

Photokatalyse

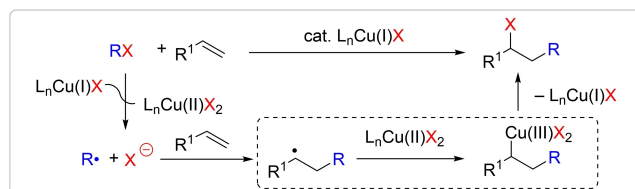
Kupfer(I) Photokatalysierte Bromnitroalkylierung von Olefinen:
Hinweise für effizienten Inner-Sphären MechanismusAlexander Reichle⁺, Magdalena Koch⁺, Hannes Sterzel, Lea-Joy Großkopf, Johannes Floss,
Julia Rehbein,^{*} und Oliver Reiser^{*}Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, e202219086

Internationale Ausgabe: doi.org/10.1002/anie.202219086

Deutsche Ausgabe: doi.org/10.1002/ange.202219086

Abstract: Wir berichten eine durch sichtbares Licht kupferkatalysierte vicinale Difunktionalisierung von Olefinen unter Verwendung von Bromnitroalkanen als ATRA-Reagenzien. Dieses Protokoll zeichnet sich durch hohe Ausbeuten und schnelle Reaktionszeiten unter umweltfreundlichen Reaktionsbedingungen mit außergewöhnlich breitem Substratspektrum aus. Darüber ist die Funktionalisierung biologisch aktiver Moleküle und das Skalieren auf Grammengen möglich, was vielfältige Möglichkeiten für weitere Transformationen bietet, z. B. den Zugang zu Nitro- und Aminocyclopropanen. Neben dem synthetischen Nutzen der Reaktion untermauert diese Studie die exklusive Rolle von Kupfer in der Photoredoxkatalyse und zeigt dessen Fähigkeit, radikalische Zwischenstufen in seiner Koordinationssphäre zu stabilisieren und mit ihnen zu interagieren. EPR-Studien deuten darauf hin, dass solche Wechselwirkungen im Gegensatz zu Iridium-basierten Photokatalysatoren sogar eine sehr günstige Zyklisierung von transienten zu persistenten Radikalen übertreffen können.

ATRA-Reaktionen (Atomtransfer-Radikaladditionen) erlauben Moleküle in einer atomökonomischen und schrittweisen Methode zu konstruieren, welche bis in die 1940er Jahre mit der Pionierarbeit von Kharasch^[1] zurückreicht. In Kombination mit Photoredoxkatalyse unter sichtbarem Licht^[2] konnten ATRA-Reaktionen in großer Vielfalt entwickelt werden,^[3] was die Addition geeigneter Vorläufer RX an die Doppelbindung von Alkenen ermöglicht (Schema 1). Cu^I-Phenanthrolin-Komplexe, insbesondere [Cu^I(dap)₂]Cl (dap = 2,9-bis(para-anisyl)-1,10-phenanthrolin) als



Schema 1. Cu^I photokatalysierte ATRA-Reaktionen.

alleiniger Photokatalysator oder Iridium-basierte Photokatalysatoren in Kombination mit Cu^{II}-Additiven^[4] sind besonders wirksam für diese Transformation, die auf die Fähigkeit von Cu^{II} als persistentem Radikal zurückgeführt wird, mit einem transienten Radikal zu interagieren, um schließlich X⁻ über eine Cu^{III}-Zwischenstufe an das Substrat zu binden (Schema 1).

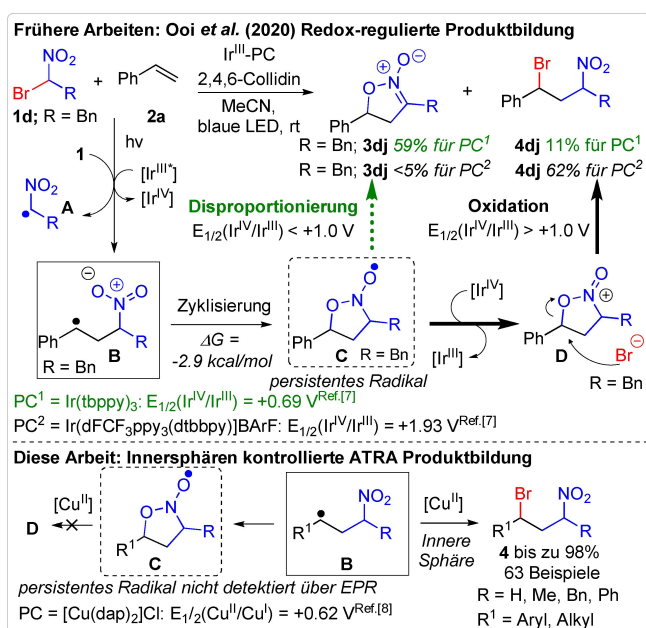
Als Folge eines solchen Innere-Sphärenmodus wurden ATRA-Prozesse berichtet, die mit anderen Photoredoxkatalysatoren, z. B. auf Basis von Ruthenium-, Iridium- oder Organofarbstoffen, nicht möglich sind.^[5] Bisher wurden nur wenige ATRA und verwandte Umwandlungen zwischen Organobromnitroalkanen untersucht.^[6] Eine wegweisende Studie von Ooi und Mitarbeitern^[7] zeigte die Iridium(III)-katalysierte, photodivergente Addition von Bromnitroalkanen **1** an Styrole **2** (Schema 2). Als Intermediat wurde das persistente Radikal **C** auf der Grundlage von DFT-Berechnungen vorgeschlagen, welches sich durch die Zyklisierung von **B** schnell bildet. Wenn **C** durch die verwendeten Photokatalysatoren **C** nicht oxidiert werden kann (d. h. $E_{1/2}(\text{Ir}^{\text{IV}}/\text{Ir}^{\text{III}}) < 1.0 \text{ V}$), wird das Isoxazolin-*N*-oxid **3** als Hauptprodukt über einen Disproportionierungsweg gebildet. Andererseits wird für Iridium-Photokatalysatoren mit $E_{1/2}(\text{Ir}^{\text{IV}}/\text{Ir}^{\text{III}}) > 1.0 \text{ V}$ das ATRA-Produkt **4** als Hauptprodukt durch Oxidation von **C** nach **D** erhalten.

Basierend auf dieser Analyse erwarteten wir, dass Kupfer(II), z. B. in [Cu(dap)₂]Cl^[8a] ($E_{1/2}(\text{Cu}^{\text{II}}/\text{Cu}^{\text{I}}) = 0.62 \text{ V}$ vs. gesättigte Kalomelektrode (SCE)) aufgrund seiner geringeren Oxidationsleistung im Vergleich zu [Ir(tbppy)₃]⁺ ($E_{1/2}(\text{Ir}^{\text{IV}}/\text{Ir}^{\text{III}}) = 0.69 \text{ V}$ vs. SCE, tbppy = 2-(4-(*tert*-butyl)phenyl)pyridin^[7] oder [Ir(ppy)₃] ($E_{1/2}(\text{Ir}^{\text{IV}}/\text{Ir}^{\text{III}}) = 0.77 \text{ V}$ vs. SCE, ppy = 4-phenyl-pyridin)^[8b] ebenfalls zu **3** führen sollte, es sei denn, Cu^{II} könnte erfolgreich mit der Zyklisierung zu **C** konkurrieren. Tatsächlich hatten Iwasaki et al. bereits gezeigt, dass die thermische Reaktion zwischen **1e** (R = Ph) und **2a**, initiiert durch Cu(OH)₂ (50 Mol-%), ausschließlich zu Isoxazolin-*N*-Oxid **3** in 84 %iger Ausbeute führt.^[6c]

[*] A. Reichle,⁺ M. Koch,⁺ H. Sterzel, L.-J. Großkopf, J. Floss, Prof. Dr. J. Rehbein, Prof. Dr. O. Reiser
Fakultät Chemie & Pharmazie, Universität Regensburg
Universitätsstr. 31, 93053 Regensburg (Deutschland)
E-mail: Julia.Rehbein@chemie.uni-regensburg.de
oliver.reiser@chemie.uni-regensburg.de
Homepage: http://www-oc.chemie.uni-regensburg.de/reiser/index_e.html

[†] Co-Erstautoren

© 2023 Die Autoren. Angewandte Chemie veröffentlicht von Wiley-VCH GmbH. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution License, die jede Nutzung des Beitrages in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert wird.



Schema 2. Unterschiedliche Reaktionswege in ATRA-Reaktionen mit Bromnitroalkanen und Alkenen.

Unsere Untersuchungen begannen mit der Bestrahlung von Bromnitromethan^[9] (**1a**) und Styrol (**2a**) in Gegenwart von $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{dap})_2]\text{Cl}$ mit einer blauen oder grünen LED (455 oder 530 nm, Tabelle 1, Einträge 1–2), welche ausschließlich zu ATRA-Produkt **4a** in 87–90 % Ausbeute führten. $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{dap})_2]\text{Cl}_2$, welches unter photochemischen Bedingungen durch Homolyse der Cu–Cl-Bindung^[10] leicht zu $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{dap})\text{Cl}$ reduziert wird, konnte ebenfalls erfolgreich eingesetzt werden (Tabelle 1, Eintrag 3). Die Zugabe von Collidin, welche sich in den Iridium-katalysierten Reaktionen für die Bildung

Tabelle 1: Reaktionsoptimierung.^[a]

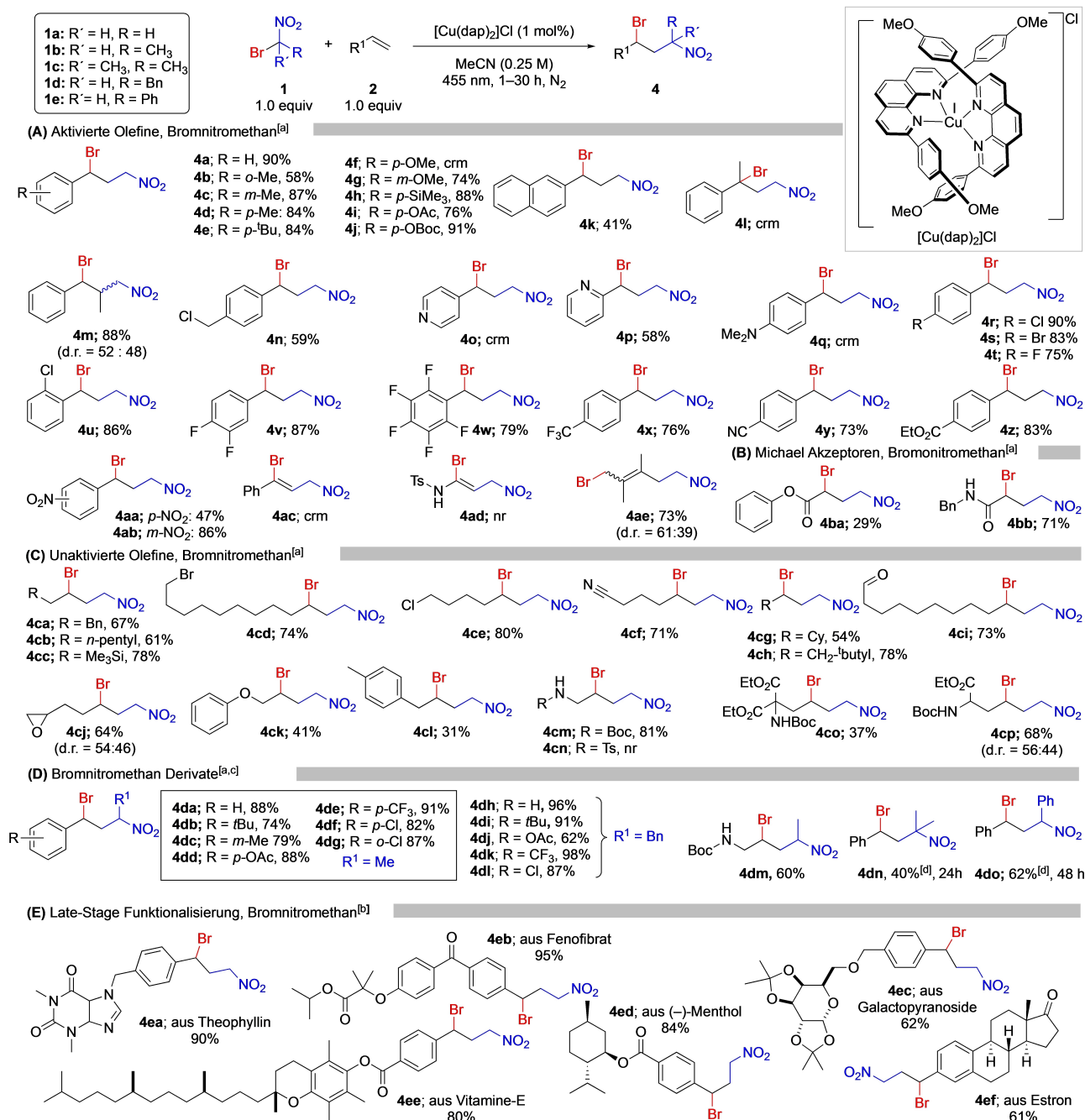
Eintrag	Katalysator	LED [nm]	Zeit [h]	Ausbeute ^[b] [%]
1	$[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{dap})_2]\text{Cl}$	530	1	87
2	$[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{dap})_2]\text{Cl}$	455	1	90
3	$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{dap})_2]\text{Cl}_2$	530	2	87
4	$[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{dap})_2]\text{Cl}/\text{Collidin}$ (1 equiv)	455	2	66
5	$[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{dmp})_2]\text{Cl}$	455	2	80
6	$[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{Xanthphos})(\text{dmp})]\text{BF}_4$	455	3	83
7	–	455	1	nr
8	$[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{dap})_2]\text{Cl}$ oder $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{dap})\text{Cl}_2]$	–	2	nr
9	$\text{Cu}^{\text{I}}\text{Cl}$ oder $\text{Cu}^{\text{II}}\text{Cl}_2$ (10 mol %)	455	3	nr
10	AIBN (10 mol %), 80 °C	–	1	nr

Reaktionsbedingungen: [a] Styrol (**2a**, 0.25 mmol), Bromnitromethan (**1a**, 0.25 mmol), und Katalysator (2.5 μmol , 1.0 mol %) in MeCN (1.0 mL, 0.25 M). [b] ¹H NMR Ausbeute mit internem Standard 1,1,2,2-Tetrachloroethan. nr = keine Reaktion. rt = Raumtemperatur.

von **3** oder **4** als vorteilhaft erwiesen hatte,^[7] verlangsamte den kupferkatalysierten Prozess, führte aber zu **4a** in guter Ausbeute (Tabelle 1, Eintrag 4). Andere Cu^{I} -Komplexe wie $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{dmp})_2]\text{Cl}$ ^[8] ($\text{dmp} = 2,9$ -Dimethyl-1,10-phenanthrolin) oder $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{Xanthphos})(\text{dmp})]\text{BF}_4$ ^[11] ($\text{Xanthphos} = 4,5$ -Bis-(diphenylphosphino)-9,9-dimethyl-xanthen), die als Photokatalysatoren etabliert sind, erlaubten ebenfalls die gewünschte Transformation mit leicht reduzierter Effizienz (Tabelle 1, Einträge 5–6). Ohne Photokatalysator oder Licht wurde keine Reaktion beobachtet (Tabelle 1, Einträge 7–8).

Auch die Zugabe von Kupfer(I)- oder Kupfer(II)chlorid oder der Versuch, mit AIBN unter thermischen Bedingungen einen Radikalkettenprozess in Gang zu setzen, führte zu keinem Produkt (Tabelle 1, Einträge 9–10). In Übereinstimmung mit der Beobachtung von Ooi und Mitarbeitern^[7] führt ein nicht-kupferbasierter Metall- oder Organophotokatalysator nur dann zu **4a**, wenn der oxidierte Photokatalysator ein starkes Oxidationsmittel ist. Jedoch konnte kein anderer getesteter Photokatalysator mit der Effizienz der Kupferkatalysatoren für diese Reaktion mithalten (Details siehe Hintergrundinformationen).

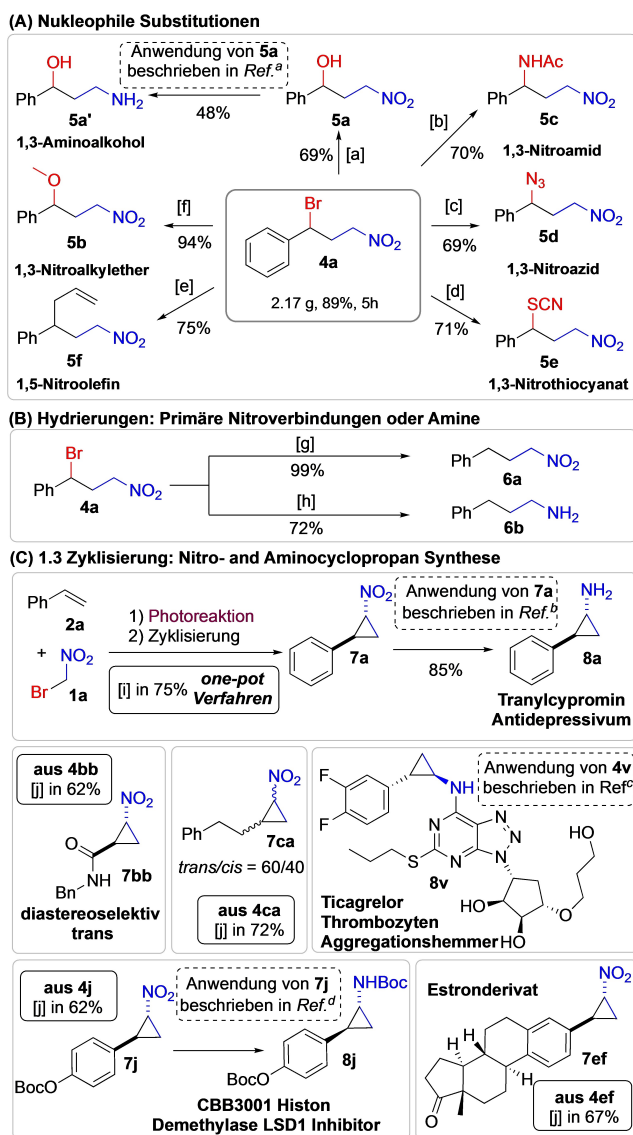
Die Titelreaktion unter Cu^{I} -Photokatalyse erlaubt eine vielfältige Substratvariation, welche deutlich breiter ist als für viele andere ATRA-Reaktionen^[3] (Schema 3). Ausgehend von aktivierten Olefinen führten Styrole, die schwach elektronenschiebende Alkylsubstituenten in ortho-, meta- oder para-Position enthielten, zu den gewünschten Produkten **4b–4e**, **4g–j**. Eine weitere Zunahme des elektronenschiebenden Charakters im Styrol (*p*-OMe) hatte jedoch ein komplexes Reaktionsgemisch zur Folge, was mit früheren Studien von Cu^{I} -katalysierten ATRA-Reaktionen in Einklang steht.^[12] Wenn sich die Methoxygruppe in *meta*-Position befindet und auf diese Weise als Akzeptor wirkt, wurde **4g** in 75 % Ausbeute erhalten. Während α -Substitution am Styrol zu einem komplexen Reaktionsgemisch führte, wurde β -Substitution gut toleriert (**4m**). Ein Benzylchlorid-haltiges Styrol, das eine Photoreduktion zu einem Benzylradikal hätte durchlaufen können,^[13] wurde dennoch selektiv in **4n** umgewandelt. Bei der Untersuchung von *N*-Heterozyklen lieferte 2-Vinylpyridin das entsprechende Produkt **4p**, jedoch wurde ein komplexes Reaktionsgemisch beobachtet, wenn der Vinylrest in die *para*-Position gebracht wurde. Elektronenziehende Halogensubstituenten an verschiedenen Positionen und *p*-CF₃, *p*-CN oder *p*-NO₂ ergaben Produkte **4r–4ab** in hohen Ausbeuten. Eine Einschränkung bezüglich des Protokolls wurde für Alkine beobachtet: Ein komplexes Reaktionsgemisch für **4ac** oder keine Umwandlung im Fall von **4ad** wurde beobachtet. 1,3-Diene führen zu einer 1,4-Radikal-Addition (**4ae**). Das Protokoll war auch geeignet, α,β -ungesättigte Michael-Systeme, an welche die Addition von elektrophilen Radikalen schwierig ist,^[12,14] in moderaten bis guten Ausbeuten (**4ba**, **4bb**, Schema 3B) umzuwandeln. Unaktivierte Alkene erwiesen sich als geeignete Substrate für diese Reaktion (Schema 3C), die eine Vielzahl von funktionellen Gruppen wie Trimethylsilyl (**4cc**), Halogen (**4cd**, **4ce**), Cyano (**4cf**), Aldehyd (**4ci**) oder Epoxid (**4cj**) (Schema 3C) tolerieren. Es war zudem möglich alkylierte Bromnitroalkane zu verwenden, um die ATRA-Produkte **4da–4do** in ansprechenden Ausbeuten und im



Schema 3. Substratmenge [a] 0.5 mmol Ansatz in wasserfreiem MeCN [b] 0.5 mmol Ansatz in Lösungsmittelgemischen (MeCN/DCM/CHCl₃; siehe Hintergrundinformationen für Details). [c] d.r. 1 : 1–2 : 1 [d] ¹H NMR -Ausbeute unter Verwendung von 1,3,5-Trimethoxybenzol als internem Standard. CRM = komplexes Reaktionsgemisch, nr = keine Reaktion. Sofern nicht anders angegeben, werden isolierte Ausbeuten gezeigt.

Vergleich zu Iridiumkatalysatoren^[7] höheren Ausbeuten zu erhalten. (Scheme 3D). Die Funktionalisierung komplexerer, biologisch relevanter Moleküle lieferte die entsprechenden 1,3-funktionalisierten Produkte **4ea–4ef** in 61–95% Ausbeute (Scheme 3E). Die Skalierung der Synthese wurde für **4a** (10 mmol, 2.17 g, 89%) demonstriert, wofür leicht verfügbares und kostengünstiges [Cu(dmp)₂]Cl bei einer leicht verlängerten Reaktionszeit (5 h, Schema 4A) in einem einfachen Batch-Setup verwendet wurde. Die erhaltenen ATRA-Produkte sind für Folgereaktionen wertvoll, und

insbesondere die Bromidfunktionalität bietet vielfältige Möglichkeiten für nachfolgende Umwandlungen mit sauerstoff, stickstoff, schwefel oder kohlenstoffbasierten Nucleophilen, die zu Nitroderivaten **5a–5f** führen (Schema 4A). Es ist zu beachten, dass bei vielen ATRA-Reaktionen wie bei der Chlorsulfonylierung^[10] die 1,2-Platzierung der funktionellen Gruppen am Alken die Weiterverwendung der erhaltenen Produkte nur in begrenztem Maße ermöglicht, da im Allgemeinen eine schnelle Dehydrohalogenierung stattfindet. In der hier vorgestellten Reaktion werden die funk-



Schema 4. Synthetische Anwendungen (0.5 mmol Ansatz): [a] Aceton/ Wasser (1:1), 2 h, reflux. [b] $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ (4.0 equiv), MeCN, 2 h, 80 °C. [c] NaN_3 (5.0 equiv), DMF, 2 h, 25 °C. [d] NaSCN (5.0 equiv), DMF, 2 h, 25 °C. [e] Allyltrimethylsilan (2.0 equiv), FeCl_3 (5 mol %), DCM, 2 h, 25 °C. [f] MeOH, 2 h, 65 °C. [g] MeOH, Pd/C (10 mol %) H_2 (1 atm), 22 h, 25 °C. [h] 0.8 mmol Ansatz, Zn (24 equiv), wässrige AcOH, 18 h, 25 °C. [i] Cu-photokatalysierte ATRA-Reaktion von **1a** mit **2a** (Bedingungen, siehe Schema 3), gefolgt von der Zugabe von DBU (2.0 equiv) zur Reaktionsmischung, 30 min, 25 °C. [j] ATRA-Produkt, DBU (2.0 equiv), THF, 30 min, 25 °C. Ref.^a [18] Ref.^b [19] Ref.^c [16] Ref.^d [20]

nellen Gruppen in einer 1,3-Beziehung platziert, wodurch vielseitigere Möglichkeiten zur weiteren Funktionalisierung eröffnet werden. Dies wird durch die Umwandlung der Brom- und Nitrofunktionalität in das entsprechende Nitroalkan **6a** oder das Amin **6b** (Schema 4B) hervorgehoben. Angesichts der Wichtigkeit von Aminocyclopropanen als Strukturmotiv in bioaktiven Verbindungen^[15] untersuchen wir deren Bildung aus repräsentativen 1,3-Bromnitroprodukten **4** in Gegenwart einer Base (Schema 4C). So kann **4v** in das entsprechende Aminocyclopropan umgewandelt wer-

den,^[16] das für die Synthese des Thrombozytenaggregationshemmer Ticagrelor (**8v**),^[17] benötigt wird.

Das Estronderivat **4ef** kann zur Synthese des hochsubstituierten Nitrocyclopropan **7ef** verwendet werden, während das Nitrocyclopropan **7j** eine Vorstufe für den Histon-Demethylase-LSD1-Inhibitor **8j** ist.^[20] Bemerkenswert ist, dass die direkte Zugabe von DBU zum Reaktionsgemisch der ATRA-Reaktion von **4a** ohne vorherige Aufreinigung zum Nitrocyclopropan **7a** führt, welches weiter in den Monoaminoxidase-Inhibitor Tranylcypromin^[21] (**8a**) umgewandelt werden kann.^[19]

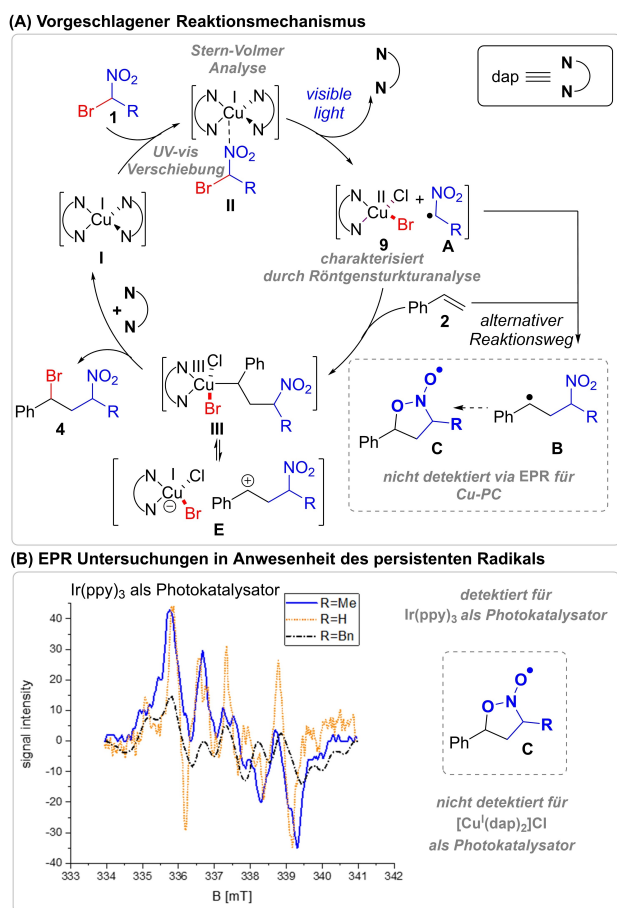
Die postulierten Reaktionsschritte und Zwischenprodukte der Cu^I -Katalyse wurden im direkten Vergleich zur Ir^{III} -Katalyse von Ooi mit CW-EPR-Spektroskopie (X-Band) in weiteren mechanistischen Experimenten untersucht. Es wurde hierbei insbesondere die experimentelle Identifizierung des von Ooi et al. auf Grundlage von DFT-Berechnungen^[7] postulierten persistenten Radikals **C** ($\text{R} = \text{Bn}$) adressiert.

Basierend auf den Redoxpotentialen der eingesetzten Katalysatoren und der besonderen Fähigkeit von Kupfer Liganden auszutauschen, wurde geschlossen, dass die entgegengesetzten Produktselektivitäten der Cu- vs. Ir- $(\text{ppy})_3$ -Katalyse eng mit der An- (Ir) oder Abwesenheit (Cu) des Radikals **C** verbunden sind.

Sofern $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ als Photokatalysator verwendet wurde, konnte in Gegenwart von **1a**, **1b**, **1d** und Styrol (**2a**) die Bildung eines organischen Radikals ($g_{\text{iso}} = 2.006$) beobachtet werden, während in der von $[\text{Cu}^I(\text{dap})_2]\text{Cl}$ katalysierten Reaktion (Schema 5B) kein organisches Radikal nachgewiesen werden konnte (siehe Hintergrundinformationen). Das EPR-Signal nahm in der Ir-Katalyse über einen Zeitraum von mehr als 15 Minuten an Intensität zu, was auf einen persistenten Charakter des Intermediates schließen lässt und Ähnlichkeit zeigt zu Radikalen der Nitronsäureester.^[22]

Die beobachtete Triplett-Signatur, die typisch für ein stickstoffzentriertes Radikal ist, zeigte mit einem g-Wert von 2.006 und $a_{\text{N}} = 1.4 \text{ mT}$ vergleichbare Parameter zu TEMPO ($a_{\text{N}} = 1.6 \text{ mT}$) und verwandten Nitronester Radikalen^[22] (siehe Hintergrundinformationen für Details). Basierend auf der Triplett-Signatur des EPR-Signals wurde das acyclische kohlenstoffzentrierte Radikal **B** als Ursache dieses Signals ausgeschlossen. Darüber hinaus konnte das Radikal **A**, das durch die mesolytische Spaltung der Kohlenstoff-Brom-Bindung des Radikal-Anions von **1** gebildet wird, aus drei Gründen ebenfalls ausgeschlossen werden: aufgrund seiner zu erwartenden kurzen Lebenszeit, dem anderen Aufspaltungsmuster des Signals und der Tatsache, dass das in Schema 5 gezeigte beobachtete EPR-Signal nur in Gegenwart von Styrol auftritt (**2a**). Unter optimierten Messbedingungen konnte die Anisotropie in der Hyperfein-spaltung und g-Werte sowie die Kopplung mit den α -H-Atome der Nitronsäureesterreste teilweise aufgelöst werden (Schema 5B).

Ein plausibler Reaktionsmechanismus (Schema 5A) beginnt daher mit der Koordination von ATRA-Reagenz **1** an den Photokatalysator **I**, wie durch UV/Vis-Absorptionsverschiebungen des binären Gemisches von $[\text{Cu}^I(\text{dap})_2]\text{Cl}$ und **1** vor Bestrahlung gezeigt werden konnte (siehe Hintergrundinformationen). Der Ein-Elektronentransfer von **II** zu



Schema 5. A) Postulierter Reaktionsmechanismus; B) mechanistische Untersuchungen: (detaillierte Versuchsbedingungen siehe Hintergrundinformationen).

ATRA-Reagenz **1** und anschließende Spaltung der C–Br-Bindung liefern Zwischenprodukt **9** und **A**. Stern–Volmer-Studien untermauern diesen Schritt, da der angeregte Zustand des Photokatalysators $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{dap})_2]\text{Cl}$ nur durch **1a**, aber nicht durch Styrol (**2a**) gelöscht wird (siehe Hintergrundinformationen). Ein weiteres Indiz für diesen Oxidationsschritt wurde durch Röntgenstrukturanalyse^[23] von Einkristallen mit der Struktur $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{dap})\text{ClBr}]$ (**9**) gefunden, die aus einer Lösung von $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{dap})_2]\text{Cl}$ und **1a** erhalten wurden (siehe Hintergrundinformationen). Der “In situ”-Nachweis dieser Redoxänderung wurde durch EPR-Messungen einer äquimolaren Lösung von $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{dap})_2]\text{Cl}$ und **1b** in MeCN erbracht, die ein typisches Cu^{II} -Spektrum lieferten, das eine oktaedrische Koordination mit einer axialen Verzerrung der Liganden indiziert (siehe Hintergrundinformationen). Diese Cu^{II} -Spezies war sogar beobachtbar, wenn nur 10 mol % $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{dap})_2]\text{Cl}$ verwendet wurden, was darauf hindeutet, dass dieser Schritt mit hoher Wahrscheinlichkeit auch unter katalytischen Bedingungen geschieht. Um die weiteren Schritte zu testen, wurde dieser binären Mischung - nach Bestätigung der Cu^{II} -Spezies - ein Äquivalent Styrol (**2a**) zugesetzt. Die Intensität des Cu^{II} -Signals nahm sofort ab, was auf eine schnelle Umsetzung zu einer diamagnetischen

Cu -Spezies hindeutet. Auch wurde selbst unter solch hoher Katalysatormenge keine EPR-Signatur von **C** beobachtet.

Da in den EPR-Studien der Cu -katalysierten Reaktion kein organisches Radikal nachgewiesen werden konnte, schlussfolgern wir aus unseren Experimenten, dass Cu^{II} die radikalische Reaktivität durch die Bildung eines (formalen) Cu^{III} -Zwischenprodukts^[24–26] **III** (oder Ionenpaares **E**, das die direkte Oxidation von Radikal **B** darstellt) moduliert, so dass die Zyklisierung zu Radikal **C** nicht mehr konkurrenzfähig ist (siehe Schema 5). Eine alternative Interpretation für das Fehlen des EPR-Signals von **C** wäre eine schnelle Umsetzung von **C** in Gegenwart von Cu^{II} . Dies wurde aufgrund der zugehörigen Redoxpotentiale und zusätzlicher EPR-Experimente (siehe Hintergrundinformationen) ausgeschlossen, die zeigten, dass die Konzentration von **C** durch die Anwesenheit von Cu^{II} nicht vermindert wird.

Zusammenfassend haben wir eine hocheffiziente Cu^{I} -photokatalysierte ATRA-Reaktion im sichtbaren Licht von Bromnitroalkanen und Olefinen entwickelt. Neben dem synthetischen Wert der Titelreaktion hinsichtlich der Anwendbarkeit und der weiteren Umwandlungen der Produkte erharteten sich die Hinweise für ein hocheffizientes Abfangen von radikalischen Zwischenprodukten durch Cu^{II} , welches sogar eine intramolekulare Zyklisierung zu einem persistenten Radikal überwinden kann. Der ultimative Beweis für die mechanistischen Hypothese wäre die Identifikation einer Cu^{III} -Zwischenstufe im Reaktionsweg, was angesichts der schnellen reduktiven Eliminierung, die zur Herstellung des ATRA-Produkts bei gleichzeitiger Regeneration des Cu^{I} -Photokatalysators führt, eine große Herausforderung darstellt.^[24–26]

Danksagung

Diese Arbeit wurden durch den Fonds der Chemischen Industrie (Stipendium von A. R.) und die DFG – TRR 325444632635-A1 (M. K.), RE3630/5 (H. S.) und RE948/18 (A. R.) gefördert. Wir danken B. Eichenseher und P. Kreitmeier für die Synthese der Ausgangsmaterialien, J. Kiermaier und W. Söllner für die Massanalytik und Dr. M. Bodensteiner, S. Stempfhuber und B. Hischa für Röntgenstrukturanalysen (alle Universität Regensburg). Open Access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Erklärung zur Datenverfügbarkeit

Die Daten, die die Ergebnisse dieser Studie unterstützen, sind in den Hintergrundinformationen zu diesem Artikel verfügbar.

Stichwörter: Homogene Katalyse · Kupfer · Photokatalyse · Radikale · Reaktionsmechanismus

- [1] a) M. S. Kharasch, E. V. Jensen, W. H. Urry, *Science* **1945**, *102*, 128; b) M. S. Kharasch, W. H. Urry, E. V. Jensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 1626; c) M. S. Kharasch, P. S. Skell, P. Fisher, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1055.
- [2] M. H. Shaw, J. Twilton, D. W. C. MacMillan, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898.
- [3] T. Courant, G. Masson, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6945.
- [4] A. Hossain, A. Bhattacharyya, O. Reiser, *Science* **2019**, *364*, aav9713.
- [5] S. Engl, O. Reiser, *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 5287.
- [6] a) H. Cao, S. Ma, Y. Feng, Y. Guo, P. Jiao, *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 1780; b) G. Hirata, T. Shimada, T. Nishikata, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8952; c) M. Iwasaki, Y. Ikemoto, Y. Nishihara, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7577.
- [7] Y. Tsuchiya, R. Onai, D. Uruguchi, T. Ooi, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 11014.
- [8] a) S. Engl, O. Reiser, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 1523; b) C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322.
- [9] M. P. Thorpe, A. N. Smith, M. S. Crocker, J. N. Johnston, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 5451–5455.
- [10] A. Hossain, S. Engl, E. Lutsker, O. Reiser, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 1103.
- [11] C. Minozzi, A. Caron, J.-C. Grenier-Petel, J. Santandrea, S. K. Collins, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5477; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 5575.
- [12] S. Engl, O. Reiser, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 9899.
- [13] S. Paria, M. Pirtsch, V. Kais, O. Reiser, *Synthesis* **2013**, *45*, 2689.
- [14] X.-J. Tang, W. R. Dolbier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4246; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 4320.
- [15] a) T. Akasaka, S. Kurosaka, Y. Uchida, M. Tanaka, K. Sato, I. Hayakawa, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 1284; b) S. Kawamura, Y. Unno, A. List, A. Mizuno, M. Tanaka, T. Sasaki, M. Arisawa, A. Asai, M. Groll, S. Shuto, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 3689; c) H.-L. Teng, Y. Luo, B. Wang, L. Zhang, M. Nishiura, Z. Hou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15406; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 15632.
- [16] K. G. Hugentobler, H. Sharif, M. Rasparini, R. S. Heath, N. J. Turner, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8064.
- [17] M. Rasparini, M. Taddei, E. Cini, C. Minelli, N. Turner, K. G. Hugentobler, Rasparini, Marcello; Taddei, Maurizio; Cini, Elena; Minelli, Cosima; Turner, Nicholas; Hugentobler, Katharina, A1 2013-05-08, **2013**.
- [18] S. Tanaka, S. Kohmoto, M. Yamamoto, K. Yamada, *Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi* **1989**, 1742.
- [19] B. Moreau, D. Alberico, V. N. Lindsay, A. B. Charette, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3487.
- [20] N. Hoang, X. Zhang, C. Zhang, V. Vo, F. Leng, L. Saxena, F. Yin, F. Lu, G. Zheng, P. Bhowmik, et al., *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 1523.
- [21] S. Ulrich, R. Ricken, M. Adli, *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2017**, *27*, 697.
- [22] J. E. T. Corrie, B. C. Gilbert, V. R. N. Munasinghe, A. C. Whitwood, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2000**, 2483.
- [23] Die Hinterlegungsnummern 2192294 (**4h**) und 2192295 (**9**) erlauben Zugriff auf die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Access-Structures-Service des Cambridge Crystallographic Data Centre und des Fachinformationszentrums Karlsruhe erhältlich.
- [24] L. M. Huffman, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9196.
- [25] A. E. King, L. M. Huffman, A. Casitas, M. Costas, X. Ribas, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12068.
- [26] L. M. Huffman, A. Casitas, M. Font, M. Canta, M. Costas, X. Ribas, S. S. Stahl, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10643.

Manuskript erhalten: 25. Dezember 2022

Akzeptierte Fassung online: 2. Februar 2023

Endgültige Fassung online: 8. März 2023