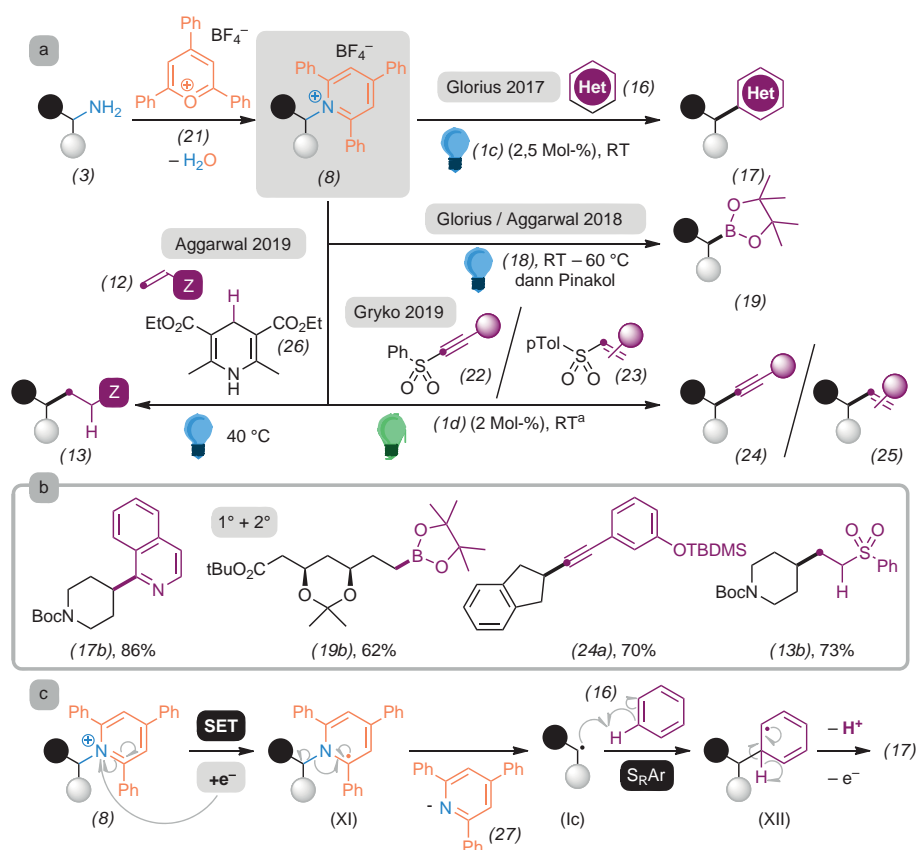


Abb. 5. a) Entstehung von Radikalen aus Aminen; b) Produktbeispiele, c) Mechanismus der Radikalentstehung. a mit Ethyl-di-iso-propylamin, das den oxidierten Iridiumkomplex $[\text{Ir}^{\text{IV}}]$ wieder reduziert. pTol = para-Tolyl

AUF EINEN BLICK

Alkylradikale entstehen durch Photoredoxkatalyse mit sichtbarem Licht aus Alkylhalogeniden, Oxalsäureestern oder elektronenarmen Pyridiniumsalzen.

Alkylradikale reagieren insbesondere mit stark elektrophilen Molekülen.

Sie eignen sich als Vorstufen, um C-C-Bindungen zu knüpfen.

Die Serie *Synthese im Blickpunkt* will zur Beschäftigung mit neuen synthetischen Verfahren oder eleganten und wichtigen organischen Synthesen anregen. Die Beiträge zur Serie verfassten seit März 2018 im Wechsel Nina Schützenmeister und Peter Huy.

- 1) *Einige Übersichtsartikel zu Photoredoxkatalyse: a) J. Xuan, W.-J. Xiao, Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 6828; b) C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, Chem. Rev. 2013, 113, 5322; c) N. A. Romero, D. A. Nicewicz, Chem. Rev. 2016, 116, 10075; d) M. H. Shaw, J. Twilton, D. W. C. MacMillan, J. Org. Chem. 2016, 81, 6898*
- 2) *Übersichtsartikel zur Aktivierung von Substraten durch Energietransfer (anstatt SET): F. S. Kalthoff, M. J. James, M. Teders, L. Pitzer, F. Glorius, Chem. Soc. Rev. 2018, 47, 7190*
- 3) *Übersichtsartikel: a) A. Studer, D. Curran, Nat. Chem. 2015, 6, 765; b) O. R. Luca, J. L. Gustafson, S. M. Maddox, A. Q. Fenwick, D. C. Smith, Org. Chem. Front. 2015, 2, 823*
- 4) *Übersichtsartikel zur Bildung nicht stabiler Radikale: A. Roslin, L. R. Odell, Eur. J. Org. Chem. 2017, 1993*
- 5) *C. C. Nawrat, C. R. Jamison, Y. Slutskyy, D. W. C. MacMillan, L. E. Overman, J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 11270;*
- b) *Y. Slutskyy, C. R. Jamison, P. Zhao et al., J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 7192;*
- c) *S. Y. Abbas, P. Zhao, L. E. Overman, Org. Lett. 2018, 20, 868; d) S. P. Pitre, M. Muuronen, D. A. Fishman, L. E. Overman, ACS Catal. 2019, 9, 3413*
- 6) *F. W. Friese, A. Studer, Angew. Chem. Int. Ed. 2019, 58, 9561*
- 7) *B. Lipp, A. M. Nauth, T. Opatz, J. Org. Chem. 2016, 81, 6875*
- 8) *a) J. B. Bapat, R. J. Blade, A. J. Boulton et al., Tetrahedron Lett. 1976, 31, 2691; b) A. R. Katritzky, U. Gruntz, D. H. Kenny, M. C. Rezende, H. Sheikh, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1979, 1, 430; c) für nickelkatalysierte Kreuzkupplung mit (8) siehe: C. H. Basch, J. Liao, J. Xu, J. J. Piane, M. P. Watson, J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 5313*
- 9) *a) F. J. R. Klauck, M. J. James, F. Glorius, Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 12336; b) F. Sandfort, F. Strieth-Kalthoff, F. J. R. Klauck, M. J. James, F. Glorius, Chem. Eur. J. 2018, 24, 17210;*
- c) *F. J. R. Klauck, H. Yoon, M. J. James, M. Lautens, F. Glorius, ACS Catal. 2019, 9, 236*
- 10) *a) J. Wu, L. He, A. Noble, V. K. Aggarwal, J. Am. Chem. Soc. 2018, 140, 10700; b) J. Wu, P. S. Grant, X. Li, A. Noble, V. K. Aggarwal, Angew. Chem. Int. Ed. 2019, 58, 5697; siehe auch: c) M. J. James, F. Strieth-Kalthoff, F. Sandfort et al., Chem. Eur. J. 2019, 25, 8240*
- 11) *M. Ociepa, J. Turkowska, D. Gryko, ACS Catal. 2018, 8, 11362*
- 12) *Z.-K. Yang, N.-X. Xu, C. Wang, M. Uchiyama, Chem. Eur. J. 2019, 25, 5433*
- 13) *a) J. Y. Su, D. C. Grünenfelder, K. Takeuchi, S. E. Reisman, Org. Lett. 2018, 20, 4912, 4387; c) M. González-Esguevillas, J. Mirj, J. L. Jeffrey, D. W. C. MacMillan, Tetrahedron 2019, 75, 4222; d) F. J. A. Troyano, F. Ballaschk, M. Jaschinski, Y. Özkaya, A. Gómez-Suárez, Chem. Eur. J. 2019, 25, 14054*

Aus der Forschung

Wie sich das HI-Virus im Körper vermehrt | Um sich im menschlichen Körper zu vermehren, schafft das HI-Virus ein bestimmtes Lipidmilieu. Dies zeigten nun Forscher der Universität Jena gemeinsam mit Forschern der Universität Oxford mit suprauflösender STED-Fluoreszenzmikroskopie. Wie die Untersuchungen bestätigen, wechselwirken nur bestimmte Lipide mit dem Virus. Die Erkenntnis ermöglicht, Medikamente mit neuer Wirkweise zu entwickeln. EL
Sci. Adv. 2019, doi 10.1126/sciadv.aaw9651

Nikotinfreier Tabak | Forscher der Universität Dortmund haben den Nikotingehalt in Tabak von den üblichen 16 mg pro Gramm Tabak auf 0,04 Milligramm reduziert. Sie nutzten dazu die Genschere Crispr-Cas 9. Nach der EU-Rechtsprechung ist der Anbau genveränderter Pflanzen in Deutschland verboten. EL
Plant. Biotechnol. J. 2019, doi 10.1111/pbi.13193

Ankyrin repeats krümmt Zellmembranen | Ankyrin repeats, eine häufige Art der Proteinfaltung, erkennen für Proteinlagerungen passende Membrankrümmungen. Gemeinsam mit einer Keil-

struktur, die sich in die Membran zwängt und so die Krümmung erzwingt, sorgt dies für das Entstehen normalgestalteter Nervenzellen. Ankyrin repeats wurden schon vor 40 Jahren als generelles Strukturelement identifiziert; ihre Funktion klärten erst jetzt Wissenschaftler der Universität Jena. EL
Nat. Cell. Biol. 2019, doi: 10.1038/s41556-019-0381-7

Mikroorganismen auf Plastikteilchen | Ein Gramm Plastikteilchen beherbergt mehr lebende Organismen als tausend Gramm Seewasser. Auf Mikroplastik kommen besonders häufig die Dinoflagellaten *Pfisteria piscida* vor. Diese Planktonart kann Fische durch eindringende Giftstoffe in die Haut töten. Vermehrt sich die Bakterienart, gefährdet sie die Gesundheit des Menschen. LJ
Front. Microbiol. 2019, doi: 10.3389/fmicb.2019.00538

Experimenteller Nachweis von Suprafestkörper | Stuttgarter Physiker haben einen Suprafestkörper eindeutig nachgewiesen. Aus Dysprosium erzeugten die Forscher eine Materie, die gleichzeitig fest

und flüssig ist. Die Forscher wiesen den Suprafestkörper durch zwei Arten von Schallwellen unterschiedlicher Geschwindigkeiten nach. LJ
Nature 2019, doi: 10.1038/s41586-019-1569-5

Chemikalienmix in Alltagskunststoff | Wie sich Inhaltsstoffe von Kunststoffen auf Gesundheit und Umwelt auswirken, bleibt vorerst unklar, da sich nicht alle Stoffe identifizieren lassen. Eine Arbeitsgruppe des Instituts für sozialökologische Forschung untersuchte die Inhaltsstoffe von 34 Alltagsprodukten wie Joghurtbechern oder Shampooflaschen aus acht verschiedenen Kunststoffen. Darin fand sie insgesamt 1400 Substanzen – in einzelnen Produkten bis zu 100 –, von denen sich nur 260 chemisch identifizieren ließen. Die Forscher nutzten In-vitro-Bioassays und Nontarget-High-Resolution-Massenspektrometrie. Polyvinylchlorid und Polyurethan enthalten mehr und auch bedenklichere Chemikalien als beispielsweise Polyethylenterephthalat. EL
Environ. Sci. Technol. 2019, doi.org/10.1021/acs.est.9b02293

Lara Janus, Eliza Leusmann