

Neue Aspekte Eisen- und Kobalt-katalysierter Kreuzkupplungsreaktionen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Waldemar Maximilian Czaplik

aus Köln

2009

Tag der mündlichen Prüfung: 26.10.2009

Berichtersteller: Prof. Dr. H.-G. Schmalz
Prof. Dr. A. Berkessel
Prof. Dr. C. Bolm

Kurzzusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird die Entwicklung neuer *direkter* Kreuzkupplungsreaktionen unter Eisen- und Kobalt-Katalyse beschrieben. Hierbei ist ein neuartiges Konzept zur Domino-Eisenkatalyse entwickelt worden. Der eingesetzte Eisen-Katalysator katalysiert hierbei sowohl die Bildung der Organomagnesiumverbindung als auch die anschließende Kreuzkupplungsreaktion. Eine separate Synthese von gefahrgeneigten Metallorganen und eine oft erforderliche, langsame Zudosierung wird durch die intermediäre Bildung der nukleophilen Spezies umgangen. Dies führt zu einer Verringerung des Gefahrenpotenzials in technischen Anwendungen und einer erhöhten Toleranz gegenüber empfindlichen funktionellen Gruppen am Kupplungspartner. Unter anderem können Aryl- und Alkylbromide mit guten Ausbeuten direkt gekuppelt werden.

Weiterhin werden in mechanistischen Experimenten der Einfluss des Aminadditivs und die Reaktivität der gebildeten niedervalenten Übergangsmetall-Spezies untersucht. Mit Hilfe von experimentellen Beobachtungen werden Mechanismen für die direkte Kreuzkupplung unter Eisen- und Kobalt-Katalyse postuliert.

Neben der Entwicklung einer Aryl-Alkyl-Kreuzkupplungsreaktion werden außerdem neue effiziente Methoden zur Alkenyl-Alkyl, Alkenyl-Aryl und Aryl-Aryl-Kreuzkupplung vorgestellt. Weiterhin wird die Entwicklung einer chemoselektiven Hydrodehalogenierungsreaktion unter Verwendung von katalytischen Mengen an Eisensalzen behandelt.

Abstract

This work describes the development of a novel direct cross-coupling procedure using iron and cobalt catalysis, and the development of a new concept for domino iron catalysis in which an iron salt catalyzes the Grignard formation as well as the subsequent cross-coupling reaction. The *in situ* formation of Grignard reagents obviates the need for a separate formation and slow addition of these hazardous compounds. This leads to a decrease in potential risks involved with technical applications and allows the use of a wide variety of functionalized substrates. A series of aryl bromides and alkyl bromides can directly be coupled with good yields and these substrates can exhibit methoxy-, amine-, fluoro-, or ester-functionalities. Furthermore, the role of the amine additive and the reactivity of low valent transition metal catalyst were investigated. Experimental observations lead to the postulation of a mechanism for the direct iron- and cobalt-catalyzed cross-coupling reaction. In addition to the development of an aryl-alkyl cross-coupling procedure, efficient methods for the *direct* coupling of alkenyl-alkyl, alkenyl-aryl and aryl-aryl species are presented. The development of a chemoselective hydrodehalogenation reaction utilizing catalytic amounts of iron salts is also discussed.

Vorwort

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 2006 bis August 2009 im Institut für Organische Chemie der Universität zu Köln angefertigt. Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Axel Jacobi von Wangelin für die sehr interessante Aufgabenstellung und die ständige Diskussionsbereitschaft. Bei Herrn Prof. Dr. Hans-Günther Schmalz möchte ich mich für die exzellenten Arbeitsbedingungen im Institut und für zahlreiche Ratschläge bedanken.

Bei den Mitgliedern der Arbeitsgruppe JvW und dem Arbeitskreis Schmalz möchte ich mich für die sehr angenehme Arbeitsatmosphäre bedanken.

Mein Dank gilt außerdem den Korrekturlesern dieser Arbeit, namentlich Ramona Galonska, Sabrina Liebehentschel, Matthias Mayer und Stefan Neufeind.

Für die Erstellung der Gutachten bedanke ich mich weiterhin bei Herrn Prof. Dr. Albrecht Berkessel und Prof. Dr. Carsten Bolm.

Inhaltsverzeichnis

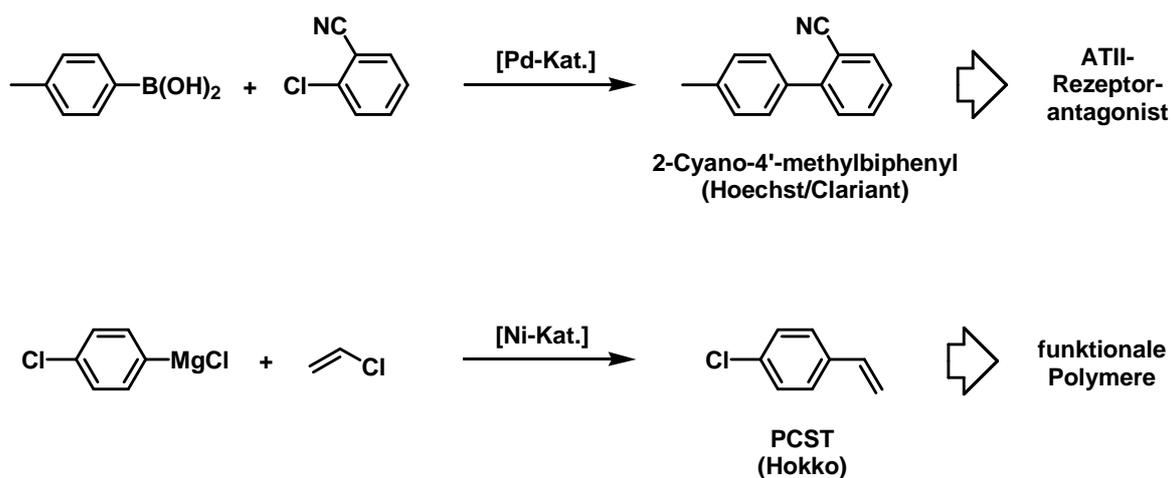
	Seite
1 Einleitung	1
1.1 Eisen-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen	4
1.1.1 Allgemeines	4
1.1.2 Historische Entwicklung	5
1.1.3 Mechanistischer Hintergrund	10
1.1.3.1 Organoferratkomplexe als katalytisch aktive Spezies	11
1.1.3.2 $[\text{Fe}(\text{MgX})_2]_n$ als katalytisch aktive Spezies	13
1.2 Kobalt-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen	15
1.3 Grignardverbindungen	19
2 Aufgabenstellung	24
3 Eisen-katalysierte Kupplungsreaktionen	26
3.1 Eisen-katalysierte $\text{sp}^2\text{-sp}^3$ Kupplungen	26
3.1.1 Kupplung von Alkylbromiden mit Arylbromiden	28
3.1.1.1 Verwendung von Eisen(III)-acetylacetonat	35
3.1.1.2 Kinetische Untersuchungen	39
3.1.1.3 Präformierung der katalytisch aktiven Eisenspezies	41
3.1.1.4 Bedeutung des Amin-Additivs	49
3.1.1.5 Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen	55
3.1.2 Mechanistische Untersuchungen	56
3.1.2.1 Untersuchungen der Elementarreaktionen	56
3.1.2.2 Metathese-Reaktionen	60
3.1.2.3 Untersuchungen zur Grignardbildung	62
3.1.2.4 Einfluss des Lösungsmittels auf die Grignardbildung	65
3.1.2.5 Auftreten radikalischer Zwischenstufen	68
3.1.2.6 Entwicklung eines Mechanismusvorschlages	70
3.1.3 Kupplung von Organochloriden	73
3.1.3.1 Direkte Kreuzkupplung mit Alkylchloriden	75
3.1.4 Magnesium-Halogen-Austauschreaktion und Kreuzkupplung	82
3.2 Eisen-katalysierte $\text{sp}^2\text{-sp}^2$ Kreuzkupplung	86
3.2.1 Eisen-katalysierte Alkenylierung	86
3.2.2 Lithiumchlorid-vermittelte Alkenylierung	96

3.2.3 Direkte Eisen-katalysierte Kreuzkupplung mit Alkenylchloriden	97
3.3 Oxidative Aryl-Aryl Kupplungen	99
3.3.1 Eisen-katalysierte Homobiaryl-Kupplung	101
3.3.2 Gekreuzte Biarylsynthese	103
3.4 Eisen-katalysierte Hydrodehalogenierung von Arylbromiden	105
4 Kobalt-katalysierte Kreuzkupplung	113
4.1 Kupplung von Alkylbromiden mit Arylbromiden	113
4.2 Mechanistische Betrachtung der direkten Kobalt-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion	119
5 Zusammenfassung	122
5.1 Eisen-katalysierte Reaktionen	122
5.2 Kobalt-katalysierte Reaktionen	131
6 Ausblick	133
7 Experimenteller Teil	137
7.1 Allgemeines	137
7.2 Arbeitsweise	139
7.3 Experimentelle Vorschriften	140
7.3.1 Eisen-katalysierte sp^2 - sp^3 Kupplungen	140
7.3.1.1 Kupplung von Alkylbromiden mit Arylbromiden	145
7.3.1.2 Kupplung von Organochloriden	167
7.3.1.3 Magnesium-Halogen-Austauschreaktion und Kreuzkupplung	168
7.3.2 Eisen-katalysierte sp^2 - sp^2 Kreuzkupplung	169
7.3.2.1 Eisen-katalysierte Alkenylierung	169
7.3.2.1 Oxidative Aryl-Aryl Kupplungen	179
7.3.2 Eisen-katalysierte Hydrodehalogenierung von Arylbromiden	183
7.3.3 Kobalt-katalysierte Kreuzkupplung	184
8 Anhang	196
Erklärung, Lebenslauf, Publikationsliste	
9 Abkürzungsverzeichnis	199
10 Literaturverzeichnis	200

1 Einleitung

Aufgrund ökologischer und ökonomischer Restriktionen muss sich die organische Synthesechemie zunehmend der Herausforderung einer Maximierung der Effizienz und Nachhaltigkeit stellen. So findet unter anderem in industriellen Prozessen ein Wandel statt, der sowohl immer mehr zum Einsatz von effizienten katalytischen Reaktionen als auch einer möglichst hohen Energieeffizienz führt.^[1]

Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen gehören zweifelsfrei zu den wichtigsten modernen Werkzeugen im Repertoire der industriellen Synthesechemie.^{[2],[3],[4]} Insbesondere hocheffiziente Palladium- und Nickel-katalysierte Reaktionen haben in vielen großtechnischen Verfahren Einzug erhalten.^[5]



Schema 1: Ausgewählte industrielle Kreuzkupplungsprodukte.^{[3],[5]}

Aufgrund der hohen Kosten für Palladiumkomplexe und der toxischen Wirkung von Nickelverbindungen ist aber ihre Verwendung aus ökonomischer und ökologischer Sicht oft bedenklich.^{[6],[7],[8]}

Vor allem in der Synthese pharmazeutischer Produkte ist der Einsatz Nickel-katalysierter Reaktionen problematisch und nur in den ersten Stufen der Synthesen anwendbar. Mit der vollständigen Entfernung von Nickelverbindungen aus den Zwischenprodukten ist ein großer Aufwand und damit auch hohe Kosten

für den Gesamtprozeß verbunden. Palladium besitzt hingegen bei geringerer Toxizität einen deutlich höheren Weltmarktpreis von derzeit etwa 300\$ pro Unze. Aufgrund der rasanten wirtschaftlichen Entwicklung in China, Indien und Russland werden durch steigende Nachfrage die Weltmarktpreise für Palladium und Nickel vermutlich weiter ansteigen. Ein Einsatz effizienter und synthetisch wertvoller Kreuzkupplungsreaktionen wird dadurch gerade im großtechnischen Bereich aus Kostengründen immer problematischer.

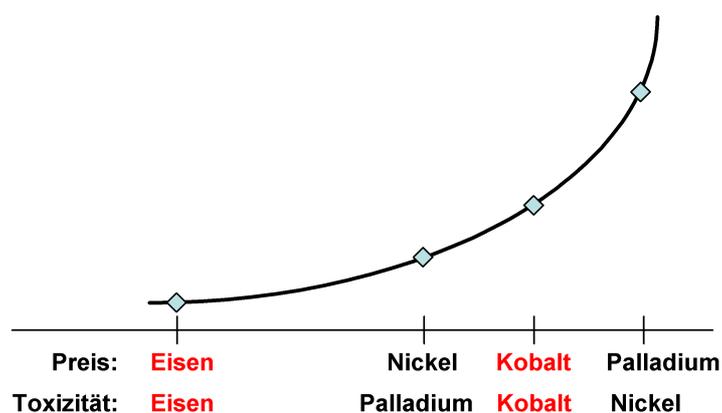
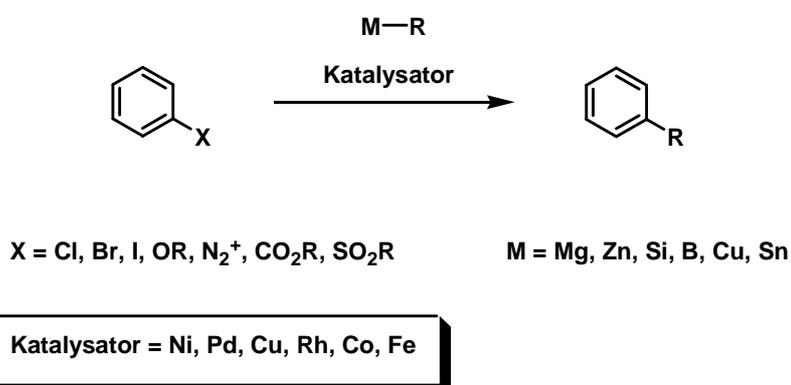


Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der Toxizität und Kosten ausgewählter Übergangsmetalle.

Die Entwicklung von alternativen Kreuzkupplungsreaktionen hat inzwischen einen großen Stellenwert in der industriellen Forschung eingenommen. Hierbei werden insbesondere Eisen^{[1],[9],[10]}- und Kobalt^[11]-katalysierte Reaktionen als mögliche Alternativen untersucht.

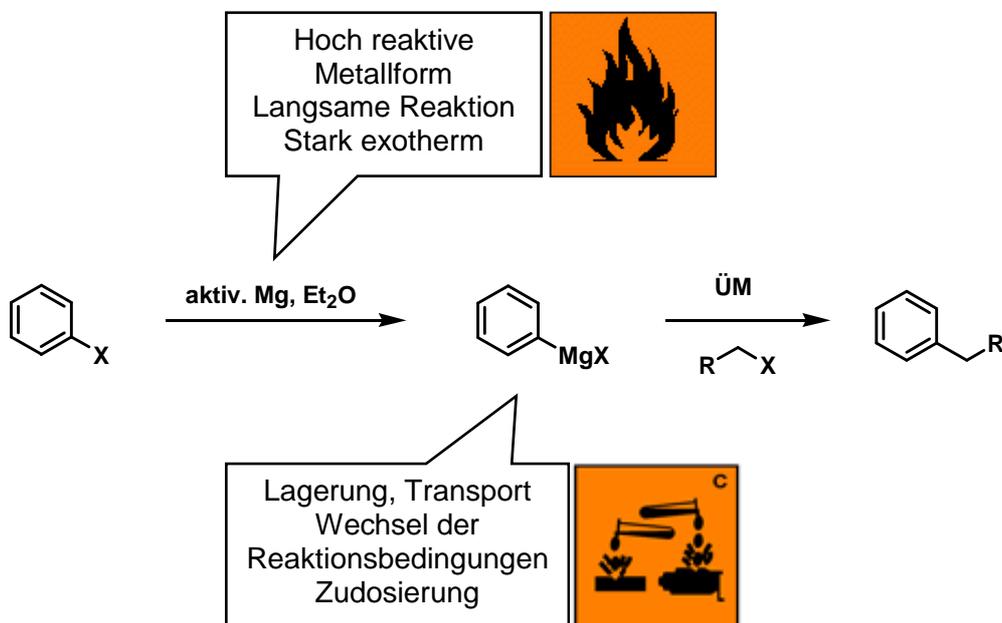


Schema 2: Allgemeines Schema zu Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen.^[2]

Weitere Probleme, die insbesondere in der industriellen Synthese auftreten, sind mit der Bereitstellung und Verwendung der nukleophilen Organometall-Verbindung verknüpft. Hierbei können als kritische Punkte unter anderem die Verfügbarkeit (z.B. Boronsäuren), die toxischen Eigenschaften (Zinnverbindungen) und die Entzündlichkeit (Magnesium- und Lithium-Verbindungen) der Organometall-Komponente genannt werden.

Für die Durchführung einer *Suzuki*-Kupplung werden zum Beispiel Boronsäuren benötigt, die vorher in einem aufwendigen und teuren Mehrstufen-Verfahren (Tieftemperaturchemie) synthetisiert werden müssen.^[12] In der *Stille*-Kupplung werden toxische Zinnorganyle verwendet, deren industrieller Einsatz kaum realisierbar ist.

Toxikologisch unbedenkliche Grignardverbindungen können hingegen einfach aus Organohalogeniden und Magnesiumspänen hergestellt werden. Im Widerspruch zu einer praktikablen und preiswerten industriellen Anwendung stehen jedoch aufwändige sicherheitstechnische Anforderungen aufgrund der hohen Brennbarkeit, Korrosivität und Hydrolyseempfindlichkeit dieser Verbindungen.^{[13],[14]}



Schema 3: Separate Synthese von Organomagnesium-Verbindungen zur Verwendung in Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen.

1.1 Eisen-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen

1.1.1 Allgemeines

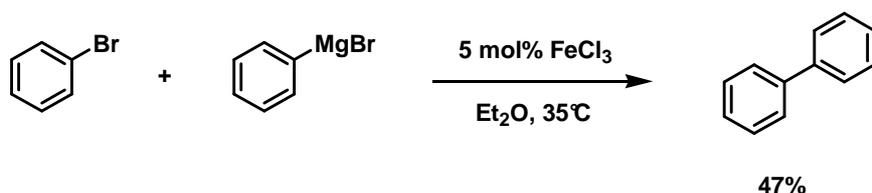
Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungen gehören zu den wichtigsten Synthesewerkzeugen in der modernen organischen Chemie. Hoch effiziente Palladium- und Nickel-Katalysatoren haben hierbei eine dominierende Rolle eingenommen.^[15] Seit den bahnbrechenden Arbeiten von *Kochi* in den frühen 1970er Jahren ist bekannt, dass auch Eisensalze unter bestimmten Bedingungen hohe katalytische Aktivitäten in Kreuzkupplungsreaktionen aufweisen können.^{[16],[17]} Die Entwicklung und Anwendung von Eisen-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen ist besonders aus industrieller Sicht interessant. Eisenverbindungen sind aufgrund der leichten Abbaubarkeit und der Gewinnung aus Erzen in großen Mengen verfügbar. Fünf Prozent der Erdkruste besteht aus Eisen, insgesamt wird Eisen als das zehnthäufigste Element des Universums geschätzt. Als Zentralatom in einigen Enzymen nimmt Eisen eine wichtige Rolle in vielen biologischen Prozessen ein.^[1]

Die geringe Toxizität von Eisen-Verbindungen, insbesondere im Hinblick auf die Anwendung von Kreuzkupplungsreaktionen bei pharmazeutischen Synthesen, eröffnet neue Synthesestrategien. In den letzten Jahren wurden in verschiedenen Übersichtsartikeln Kreuzkupplungsreaktionen unter Eisenkatalyse thematisiert und der Stand der Literatur zusammengefasst.^{[18],[19],[20],[21]}

Im Folgenden werden Arbeiten vorgestellt, die maßgeblich zur Entwicklung der Eisen-katalysierten Kreuzkupplungschemie beigetragen haben.

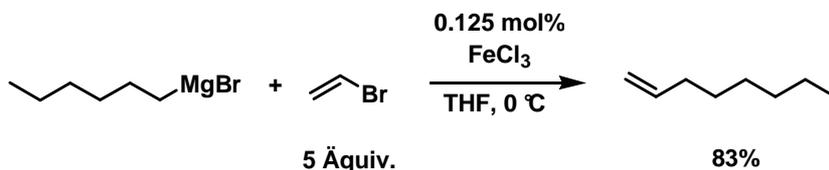
1.1.2 Historische Entwicklung

Die erste Homo-Kupplungsreaktion unter Eisen-Katalyse wurde bereits 1941 von *Kharasch* und *Fields* beschrieben. Unter Verwendung katalytischer Mengen an Eisensalzen konnte Phenylmagnesiumchlorid oxidativ zum Biphenyl gekuppelt werden. Das eingesetzte Brombenzol diente hierbei nicht als Kupplungspartner, sondern als Oxidationsmittel.^[22]



Schema 4: Eisen-katalysierte Homo-Kupplungsreaktion nach *Kharasch* et al.^[22]

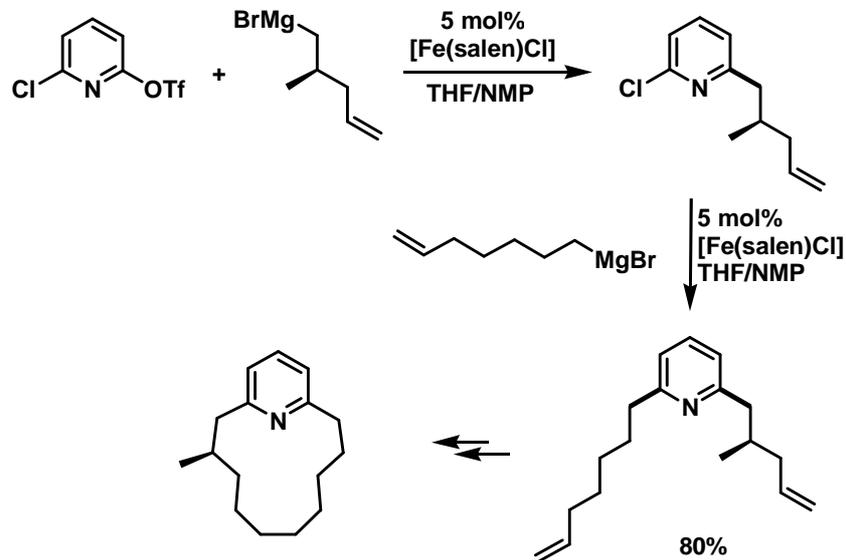
30 Jahre später konnten *Kochi* et al. zeigen, dass Eisensalze die Kreuzkupplung von Alkenylhalogeniden mit Alkylmagnesiumverbindungen katalysieren können.^{[23],[24]}



Schema 5: Eisen-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion mit Alkenylbromiden.^[23]

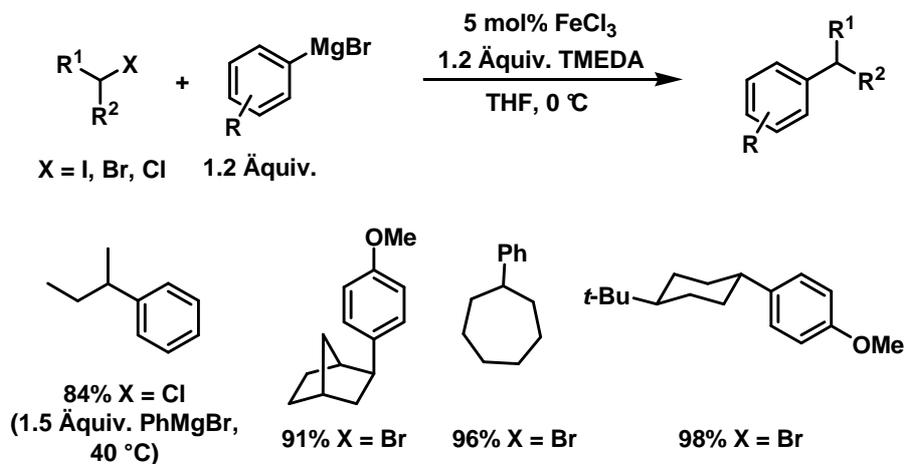
In den letzten 12 Jahren wurden insbesondere durch Arbeiten von *Fürstner* et al., *Nakamura* et al. und *Cahiez* et al. Reaktionsbedingungen entwickelt, die eine selektive Kreuzkupplungsreaktion unter Eisen-Katalyse erlauben.^{[25],[26]} Die wichtigste Neuerung stellt der Einsatz von Stickstoff-haltigen Additiven wie NMP und TMEDA dar, durch die Nebenreaktionen unterdrückt werden können.^[10] Neben ökonomischen und ökologischen Vorteilen machen besonders die milden Reaktionsbedingungen (-78 bis 35°C) und die kurzen Reaktionszeiten (meist < 2h) Eisen-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen zu einem äußerst interessanten Synthesewerkzeug für den Aufbau von neuen C-C-Bindungen.

Eisen-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen fanden bereits erste Anwendung in den Totalsynthesen von verschiedenen Naturstoffen wie zum Beispiel (*R*)-(+)-Muscopyridin.^[27]



Schema 6: Synthese von (*R*)-(+)-Muscopyridin über Eisen-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen.

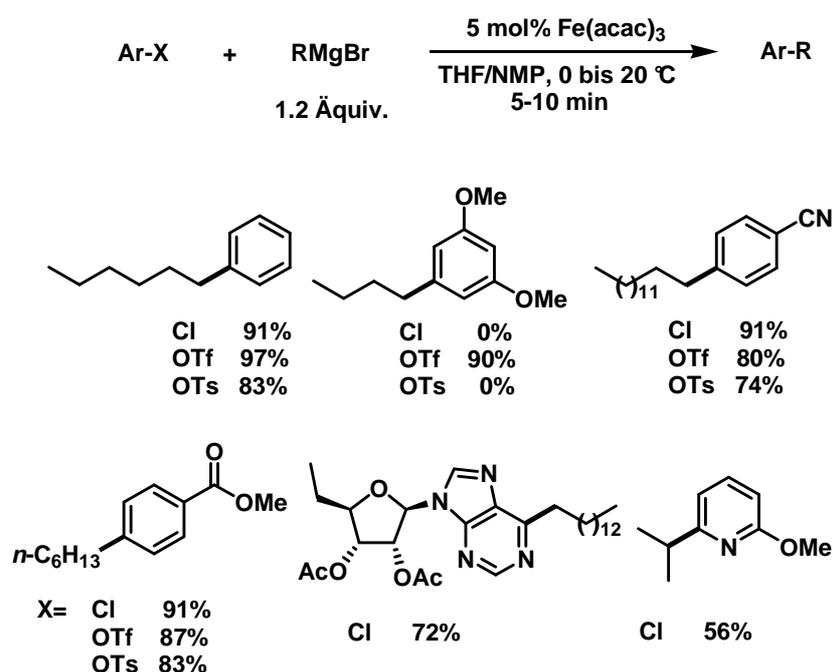
Nakamura et al. entwickelten eine Kreuzkupplung von Alkylhalogeniden mit Arylmagnesium-Verbindungen unter Verwendung von FeCl_3 (5 mol%) und TMEDA (1.2 Äquiv.). Eine β -Hydrideliminierung, die insbesondere bei Verwendung von sekundären Alkylhalogeniden in Kreuzkupplungen auftritt, konnte durch das Additiv TMEDA stark vermindert werden.^[28]



Schema 7: Kupplungsreaktion zwischen Alkylhalogeniden und Arylmagnesiumverbindungen.

Die Methode nach *Nakamura* et al. toleriert funktionelle Gruppen wie Ester und Acetale am Alkylhalogenid. Bedeutend für die Selektivität und Ausbeute ist hierbei eine langsame Zugabe der Arylmagnesiumverbindung (z.B. über eine Stunde).^[28]

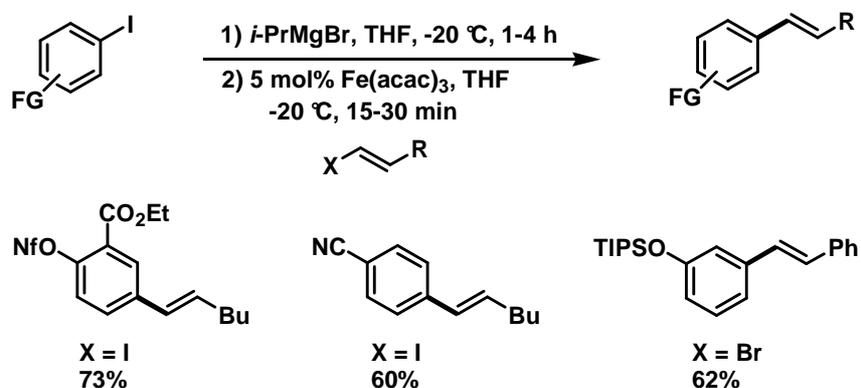
Fürstner et al. entwickelten eine präparativ einfache Kreuzkupplungsreaktion zwischen Alkylmagnesiumverbindungen und Arylchloriden, -triflaten und -tosylaten. Arylbromide und Aryliodide sind aufgrund einer schnell ablaufenden Dehalogenierungsreaktion nicht als Kupplungspartner geeignet. Am Arylhalogenid werden unter den sehr milden Bedingungen Ether-, Nitril- und Ester-Funktionalisierungen toleriert. Für eine Kupplungsreaktion von primären Alkylmagnesiumverbindungen eignen sich katalytische Mengen an Eisen(III)-acetylacetonat, während sekundäre Alkylmagnesiumverbindungen besser unter Einsatz von Eisensalenkomplexen gekuppelt werden können.^{[29],[30],[31]}



Schema 8: Eisen-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen nach *Fürstner* et al.^[30]

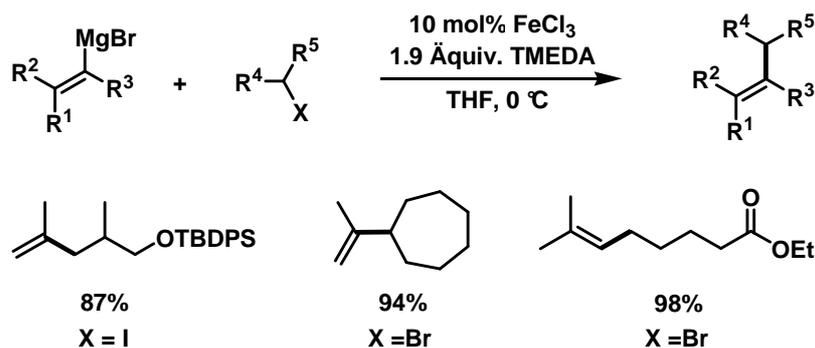
Eine gemeinsam von *Cahiez* und *Knochel* entwickelte Methode ermöglicht die Darstellung funktionalisierter Arylgrignardverbindungen über einen Magnesium-Iod-Austausch. Ein anschließendes Umsetzen mit Alkenyliodiden oder

Alkenylbromiden in Anwesenheit von katalytischen Mengen an Eisen(III)-acetylacetonat ermöglicht eine milde Synthese funktionalisierter Styrole.^[32]



Schema 9: Eisen-katalysierte Kreuzkupplung mit funktionalisierten Arylgrignardverbindungen.^[32]

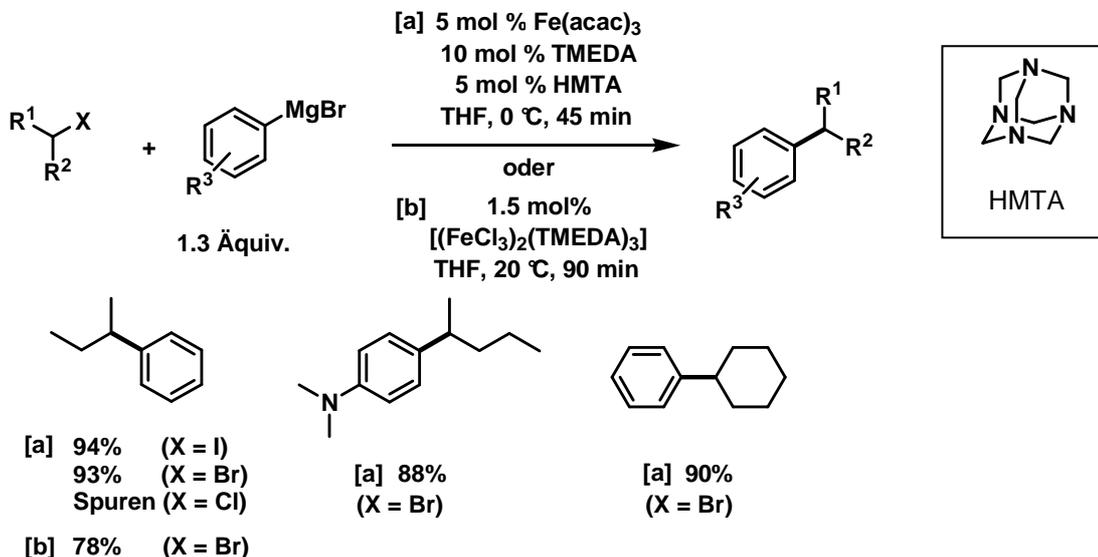
Cossy et al. untersuchten die Kreuzkupplungsreaktion zwischen Alkenylmagnesiumverbindungen mit primären und sekundären Alkylhalogeniden. Unter Einsatz von 10 mol% FeCl_3 und 1.9 Äquivalenten TMEDA gelang eine effiziente Kupplungsreaktion zum Olefin.^[33]



Schema 10: Eisen-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion mit Alkenylmagnesiumverbindungen.

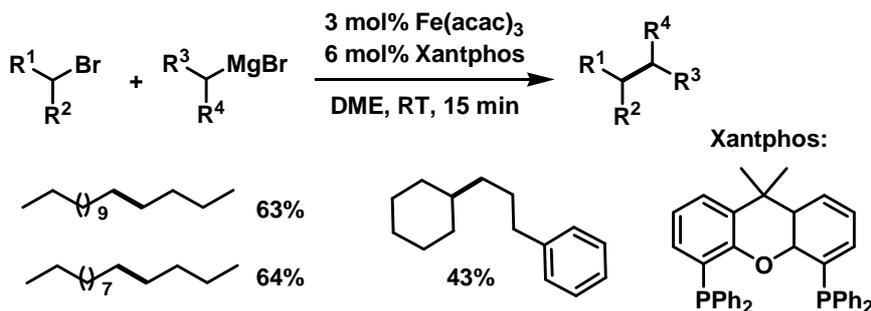
Im Jahr 2007 veröffentlichten Cahiez et al. eine besonders effiziente Kreuzkupplungsreaktion unter Verwendung von katalytischen Mengen an $(\text{FeCl}_3)_2(\text{TMEDA})_3$ oder eines Gemisches aus $\text{Fe}(\text{acac})_3/\text{HMTA}/\text{TMEDA}$ (1:1:2). Ein

stöchiometrischer Einsatz von TMEDA, wie zum Beispiel in Arbeiten von *Nakamura et al.*^[28] beschrieben, ist hierbei nicht erforderlich.^[34]



Schema 11: Katalytischer Einsatz von Aminliganden nach *Cahiez et al.*^[34]

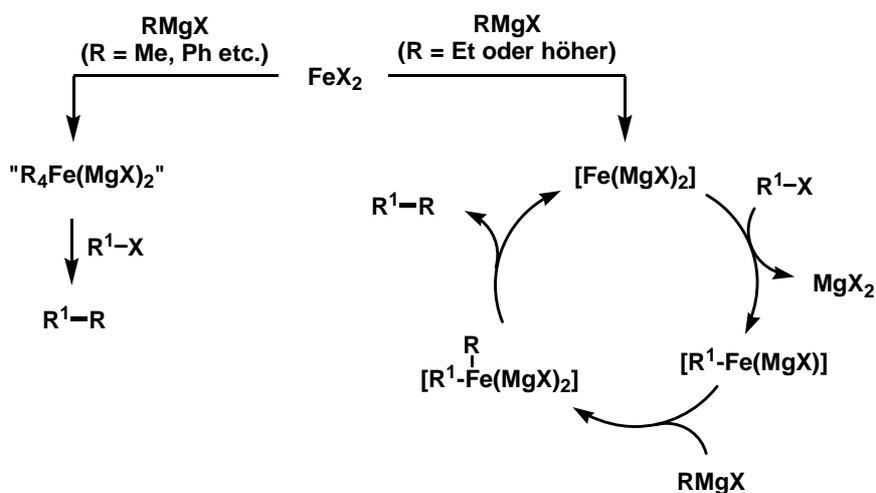
Chai et al. gelang die Entwicklung einer Eisen-katalysierten sp³-sp³-Kupplung zwischen Alkylgrignardverbindungen und nicht aktivierten primären und sekundären Alkylhalogeniden. Ein Katalysatorensystem aus Fe(OAc)₂ und Xantphos zeigte die höchste Selektivität bezüglich der Bildung des Kreuzkupplungsproduktes.^[35]



Schema 12: Eisen-katalysierte sp³-sp³ Kreuzkupplung nach *Chai et al.*^[35]

1.1.3 Mechanistischer Hintergrund

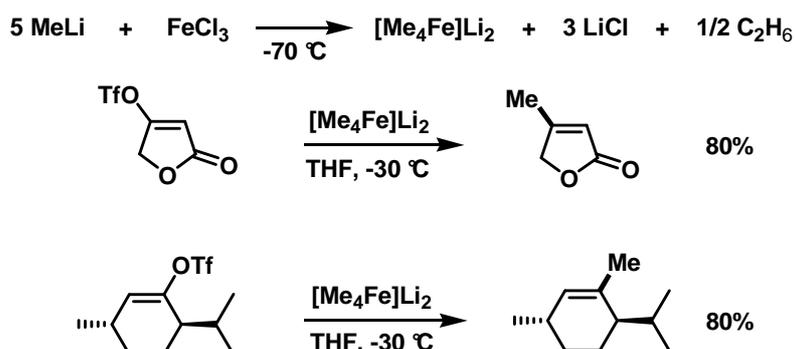
In Kreuzkupplungsreaktionen eingesetzte Eisensalze, wie Eisen(III)-acetylacetonat oder Eisen(III)-chlorid, dienen als Präkatalysatoren, die erst nach Umsetzung mit Grignardverbindungen katalytische Aktivität aufweisen. Hierbei sind die katalytischen Eigenschaften der *in situ* gebildeten Eisenspezies maßgeblich von der eingesetzten Grignardverbindung abhängig. Kreuzkupplungsreaktionen von Arylmagnesiumverbindungen mit Alkylhalogeniden verlaufen hierbei über einen anderen Mechanismus als Reaktionen zwischen Alkylmagnesiumverbindungen mit Arylhalogeniden.^[36] Während Kreuzkupplungsmethoden zwischen Ar-MgX und Alk-X insbesondere von TMEDA als Additiv geprägt sind,^{[28],[34]} werden Kupplungsreaktionen zwischen Alk-MgX und Aryl-X in THF-NMP-Lösungsmittelgemischen durchgeführt.^{[27],[29],[36]}



Schema 13: Bildung der katalytisch aktiven Eisenspezies in Abhängigkeit der eingesetzten Organomagnesiumverbindung nach *Fürstner et al.*^[36]

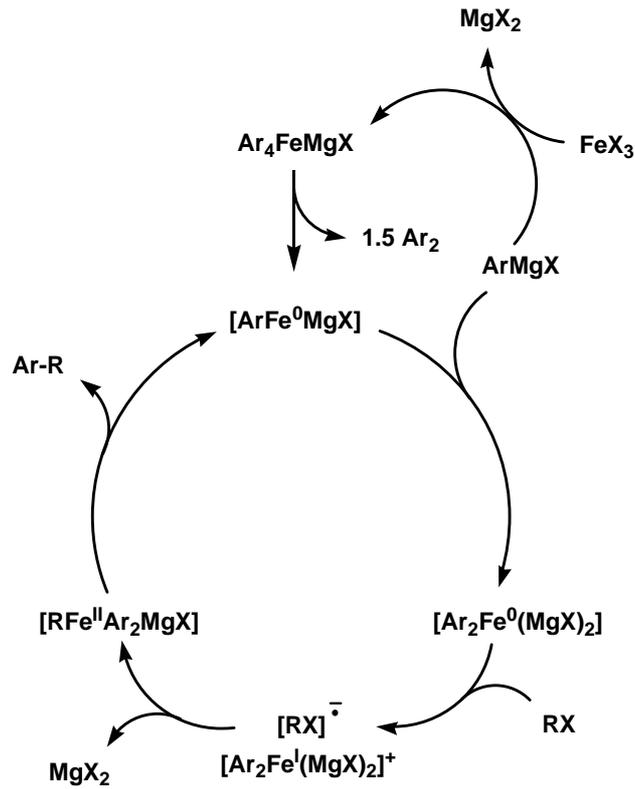
1.1.3.1 Organoferratkomplexe als katalytisch aktive Spezies

Grignardverbindungen, die keine β -ständigen Wasserstoffatome aufweisen (z.B. PhMgX, MeMgX), reduzieren die eingesetzten Fe^{III}-Präkatalysatorsalze und führen anschließend zu einer Alkylierung des Eisensalzes. Bisher konnte ein von *Fürstner* und *Cahiez* vorgeschlagener alkylierter Komplex der Struktur R₄Fe(MgX)_n nicht isoliert werden. Ein aus Methyllithium und FeCl₃ gebildeter Organoferratkomplex besitzt die Struktur [Me₄Fe]Li₂ und deutet auf die Existenz von R₄Fe(MgX)₂ hin. Der von *Fürstner* et al. isolierte und über Röntgenstrukturanalyse analysierte Komplex konnte als mildes Methylierungsreagenz von Alkenyltriflaten eingesetzt werden.^[37]



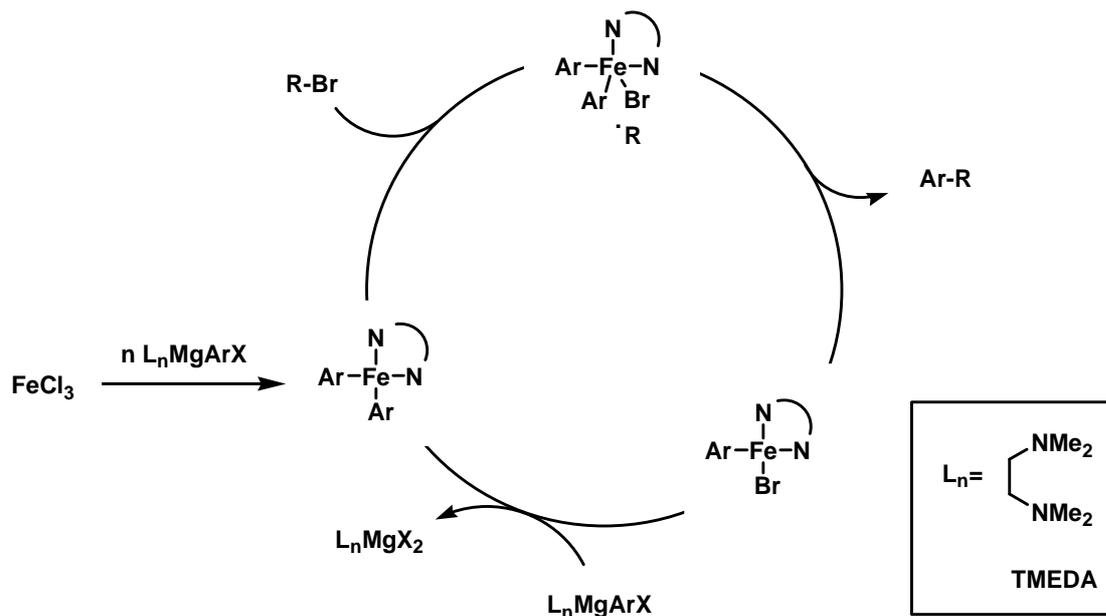
Schema 14: Umsetzung von Alkenyltriflaten mit [Me₄Fe]Li₂.^[37]

Der Mechanismus der Organoferrat-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion wurde von verschiedenen Gruppen intensiv diskutiert. Aufgrund von Experimenten mit Radikaluhren muss vom Auftreten einer kurzlebigen radikalischen Zwischenstufe ausgegangen werden (Ringöffnung von Brommethylcyclopropan).^[38] In einem von *Cahiez* et al. beschriebenen Mechanismus findet nach Reduktion zum katalytisch aktiven Organoferrat-Komplex ein single-electron-transfer auf das Alkylhalogenid statt (siehe Schema 15).^[39]



Schema 15: Vorschlag für einen radikalischen Mechanismus nach Cahiez et al.^[34]

In einer kürzlich erschienenen Veröffentlichung konnten *Nakamura* et al. anhand von zwei Kristallstrukturen einen neuen Mechanismus vorstellen. Dieser basiert auf einer isolierbaren biarylierten Eisenspezies (Fe^{II} mit $\text{Ar}=\text{Mesityl}$). Nach einem single-electron-transfer wird die Bildung eines radikalischen Intermediats (Fe^{III}) vermutet, welches anschließend unter reduktiver Eliminierung zum Kreuzkupplungsprodukt reagiert. Die erhaltene Eisenspezies reagiert nach einem Transmetallierungsschritt zur biarylierten Eisenspezies.^[40]

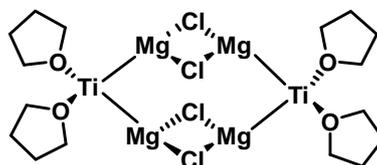


Schema 16: Mechanismusvorschlag nach *Nakamura et al.*^[40]

1.1.3.2 $[\text{Fe}(\text{MgX})_2]_n$ als katalytisch aktive Spezies

Übergangsmetallhalogenide wie NiCl_2 , TiCl_3 , PdCl_2 , PtCl_2 und FeCl_2 reagieren mit Alkylmagnesiumverbindungen in THF unter Bildung einer bimetallichen Spezies der allgemeinen Formel $[\text{M}(\text{MgCl})_m \cdot (\text{MgCl}_2)_p]$ mit $m=1-3$, $p=0-1$.

Diese Verbindungen zeichnen sich durch eine Übergangsmetall-Magnesium-Bindung aus und werden in der Literatur als anorganische Grignardreagenzien beschrieben.^[41]



Schema 17: Anorganisches Grignardreagenz mit Titan-Magnesium-Bindung.^[42]

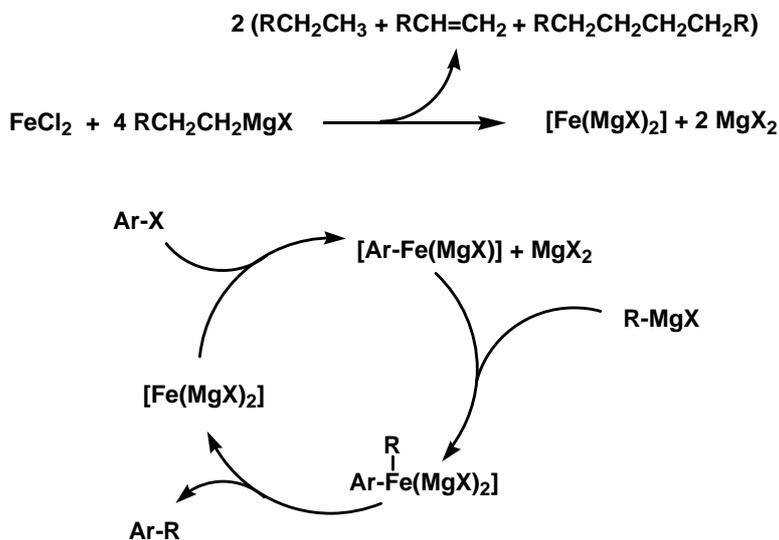
Die erste Synthese eines Eisen-haltigen anorganischen Grignardreagenzes wurde 1974 von *Felkin et al.* beschrieben und mittels Röntgenkristallstrukturanalyse als $\text{CpFe}(\text{diphos})-\text{MgBr}(\text{THF})_3$ aufgeklärt.^[43] Etwa 10 Jahre später gelangen

Synthesen von anorganischen Grignardreagenzien ohne stabilisierende Liganden wie Cp ($\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$) oder diphos (1,2-Diphenylphosphinoethan).^{[44],[45]}

Bei der Reaktion von Eisensalzen mit Grignardverbindungen, die β -ständige Wasserstoffatome aufweisen (z.B. EtMgX), wird eine Eisenspezies der formalen Zusammensetzung $[\text{Fe}(\text{MgX})_2]_n$ postuliert.^{[46],[47]}

Während es bisher nicht möglich war, die Struktur anhand von kristallographischen Daten zu belegen, gelang die genaue Charakterisierung eines Lithium-Ferrat-Komplexes einer vergleichbaren Struktur.^[48]

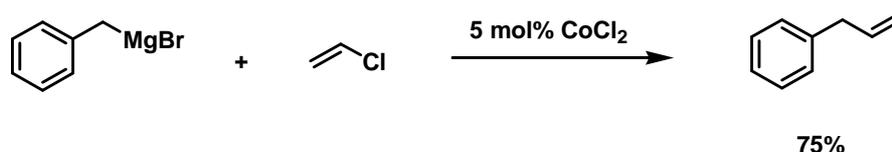
Die durch β -Hyrideliminierung gebildeten Olefine dienen der hochreduzierten Eisenspezies als labile Liganden. Aufgrund ihrer hohen Elektronendichte (Eisen besitzt die formale Oxidationszahl -II) stellen die gebildeten Komplexe sehr gute Nukleophile dar und es wird ihnen eine Schlüsselrolle in der oxidativen Insertion in eine Aryl-X-Bindung zugeschrieben. Sie besitzen die gleiche Elektronenkonfiguration $[\text{Ar}] 3d^{10}$ wie Nickel(0)-komplexe, deren katalytische Aktivität in Kreuzkupplungsreaktionen schon lange bekannt ist. Für den Katalysezyklus wurde im Jahre 2002 folgender Mechanismus von *Fürstner* et al. vorgeschlagen.^[29]



Schema 18: Vorgeschlagener Mechanismus nach *Fürstner* et al.^[29]

1.2 Kobalt-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen

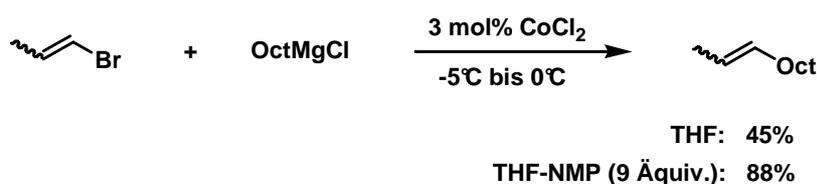
Die ersten Kobalt-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen von Organomagnesiumverbindungen mit Alkenylhalogeniden wurden bereits im Jahr 1943 von *Kharasch* et al. vorgestellt. Hierbei war jedoch ein großer Überschuss des Alkenylhalogenids erforderlich, um moderate bis gute Ausbeuten an Kupplungsprodukt zu erhalten.^[49]



Schema 19: Kobalt-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion nach *Kharasch* et al.^[49]

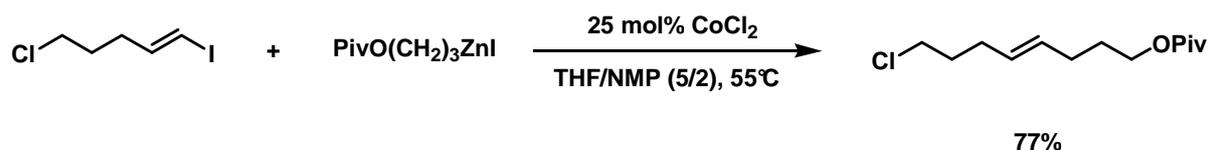
Seit Ende der 1990er Jahre wurden in Arbeiten von *Cahiez* et al. und *Knochel* et al. Kobalt-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen erneut intensiv thematisiert.

Cahiez führte Alkenylierungen von Alkylmagnesiumverbindungen durch.^[50] Hierbei konnten insbesondere Alkenyliodide und -bromide mit guten Ausbeuten in Gegenwart von katalytischen Mengen an Kobaltsalzen gekuppelt werden. Die Verwendung eines THF-NMP-Lösungsmittelgemisches führte zu einer deutlichen Steigerung der erzielten Ausbeute.



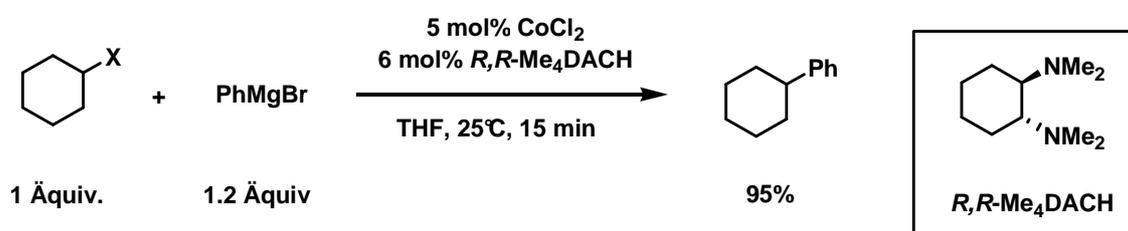
Schema 20: Kobalt-katalysierte Kreuzkupplung nach *Cahiez* et al.^[50]

Knochel verwendete Alkenyliodide und -bromide, die unter Kobalt-Katalyse mit Organozinkverbindungen in einem THF-NMP-Lösungsmittelgemisch umgesetzt wurden.^[7] Hierfür waren jedoch relativ große Mengen an CoCl_2 (25 mol%) und ein großer Überschuss der Organozinkverbindung notwendig.^[51]



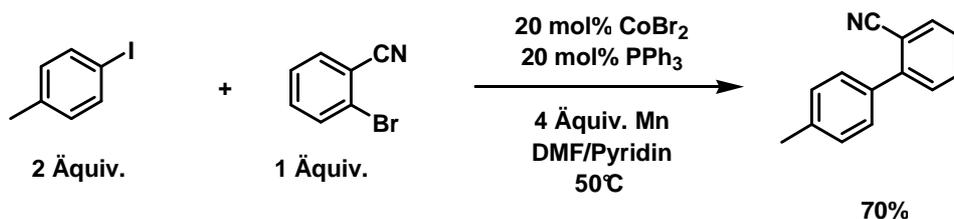
Schema 21: Kobalt-katalysierte Kreuzkupplung nach *Knochel et al.*^[51]

Im Jahre 2006 entwickelten *Oshima et al.* eine Kobalt-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion von primären und sekundären Alkylhalogeniden mit Arylmagnesiumverbindungen. Hierbei konnten durch Einsatz des Liganden *R,R*-Me₄DACH gute bis sehr gute Ausbeuten erzielt werden.^[52]



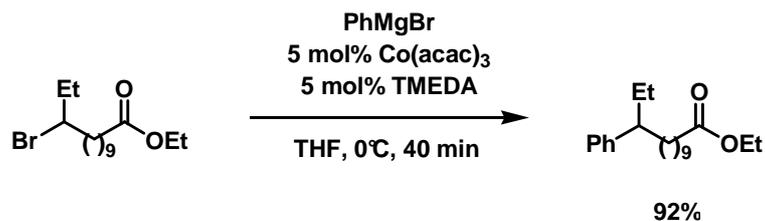
Schema 22: Kobalt-katalysierte Kreuzkupplung nach *Oshima et al.*^[52]

Gosmini et al. berichteten 2008 von der ersten direkten Kobalt-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion zwischen zwei elektronisch unterschiedlichen Arylelektrophilen unter Verwendung von metallischem Mangan.^[53]



Schema 23: Kobalt-katalysierte Aryl-Aryl Kreuzkupplung nach *Gosmini et al.*^[53]

2009 publizierten *Cahiez et al.* eine Kobalt-katalysierte Alkylierung von aromatischen Grignardverbindungen. Unter Verwendung eines Gemisches aus 5 mol% Co(acac)₃ und 5 mol% TMEDA konnten sekundäre und primäre Alkyljodide sowie -bromide gekuppelt werden. Hierbei wurden Ester, Amide und Ketogruppen am Alkylhalogenid toleriert.^[54]



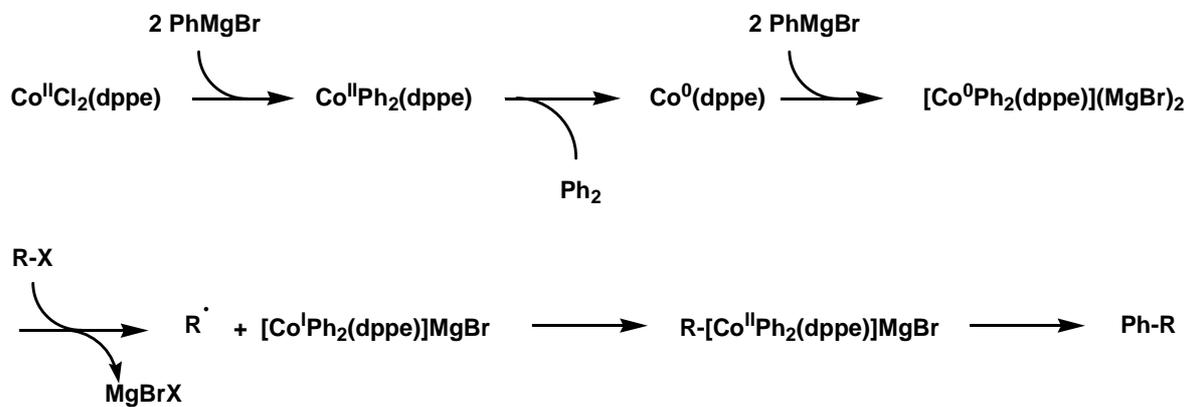
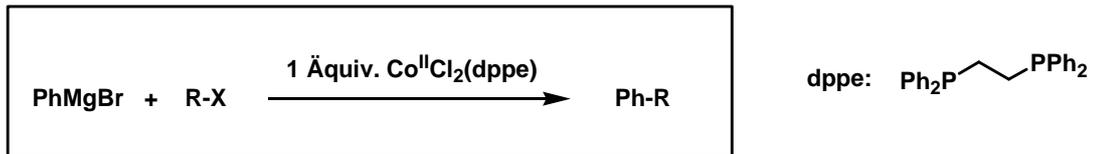
Schema 24: Kobalt-katalysierte Kreuzkupplung nach *Cahiez et al.*^[54]

In den letzten Jahren konnten verschiedene Kobalt-katalysierte Kreuzkupplungsprotokolle entwickelt werden, die durch ihre Toleranz hinsichtlich empfindlicher funktioneller Gruppen eine interessante Alternative zu Nickel- und Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen darstellen.^[55] Hierbei erstreckt sich das Substratspektrum über verschiedene Organohalogenide (Alkyl, Alkenyl, Aryl, Allyl), die mit Mangan-, Zink- und Magnesiumorganyle zu den entsprechenden Kupplungsprodukten umgesetzt werden können. Weiterhin konnten Protokolle zur direkten elektrochemischen Kreuzkupplungsreaktion zwischen zwei Elektrophilen entwickelt werden.^{[56],[57]}

Aufgrund der Beobachtung, dass eine eingesetzte enantiomerenangereicherte Alkylmagnesiumverbindungen zum racemischen Kreuzkupplungsprodukt reagieren, wird nach *Hoffmann et al.* von einem single-electron-transfer ausgegangen, der zur Bildung eines radikalischen Intermediats führt.^[58]

Weiterhin konnte in Arbeiten von *Oshima et al.* eine Cyclisierung von 5-Bromhexen beobachtet werden, welches ebenfalls auf die Existenz einer radikalischen Zwischenstufe hindeutet.

Nach *Oshima et al.* reagiert das eingesetzte CoCl_2 mit vier Äquivalenten Phenylmagnesiumbromid unter Bildung von Biphenyl und einer Co^0 -Spezies. Anschließend findet ein single-electron-transfer auf das Alkylhalogenid statt, welches zur Bildung einer radikalischen Spezies führt. Nach Rekombination mit der gebildeten Co^{I} -Spezies findet eine reduktive Eliminierung des Kreuzkupplungsproduktes statt.^[59]



Schema 25: Mechanismusvorschlag nach *Oshima et al.*^[59]

1.3 Grignardverbindungen

Grignardverbindungen werden nach ihrem Entdecker *François Auguste Victor Grignard* benannt und können im Allgemeinen durch die Reaktion organischer Halogenide mit metallischem Magnesium hergestellt werden. Als Lösungsmittel finden vor allem Diethylether und Tetrahydrofuran Verwendung.^[60]



R = Aryl, Alkyl
X = Cl, Br, I

Schema 26: Schematische Darstellung der Bildung einer Organomagnesiumverbindung.

Magnesiumorganyle stellen aufgrund ihrer hohen Nucleophilie und der damit verbundenen Reaktivität vielfältig einsetzbare Reagenzien dar.^{[61],[62]} Die Basizität und Nucleophilie der Organomagnesiumverbindungen werden vor allem durch die polare Kohlenstoff-Magnesium Bindung bestimmt.^[61]

Die im Vergleich zu anderen Metallorganylen (z.B. Organozinn- und Organocadmium-Reagenzien) niedrige Toxizität als auch die einfache Herstellung machen Magnesiumorganyle selbst im industriellen Maßstab äußerst attraktiv.^{[13],[14]}

Die Bildung der Grignardverbindung ist abhängig von der Stärke der Kohlenstoff-Halogen-Bindung. Die Reaktivität der Halogenverbindungen mit elementarem Magnesium nimmt in der Reihe R-I > R-Br > R-Cl >>> R-F ab.^[63]

Je schwächer diese Bindung ist, desto leichter bildet sich die Grignardverbindung. Damit steigt jedoch auch das Auftreten von Nebenreaktionen, wie zum Beispiel einer radikalisch verlaufenden *Wurtz-Homokupplung*. Daher werden insbesondere Organobromide und -chloride zur direkten Darstellung von Organomagnesiumverbindungen eingesetzt.^[63]

Alkylhalogenide reagieren im Allgemeinen besser als Arylhalogenide. Bezüglich des Restes R gilt folgende Reaktivitätsreihe:

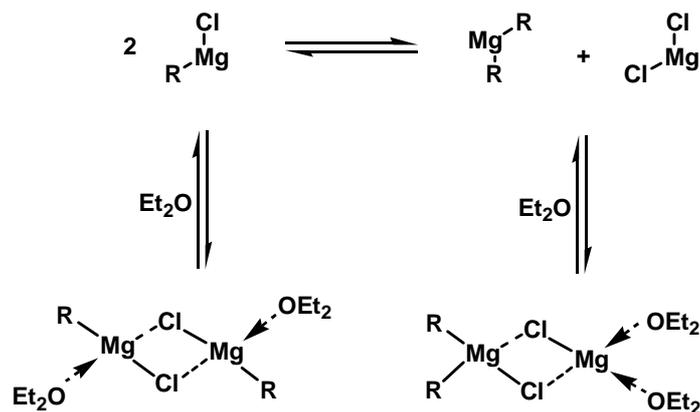


Abbildung 2: Reaktivitätsreihe bezüglich der Magnesierungs-Reaktion.^{[63],[63]}

Bei der Bildung der Grignardverbindung (Magnesierung) handelt es sich um eine heterogene Reaktion, die an der Metalloberfläche stattfindet. Durch verschiedene Aktivierungen des Magnesiums (z.B. Ultraschall, Dibromethan, Iod, Mikrowellen) kann die Bildung der Organomagnesiumverbindung deutlich beschleunigt werden.^{[64],[65]}

Durch Reduktion von Magnesiumhalogeniden mit Kalium kann besonders reaktives *Rieke*-Magnesium erhalten werden, welches selbst mit Arylfluoriden zur Organomagnesiumverbindung reagiert.^{[66],[67]}

Grignardverbindungen lösen sich in einer Vielzahl aprotischer Lösungsmittel, wobei sauerstoff- bzw. stickstoffhaltige Lösungsmittel das Magnesium komplexieren. Die Struktur der Grignardverbindung in Lösung wird dabei durch das *Schlenk*-Gleichgewicht beschrieben.^{[61],[63],[68]}



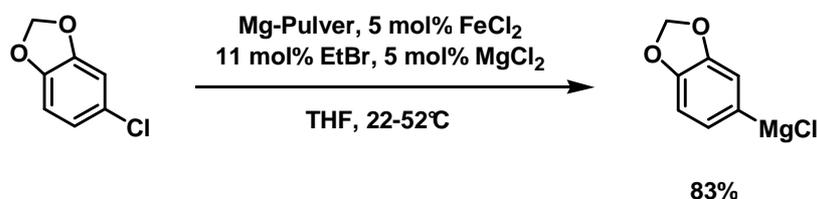
Schema 27: *Schlenk*-Gleichgewicht.^[63]

In Diethylether und Tetrahydrofuran treten alle gezeigten Spezies auf, jedoch liegt das Gleichgewicht auf der Seite der einkernigen monomeren Spezies R-MgX. In Diethylether bilden sich Monomere mit Bromid und Iodid und Dimere mit Chlorid

als Gegenion. In THF treten Grignardverbindungen hauptsächlich als Monomere auf.^[61]

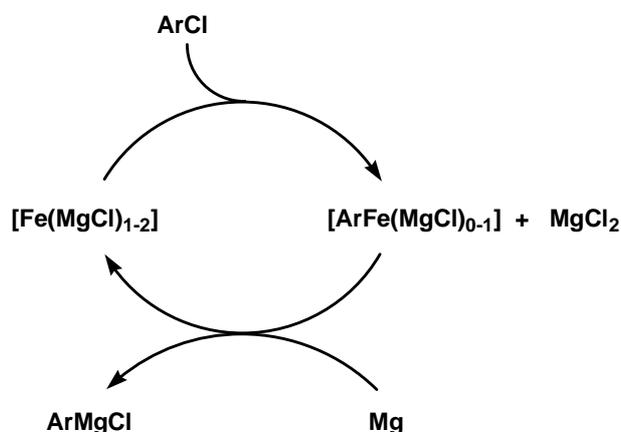
Im Folgenden werden exemplarisch verschiedene Methoden zur Bildung von Arylmagnesiumverbindungen vorgestellt. Aufgrund des sehr umfangreichen Themas können hier nicht alle bekannten Methoden beschrieben werden.

Eine direkte Synthese von Organomagnesiumverbindungen aus elektronenreichen Arylchloriden und metallischem Magnesium verläuft in der Regel sehr langsam und führt nur zu geringen Ausbeuten an Grignardverbindung. Im Jahr 2000 veröffentlichten *Bogdanovič* et al. eine Eisen-katalysierte Magnesierungs-Reaktion, die selbst bei elektronenreichen Arylchloriden mit guten Ausbeuten verläuft.^[46]



Schema 28: Eisen-katalysierte Magnesierungs-Reaktion nach *Bogdanovič* et al.^[46]

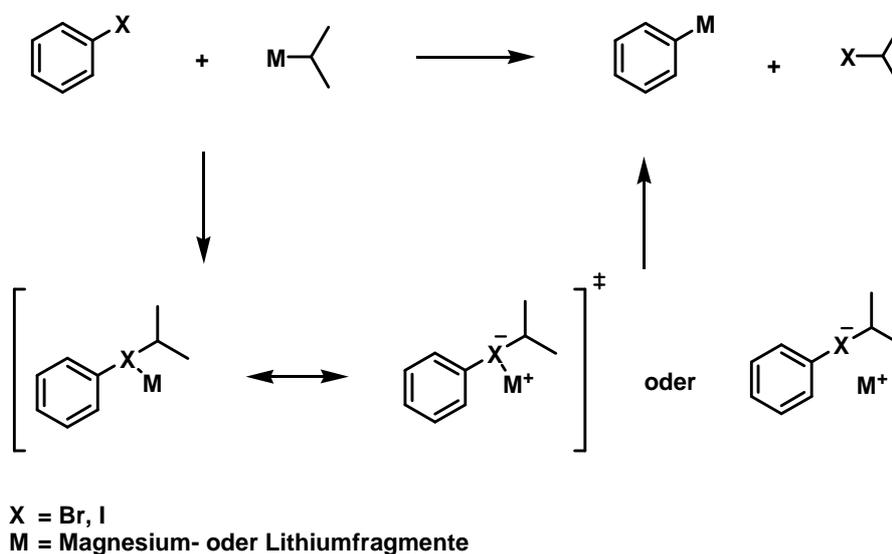
Als katalytisch aktiv wird eine Eisenspezies der formalen Zusammensetzung $[\text{Fe}(\text{MgCl})_{1-2}]$ postuliert. Diese insertiert oxidativ in die Aryl-Chlor-Bindung und eine anschließende Transmetallierung mit metallischem Magnesium führt zur Bildung der entsprechenden Grignardverbindung.^[46]



Schema 29: Postulierter Mechanismus der Eisen-katalysierten Magnesierungs-Reaktion.^[46]

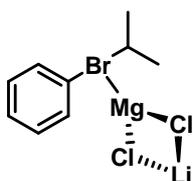
Eine von *Knochel* et al. entwickelte Methode erlaubt die Darstellung von hoch funktionalisierten Organomagnesiumverbindungen. Die Methode bedient sich einer besonders milden (-20°C bis 0°C) Halogen-Magnesium- Austausch-Reaktion von funktionalisierten Aryliodiden und -bromiden mit einem *i*PrMgCl·LiCl Reagenz.^[69]

Es wird postuliert, dass der Halogen-Magnesium-Austausch über einen at-Komplex-Intermediat oder einen at-Übergangszustand verläuft. Tiefe Temperaturen und Lösungsmittel mit Donorcharakter begünstigen einen zweistufigen Reaktionsverlauf über ein at-Intermediat (siehe Schema 31).^[70] At-Komplexe des Iods konnten bereits nachgewiesen und isoliert werden.^[71]



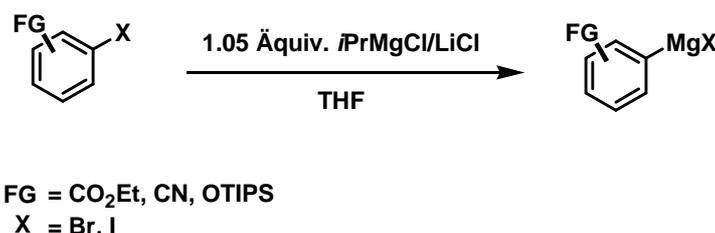
Schema 30: Halogen-Magnesium-Austausch über einstufigen Übergangszustand oder über zweistufigen Mechanismus mit einem At-Komplex-Intermediat nach *Knochel* et al.^[70]

Die hohe Reaktivität des Dimetallreagenz *i*PrMgCl·LiCl wird dessen Magnesiats-Charakter in Tetrahydrofuran zugeschrieben.^{[70],[72]} Durch die höhere Koordinationszahl am Magnesium und Anwesenheit elektronenschiebender Liganden wird die Bildung von 10-Valenzelektronen-at-Übergangszuständen begünstigt.^[70]



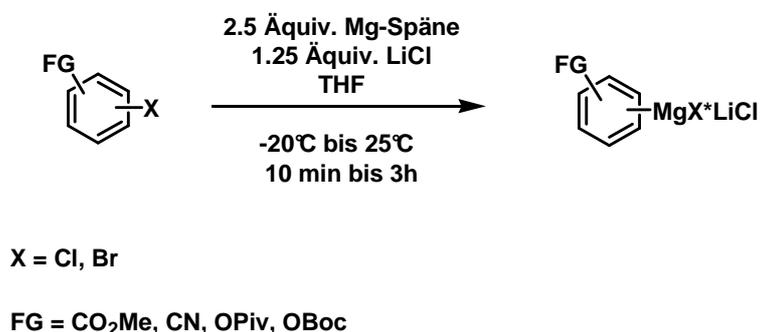
Schema 31: Postulierter at-Übergangszustand ohne Darstellung der Lösungsmittelmoleküle.^[70]

Hierdurch können insbesondere Arylhalogenide mit elektronenziehenden Substituenten (z.B. Nitril, Ester, Halogenide) in kurzer Zeit und unter milden Bedingungen in die entsprechenden Arylmagnesiumverbindungen überführt werden. Da diese aufgrund der empfindlichen Funktionalisierung zur Polymerisierung neigen, müssen sie zum Beispiel zu stabileren Kupferorganyle umgesetzt werden oder können direkt in Additionsreaktionen oder Kreuzkupplungsreaktionen eingesetzt werden.^[69]



Schema 32: Transmetallierung von Arylhalogeniden nach *Knochel* et al.^{[69] ,[72]}

Im Jahre 2008 publizierten *Knochel* et al. eine besonders einfache Herstellung von funktionalisierten Organomagnesiumverbindungen unter Verwendung von stöchiometrischen Mengen an LiCl und metallischem Magnesium. Letzteres wird vor der Umsetzung mit 1 mol% DiBAIH aktiviert und reagiert selbst mit Ester- und Nitril-funktionalisierten Arylbromiden. Dies ermöglicht einen einfachen Zugang zu funktionalisierten (-CN, -Cl, -OBoc) Grignardverbindungen auf direktem Wege ausgehend von Magnesiumspänen und Arylhalogeniden.^[73]

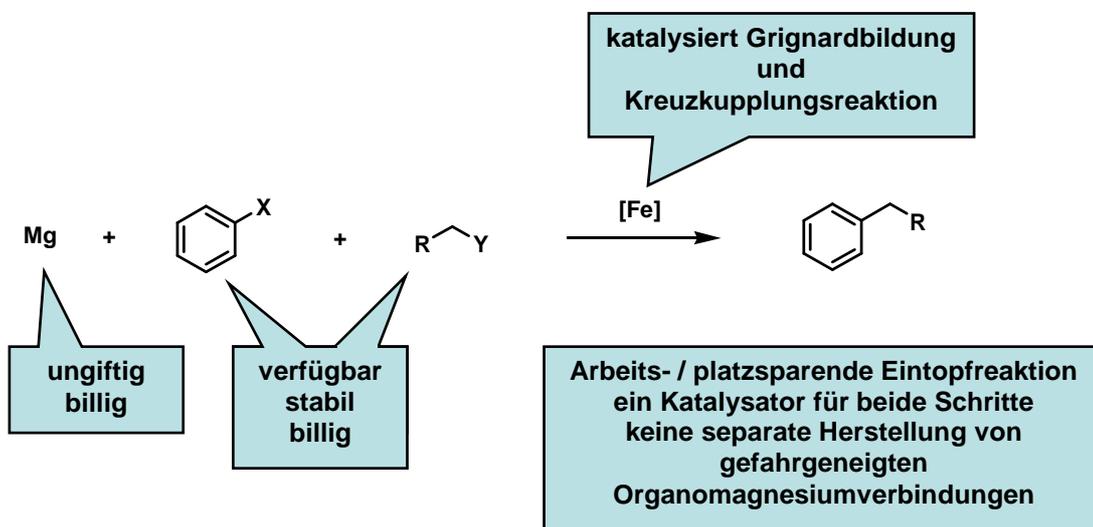


Schema 33: Lithiumchlorid-vermittelte Bildung von Organomagnesiumverbindungen.^[73]

2 Aufgabenstellung

Die Hauptaufgabe dieser Arbeit bestand in der Entwicklung von neuen Kreuzkupplungsreaktionen unter Eisen- und Kobalt-Katalyse.

Basierend auf Arbeiten von *Bogdanovič*,^{[41],[46]} *Fürstner*^{[27],[29],[48]} und *Nakamura*^[28] sollte die Realisierung einer neuartigen Domino-Eisenkatalyse untersucht werden. *Bogdanovič* et al. konnten eine katalytische Aktivität von Eisensalzen auf die Bildung von Organomagnesiumverbindungen aus Arylhalogeniden und Magnesium dokumentieren.^[46] In Arbeiten von *Fürstner* et al. wird eine katalytische Aktivität der gleichen Eisen-Spezies in Kreuzkupplungsreaktionen von Alkylmagnesiumverbindungen mit Arylhalogeniden postuliert.^{[27],[48]} Eine Kombination beider Konzepte sollte die Entwicklung einer besonders praktikablen *direkten* Kreuzkupplungsreaktion zwischen zwei Elektrophilen ermöglichen. Der eingesetzte Eisen-Katalysator sollte hierbei im ersten Schritt die Bildung der Organomagnesiumverbindung als auch die anschließende Kreuzkupplung katalysieren.



Schema 34: Direkte Kreuzkupplungsreaktion unter Domino-Eisen-Katalyse.

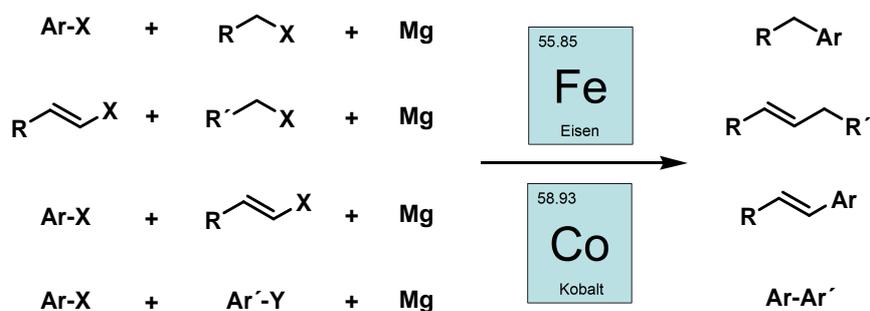
Eine separate Synthese von gefahrgeneigten Metallorganen als auch eine oft problematische langsame Zudosierung in alternativen Eisen-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen (z.B. nach *Nakamura* et al.)^[28] sollte durch eine intermediäre Bildung der nukleophilen Spezies umgangen werden.

Dies führt zu einer Verringerung des Gefahrenpotenzials in großtechnischen Anwendungen und einer erhöhten Toleranz gegenüber empfindlichen funktionellen Gruppen am Kupplungspartner, da die intermediär gebildete Organomagnesiumverbindung umgehend in der Kupplungsreaktion umgesetzt wird.

Die Selektivität der Grignardbildung und der anschließenden Kreuzkupplung kann anhand der unterschiedlichen Redoxpotentiale und Bindungsdissoziationsenergien abgeleitet werden. Aufgrund der Redoxpotentiale von Alkyl- und Arylbromiden (Et-Br: -1.92 V, Ph-Br: -2.32 V SCE) kann eine bevorzugte Bildung der Alkylmagnesiumverbindung vermutet werden.^[74] Auch die niedrigere Bindungsdissoziationsenergie für die C(sp³)-Br-Bindung (68 kcal/mol für Et-Br, 298 K) gegenüber der C(sp²)-Br-Bindung (80 kcal/mol für Ph-Br, 298 K) deutet auf eine selektive Magnesierungs-Reaktion des Alkylbromids hin.^[75]

Neben der Entwicklung einer direkten Aryl-Alkyl-Kreuzkupplungsreaktion sollten außerdem weitere Reaktionsklassen (Alkenyl-Aryl, Alkenyl-Alkyl und Aryl-Aryl) unter Eisen- und Kobalt-Katalyse untersucht werden.

Weiterhin sollten mechanistische Studien zur Natur und Reaktivität der intermediär gebildeten niedervalenten Katalysatoren-Spezies durchgeführt werden.



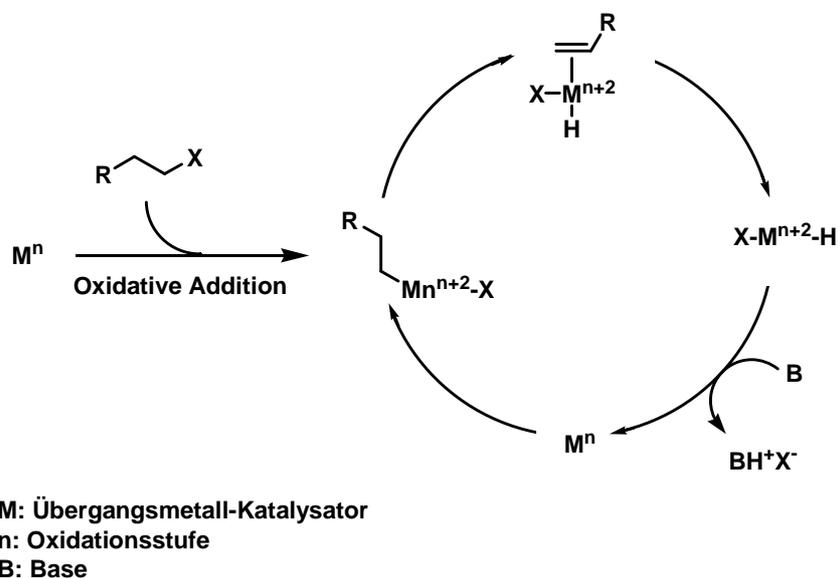
Schema 35: Zu untersuchende Reaktionsklassen.

3 Eisen-katalysierte Kupplungsreaktionen

3.1 Eisen-katalysierte sp^2 - sp^3 -Kupplungen

Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungen sind sowohl von großem akademischem als auch industriellem Interesse.^{[3],[76]}

So kann über eine konvergente Retrosyntheseplanung eine direkte Verknüpfung zweier vorgefertigter Bausteine erfolgen. Hierfür ist eine hoch effektive Kupplungsreaktion essentiell, die aber aus zweierlei Gründen problematisch ist. Eine oxidative Addition in die elektronenreiche sp^3 -C-X-Bindung gelingt nur schwer und der gebildete Übergangsmetall-Alkyl-Komplex ist thermodynamisch labil. Im Vergleich zu Übergangsmetall-Alkenyl-Komplexen können die leeren d -Orbitale des Metalls nicht durch Wechselwirkung mit π -Elektronen des Organylrestes stabilisiert werden. Daher sind Nebenreaktionen, insbesondere β -Hydrideliminierungen besonders stark ausgeprägt.^[77]



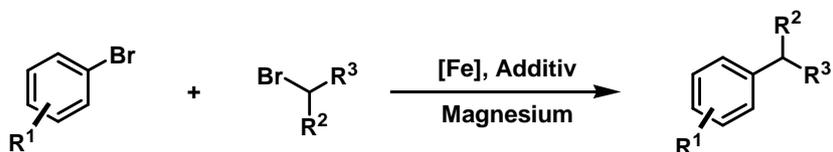
Schema 36: β -Hydrideliminierung eines Übergangsmetall-Alkylkomplexes.^[77]

Als besonders schwierig stellt sich die Kupplung mit sekundären Alkylhalogeniden heraus. Aufgrund der größeren sterischen Hinderung wird die oxidative Addition erschwert, so dass viele etablierte Kreuzkupplungsmethoden versagen. Bisher haben insbesondere Nickel-Komplexe in Kreuzkupplungsreaktionen mit sekundären Alkylhalogeniden Anwendungen gefunden.^[78]

Aufgrund der hohen Reaktivität bezüglich der oxidativen Addition, stellen Eisen-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen sehr interessante Alternativen zu klassischen Palladium- und Nickel-katalysierten Varianten dar.^{[28],[79],[80]}

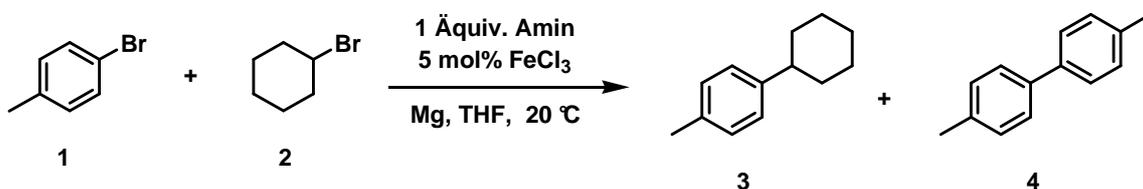
3.1.1 Kupplung von Alkylbromiden mit Arylbromiden

Arbeiten von *Bogdanovič* et al. konnten eine katalytische Aktivität von Eisensalzen auf die Bildung von Organomagnesiumverbindungen ausgehend von Arylhalogeniden und Magnesium aufzeigen.^[46] In Arbeiten von *Fürstner* et al. wird von der gleichen katalytisch aktiven Eisen-Spezies ausgegangen, die in Kreuzkupplungsreaktionen von Alkylmagnesiumverbindungen mit Arylhalogeniden eine hohe katalytische Aktivität aufweist.^{[27],[29],[30]} Zur Entwicklung einer Eisen-katalysierten direkten Kreuzkupplungsreaktion zwischen Alkylbromiden und Arylbromiden wurde eine Kombination der beiden Reaktionen unter Verwendung des gleichen Präkatalysators untersucht.



Schema 37: Direkte Eisen-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion.

Als Modellsystem wurde die Reaktion zwischen 4-Tolylbromid (**1**) und Cyclohexylbromid (**2**) gewählt. Erste Experimente bestätigten die prinzipielle Durchführbarkeit derartiger direkter Kreuzkupplungsreaktionen mit unerwartet guten Selektivitäten.



Schema 38: Einfluss des Aminadditivs auf die direkte Eisen-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion.

Nach Durchführung von zahlreichen Optimierungsexperimenten zeigte sich, dass insbesondere die Wahl des Additives einen großen Einfluss auf den Ablauf der Reaktion besitzt. Während viele Additive einen inhibierenden Einfluss auf die Bildung der Organomagnesiumverbindung aufwiesen, konnte insbesondere unter

Verwendung von tertiären Aminen eine selektive direkte Kreuzkupplung realisiert werden. Unter anderem führten stöchiometrische Mengen an Phosphinen (z.B. BINAP, PPh_3), Amiden, Carbamaten sowie primären und sekundären Aminen zu einer Inhibierung der Grignardbildung.

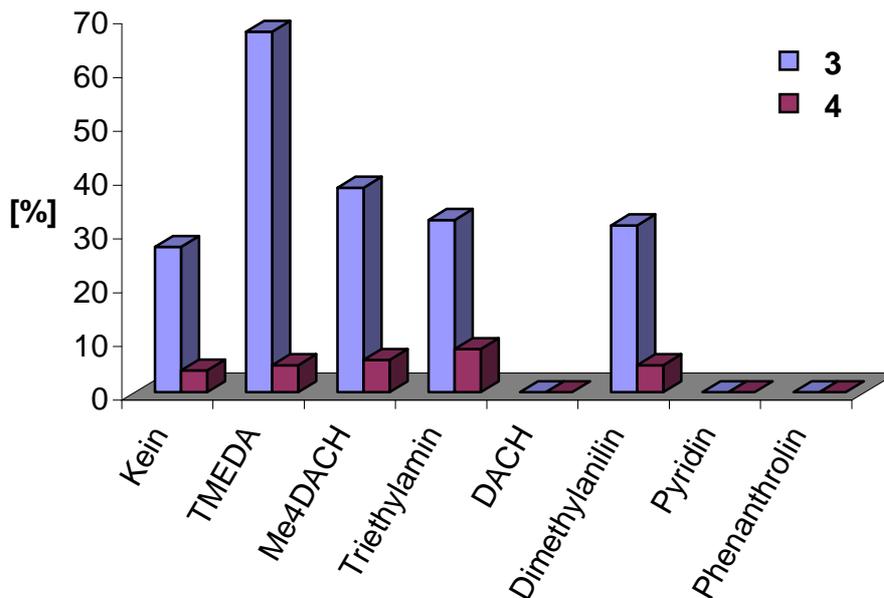
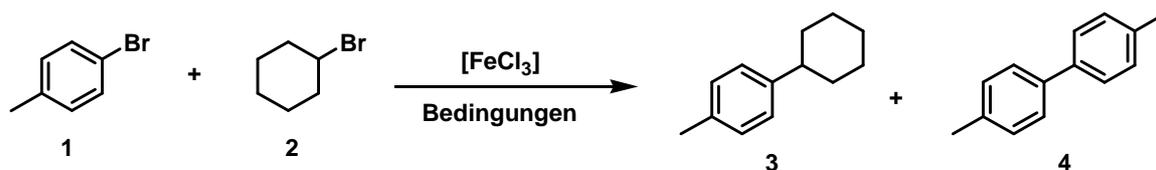


Abbildung 3: Einfluss des Aminadditivs auf die direkte Kreuzkupplungsreaktion.

In Gegenwart katalytischer Mengen an FeCl_3 als Präkatalysator und stöchiometrischer Mengen an Magnesiumspänen und TMEDA als Additiv, konnten in der Modellreaktion bis zu 73% an Kreuzkupplungsprodukt **3** in einer praktikablen Eintopfreaktion erzielt werden. Als Lösungsmittel erwiesen sich THF und 2-Methyl-THF als sehr geeignet, während andere Ether die Reaktion inhibierten. Mit dem in *Fürstner's* und *Cahiez'* Arbeiten favorisierten THF/NMP-Lösungsmittelgemisch konnte nur geringfügiger Umsatz erzielt werden.^[29]

Beste Selektivitäten resultierten in verdünnter Lösung (0.1-0.2 M) bei verminderter Biaryl-Bildung. Eine höhere Katalysatorbeladung (> 5 mol%) begünstigte das Auftreten von Nebenreaktionen. Höherer Überschuss eines der beiden Reaktanten führte zu geringfügigen Ausbeutesteigerungen, allerdings auf Kosten geringerer Selektivität.



Schema 39: Modellreaktion zur Optimierung der direkten Eisen-katalysierten Kreuzkupplung.

Tabelle 1: Ausgewählte Optimierungsexperimente der direkten Aryl-Alkyl Kreuzkupplung.

T[°C]	Lösungsmittel	Additiv	FeCl_3 [mol%]	1 / 2	3 [%]	4 [%]
20	Diethylether	TMEDA	5	1/1.2	0	0
	MTBE				0	0
	1,4-Dioxan				<10	0
	Cyclohexan				0	0
	THF				63	9
	2-Me-THF				65	6
0	THF	TMEDA	5	1/1.2	70	8
20					63	9
45					53	10
					70	8
0	THF	TMEDA	7.5	1/1.2	73	14
			10		75	14
			15		69	14
0	THF	TMEDA	5	1/1.5	70	8
				1/1.2	70	8
				1/1	62	11
				1.2/1	70	10
				1.5/1	73	20

Als Präkatalysator zeigten FeCl_3 und FeCl_2 die höchste Aktivität. Eisenpulver, FeF_2 und FeI_2 zeigten hingegen keine katalytische Aktivität. Eisen(III)-acetylacetonat ($\text{Fe}(\text{acac})_3$) und Eisen(III)-dibenzylacetonat ($\text{Fe}(\text{bzac})_3$) lieferten nur geringfügig schlechtere Ausbeuten als FeCl_3 . Cahiez' präformierter Homobimetall-Komplex^[34] (FeCl_3)₂(TMEDA)₃ lieferte neben moderater Ausbeute an Kreuzkupplungsprodukt

große Mengen an unerwünschtem Bitolyl (**4**) unter den gegebenen Reaktionsbedingungen. Fe(acac)₃ scheint bei geringeren Temperaturen eine höhere katalytische Aktivität als FeCl₃ zu besitzen, während höhere Temperaturen eine Biaryl-Kupplung begünstigen.



Schema 40: Modellreaktion zur Untersuchungen der Eisenquelle.

Tabelle 2: Untersuchungen zur Eisenquelle.

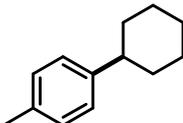
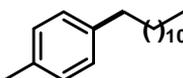
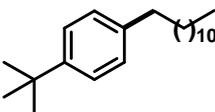
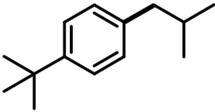
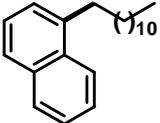
T[°C]	[Fe]	6 [%]	4 [%]
0	FeCl ₃	80	8
	FeCl ₂	80	8
	FeI ₂	3	1
	FeF ₂	1	0
	Fe(acac) ₃	72	9
	Fe(bzac) ₃	73	6
	Fe-Pulver	1	0
	(FeCl ₃) ₂ (TMEDA) ₃ ^[a]	46	25
-20	Fe(acac) ₃	65	12
20		45	18
-20	FeCl ₃	10	11
20		56	22

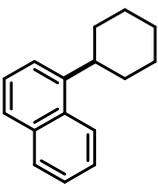
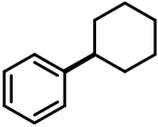
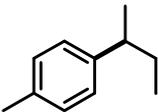
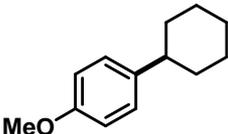
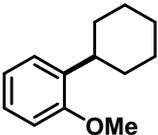
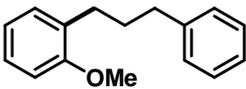
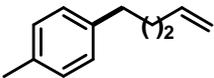
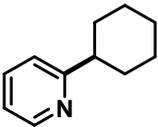
[a] ohne Zugabe von zusätzlichem TMEDA.

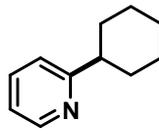
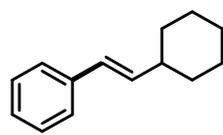
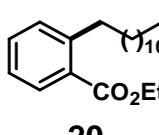
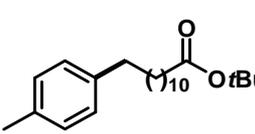
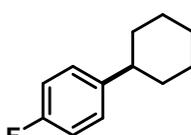
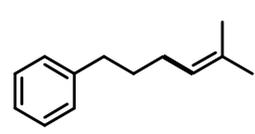
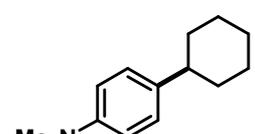
Unter Verwendung eines optimierten Protokolls wurden verschiedene Aryl-Alkyl- und Alkenyl-Alkyl-Kreuzkupplungsprodukte aus den entsprechenden Organohalogeniden synthetisiert. Aryl- und Heteroaryl bromide mit Alkyl-, Alkoxy-, Fluor- und Amin-Substituenten zeigten gute Reaktivitäten mit primären und

sekundären Alkylbromiden. Tertiäre Alkylbromide ergaben nur minimalen Umsatz unter den Standardbedingungen. Eine Manipulation der Olefinfunktion erlaubt den Zugang zu vielfältigen terminal funktionalisierten Alkylarenen. Überraschenderweise erwiesen sich Substrate mit Ester- und Cyano-Funktionen als wenig reaktiv (< 15%). Beide funktionelle Gruppen inhibierten die Grignardbildung, möglicherweise durch Oberflächendeaktivierung.^[17] Bei Verwendung eines größeren Überschusses an Magnesium (> 1.5 Äquiv.) oder Magnesiumpulver (1.2 Äquiv.) und katalytischer Mengen an TMEDA konnten bei verlängerter Reaktionszeit moderate Ausbeuten erzielt werden. Unter Standardbedingungen (3h, 0°C) konnten mit Chloraromaten und Chloralkanen nur geringe Umsätze erzielt werden.

Tabelle 3: Synthetisierte Kreuzkupplungsprodukte.

Aryl/Vinyl-X	Alkyl-Y	Produkt	Ausbeute [%] ^[a]
Br	Br	 3	70
Br	Br	 6	80
Br	Br	 7	81
Br	Br	 8	67
Br	Br	 9	75

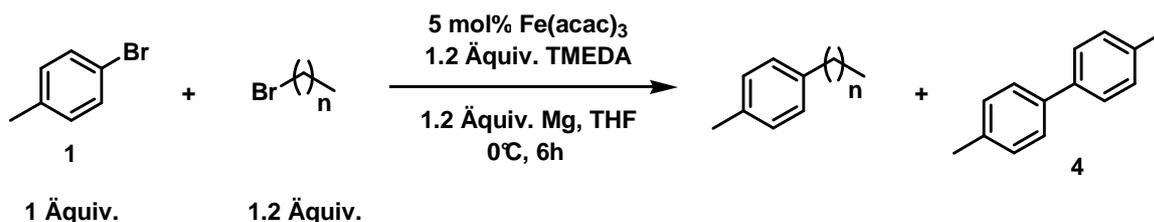
Br	Br		67
		10	
Br	Br		77
Cl	Br		20 ^[c]
Br	Cl		25
		11	
Br	Br		62
		12	
Br	Br		65
		13	
Br	Br		66
Br	Cl		39
		14	
Br	Br		74
		15	
Br	Br		51
		16	
Br	Br		58
Cl	Br		38
		17	

Br	Br	 <p>18</p>	52
Br	Br	 <p>19</p>	54
Br	Br	 <p>20</p>	51 ^[d]
Br	Br	 <p>21</p>	38 ^[d]
Br	Br	 <p>22</p>	48
Br	Br	 <p>23</p>	52
Br	Br	 <p>24</p>	72

[a] Isolierte Ausbeuten. [b] ArBr/AlkBr 1.2/1, 2h bei 0°C, dann 2 h bei 20°C. [c] 3h bei 20°C. [d] 1.6 Äquiv. Mg-Späne, 20 mol% TMEDA, 10 h.

3.1.1.1 Verwendung von Eisen(III)-acetylacetonat

Neben den getesteten Eisenchloriden zeigte auch Eisen(III)-acetylacetonat eine hohe, wenn auch geringfügig niedrigere Aktivität in direkten Kreuzkupplungsreaktionen. Aufgrund der hygroskopischen Eigenschaften der Eisenchloride stellt $\text{Fe}(\text{acac})_3$ dennoch eine interessante alternative Eisenquelle dar, da hierfür zum Beispiel kein Abwiegen des Salzes in einer Glovebox erforderlich ist. Aufgrund einer langsamer ablaufenden Reaktion müssen die Reaktionszeiten für einen vollständigen Umsatz auf 6 Stunden verlängert werden. Bei Verwendung verschiedener primärer Alkylbromide zeigte sich ein interessanter Kettenlängen-Effekt. Während kurzkettige Alkylbromide nur zu moderaten Ausbeuten führen, kann mit steigender Kettenlänge auch eine Steigerung der erzielten Ausbeute beobachtet werden.



Schema 41: Modellreaktion zur Untersuchung des Einflusses der Kettenlänge des Alkylbromids.

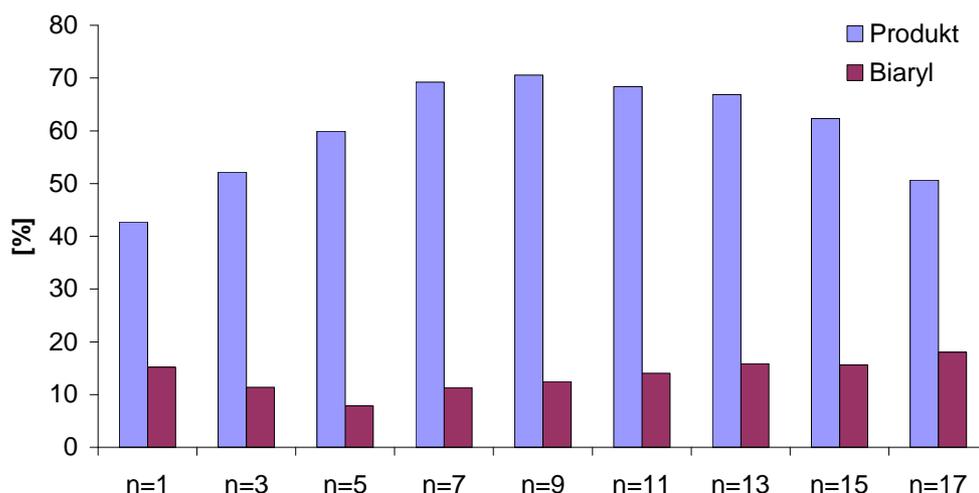
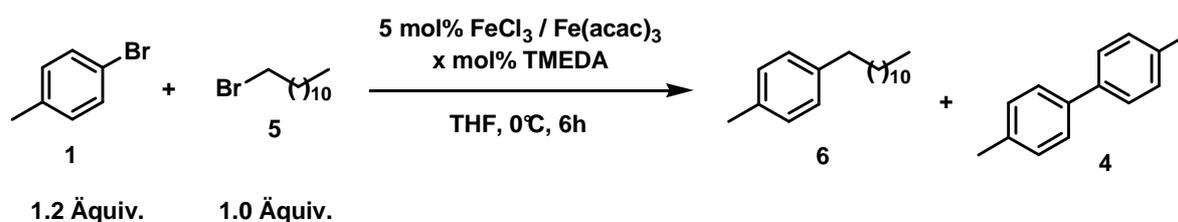


Abbildung 4: Einfluss der Kettenlänge des Alkylbromids auf die direkte Kreuzkupplungsreaktion.

Für das Modellsystem 1-Dodecylbromid (**5**) und 4-Bromtoluol (**1**) wurde weiterhin eine Untersuchung bezüglich der eingesetzten TMEDA-Menge durchgeführt. Hierbei konnte beobachtet werden, dass bei diesem System bereits katalytische Mengen (5 mol%) an TMEDA ausreichend für eine effektive Kreuzkupplungsreaktion sind.



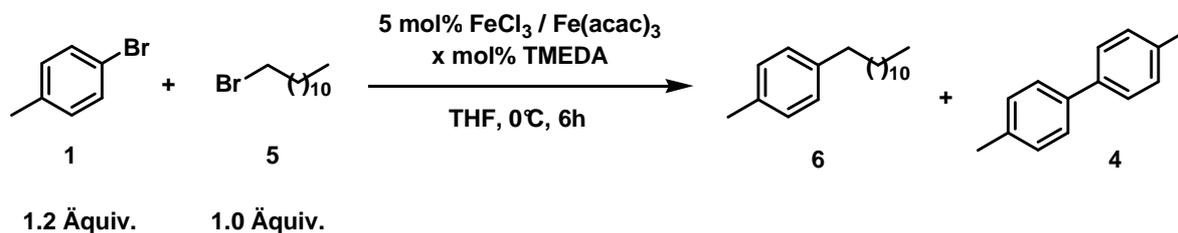
Schema 42: Modellreaktion zur Untersuchung des Einflusses der TMEDA-Menge.

Tabelle 4: Reduktion der TMEDA-Menge.

TMEDA [mol%]	6 [%]	4 [%]
0	38	17
5	69	9
10	71	8
20	73	10
50	73	5
100	74	7
120	72	5

Katalytische Mengen an Eisen(III)-acetylacetonat beschleunigen die Bildung der Organomagnesiumverbindung nur geringfügig (siehe Kapitel 3.1.2.3), so dass bei Verwendung von Fe(III)-acetylacetonat längere Reaktionszeiten notwendig sind. Das unterschiedliche Verhalten der beiden Eisen(III)-Verbindungen kann dadurch erklärt werden, dass Eisenchloride direkt mit festem Magnesium in einer Redoxreaktion reagieren können,^[46] während das Eisen(III)-acetylacetonat keine vergleichbare Reaktion zeigt. Dies kann durch die Komplexbildung mit dem Acetylacetonatliganden erklärt werden. *Rieke* et al. berichteten von einer starken

Inhibierung von Substraten mit Carbonylgruppen auf die Magnesierungs-Reaktion.^{[66],[67]}



Schema 43: Modellreaktion zur Untersuchung der TMEDA-Menge in Abh\u00e4ngigkeit des eingesetzten Eisensalzes.

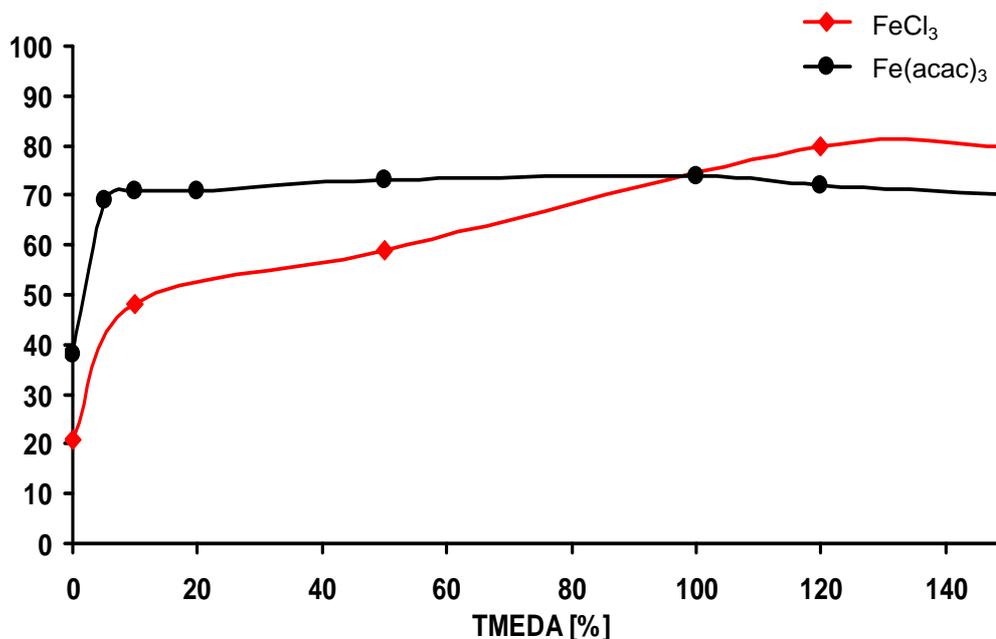
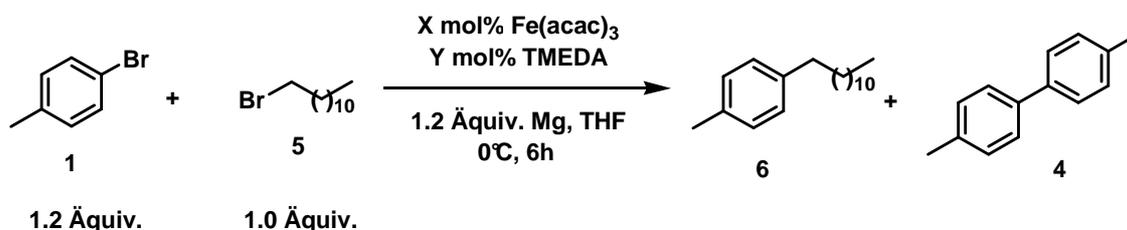


Abbildung 5: Einfluss der TMEDA-Menge auf die erzielte Ausbeute an Kupplungsprodukt (6).

Da ein Verh\u00e4ltnis zwischen eingesetztem Eisen(III)-acetylacetonat und TMEDA von 1:4 zu guten Ausbeuten an **6** f\u00fchrte (73%), wurde dieses Verh\u00e4ltnis f\u00fcr weitere Optimierungen verwendet. \u00c4hnliche Ergebnisse konnten auch unter Verwendung von Eisen(III)-dibenzoylacetonat ($\text{Fe}(\text{bzac})_3$) beobachtet werden. Unter Verwendung von Eisenchloriden (FeCl_3 und FeCl_2) zeigte sich hingegen eine deutliche Verringerung der erzielten Ausbeute bei Reduktion der TMEDA-Menge.

Im $\text{Fe}(\text{acac})_3/\text{TMEDA}$ -System konnte die erforderliche Menge an Eisenkatalysator bis auf 0.5 mol% reduziert werden. Für eine hohe Reproduzierbarkeit sollte jedoch eine Katalysatormenge von 1 mol% und eine Ansatzgröße von mindestens 2 mmol gewählt werden.



Schema 44: Modellreaktion zur Optimierung des Katalysatorensystems.

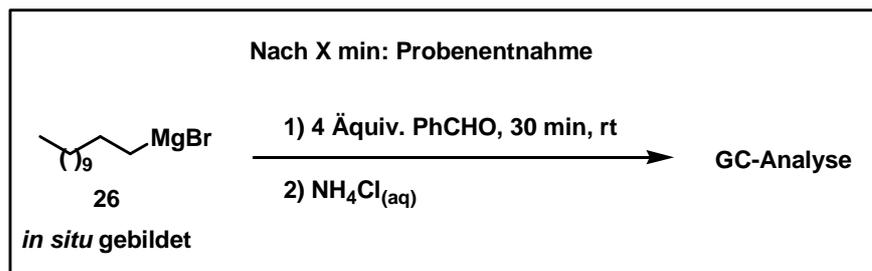
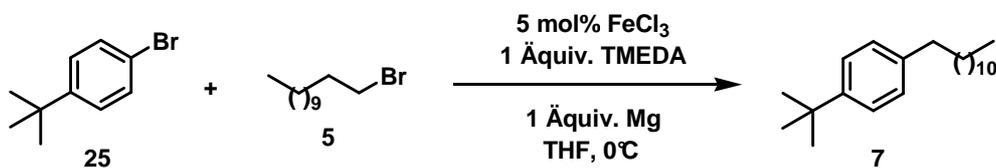
Tabelle 5: Reduktion der Katalysatorbelastung.

$\text{Fe}(\text{acac})_3$ [mol%]	TMEDA [mol%]	6 [%]	4 [%]
0	0	0	1
0.01	0.04	2	1
0.1	0.4	6	6
1	4	73	9
2.5	10	71	11
5	20	72	9
7.5	30	71	8

Insgesamt konnten Bedingungen gefunden werden, die eine effektive direkte Kreuzkupplungsreaktion unter Verwendung von 1 mol% Eisen(III)-acetylacetonat und 4 mol% TMEDA erlauben. Insbesondere bei Verwendung von langkettigen Alkylbromiden ($\text{C}_{10}\text{-C}_{16}$) werden gute Ausbeuten erhalten. Kurzkettige Alkylbromide und -chloride können nur mit geringen Ausbeuten umgesetzt werden. Sekundäre Bromalkane wie zum Beispiel Bromcyclohexan (**2**) lassen sich mit moderaten Ausbeuten (40-60%) kuppeln. Besonders vorteilhaft ist die einfache Handhabung des nicht hygroskopischen Eisensalzes. Die Beobachtung, dass katalytische Mengen eines Amins in Eisen-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen ausreichen, wurde ebenfalls in Arbeiten von Cahiez et al.^[34] und Bedford et al.^[81] beschrieben.

3.1.1.2 Kinetische Untersuchungen

Die direkte Kreuzkupplungsreaktion zwischen Aryl- und Alkylbromiden unter Verwendung von FeCl_3 ist in der Regel nach 3 Stunden quantitativ. Die maximale Konzentration an „freier“ Alkylmagnesiumverbindung **26** beträgt in der untersuchten Modellreaktion weniger als 5%. Messbare Konzentrationen der Arylmagnesiumverbindung konnten nicht beobachtet werden. Die Bestimmung der Menge an intermediär gebildeter Organomagnesiumverbindung erfolgte durch Quenchexperimente mit Benzaldehyd.



Schema 45: Modellreaktion zur Bestimmung intermediärer Substratkonzentrationen.

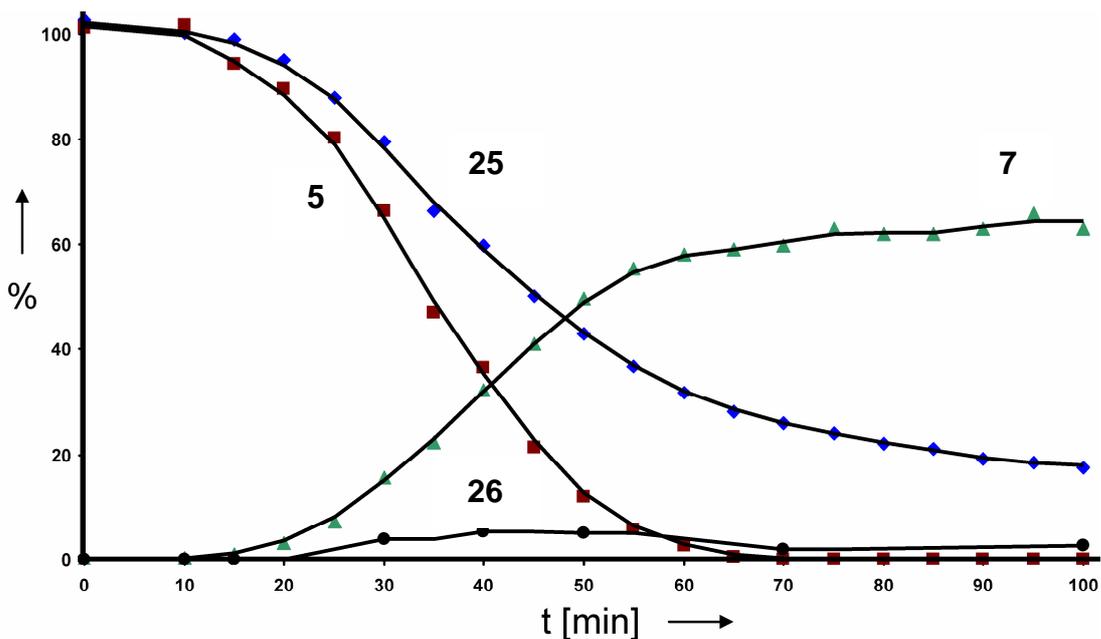
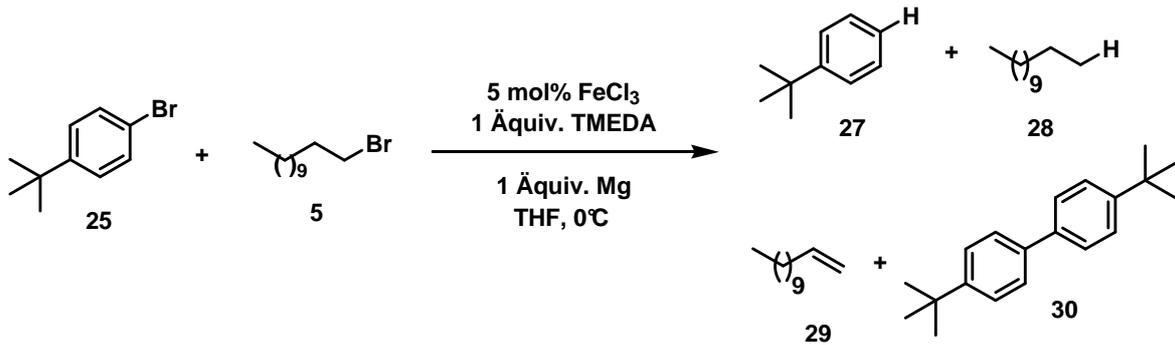


Abbildung 6: Intermediäre Substratkonzentrationen.

Als Nebenprodukte fallen generell die entsprechenden Alkane und Arene (via Hydrodehalogenierung jeweils < 15%), Alkene (β -Hydrideliminierung, < 10%) und Biaryle (meist < 10%) als Nebenprodukte an. Ein Großteil der Nebenprodukte entsteht vermutlich durch die notwendige *in situ*-Reduktion des Präkatalysators FeCl_3 zur katalytisch aktiven Eisenspezies (siehe Kapitel 3.1.1.3).



Schema 46: Bildung von Nebenprodukten bei der Eisen-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion.

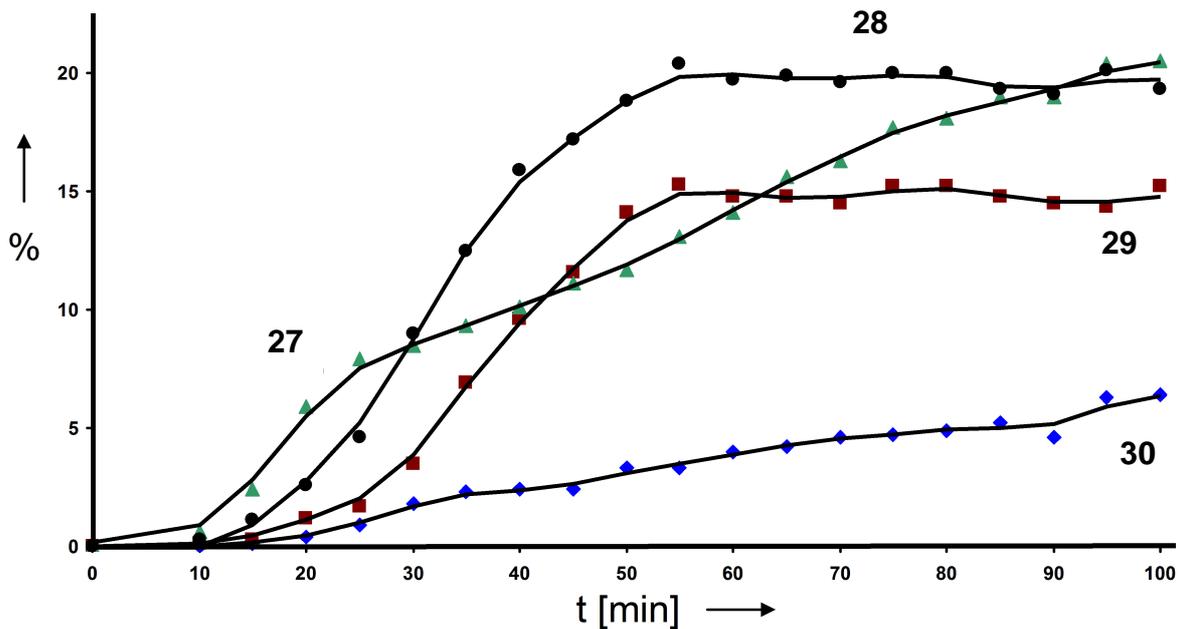
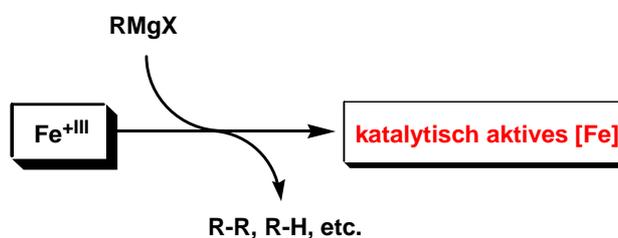


Abbildung 7: Bildung von Nebenprodukten bei der Eisen-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion.

3.1.1.3 Präformierung der katalytisch aktiven Eisenspezies

Bei der Durchführung von Eisen-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen ist ein Überschuss der Organomagnesiumverbindung notwendig. Diese ist für die Reduktion des eingesetzten Eisensalzes zur aktiven Eisenspezies erforderlich.^{[29],[30],[34]}

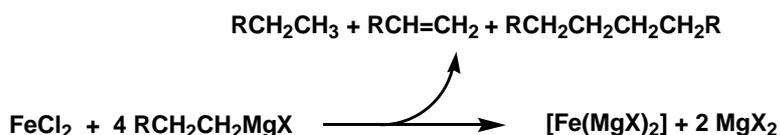
Insbesondere bei Verwendung von teuren oder kommerziell nicht erhältlichen Organomagnesiumverbindungen wäre eine Präformierung durch Verwendung von preiswerten und kommerziell erhältlichen Organomagnesiumverbindungen äußerst interessant.



Schema 47: Präformierung des Eisenkatalysators.

Bei einer möglichen Präformierung ist jedoch zu beachten, dass die katalytische Aktivität von der eingesetzten Organomagnesiumverbindung (Aryl- vs. Vinyl- vs. Alkyl-MgX) abhängt. Übergangsmetallhalogenide wie zum Beispiel FeCl₂ reagieren mit Alkylmagnesiumverbindungen unter Bildung einer bimetallichen Spezies der allgemeinen Formel [M(MgCl)_m·(MgCl₂)_p] mit m= 1-3, p=0-1.^{[41],[42]}

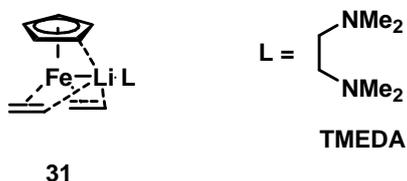
Diese Verbindungen zeichnen sich durch eine kovalente Übergangsmetall-Magnesium-Bindung aus und werden in der Literatur als anorganische Grignardreagenzien bezeichnet. Bei der Reaktion von Eisenchlorid wird eine Eisenspezies der formalen Zusammensetzung [Fe(MgX)₂]_n postuliert.^{[29],[30],[46]}



Schema 48: Bildung der katalytisch aktiven Eisen-Spezies.^{[29],[30]}

Aufgrund ihrer hohen Elektronendichte (Eisen besitzt die formelle Oxidationszahl -II) stellen die *in situ* gebildeten Komplexe sehr gute Nucleophile dar und es wird ihnen eine Schlüsselrolle in der oxidativen Insertion in eine Aryl-X-Bindung zugeschrieben. Da die niedervalente Eisenspezies metastabil ist, konnte bisher keine eindeutige Charakterisierung erfolgen. Anhand von artverwandten wohldefinierten intermetallischen Komplexen wie **31** kann aber ihre Struktur und Reaktivität studiert werden.^[82]

Die reduzierte Eisen-Spezies zeigte insbesondere in Kreuzkupplungsreaktionen von elektronenarmen Arylchloriden und -triflaten eine hohe Reaktivität.^{[29],[30],[46],[47]}



Schema 49: Lithiumferratkomplex als Modell für die intermediär erzeugte niedervalente Eisenspezies.^[82]

Bei der Reaktion von Eisen(III)-chlorid mit Phenylmagnesiumbromid bildet sich innerhalb weniger Minuten ein THF-löslicher, brauner Eisenkomplex (siehe Abbildung 8).

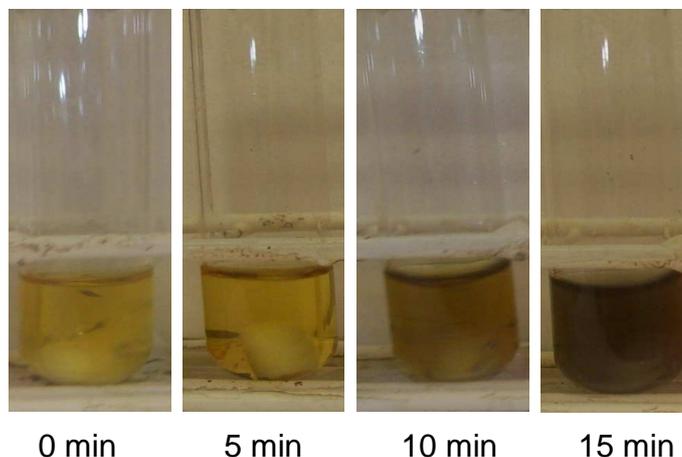
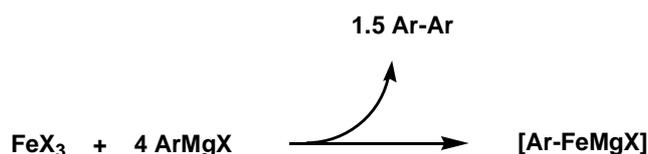


Abbildung 8: Bildung des aktiven Katalysators durch Präformierung mit PhMgBr.

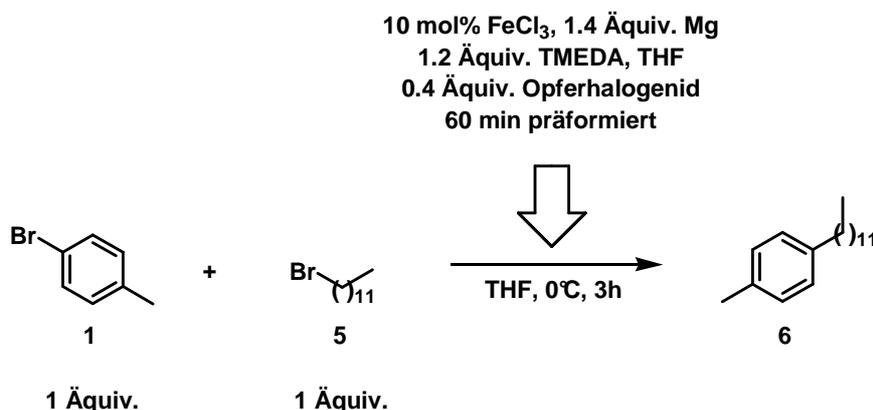
Für die Reduktion des Eisenkomplexes zur katalytisch aktiven Spezies werden nach *Cahiez* et al. für jedes Eisenatom insgesamt vier Äquivalente an Arylmagnesiumverbindung verbraucht. Hierbei entstehen für die Generierung von 5 mol% des reduzierten Eisenkomplexes etwa 7.5% an Biaryl als Nebenprodukt.^[34]



Schema 50: Bildung der katalytisch aktiven Eisenspezies nach *Cahiez* et al.^[34]

Experimentell wurden nun verschiedene „Opferhalogenide“ *in situ* zu den entsprechenden Grignardverbindungen umgesetzt und direkt zur Reduktion der Eisenspezies verwendet. Um einen positiven Effekt besser beobachten zu können, wurden insgesamt 10 mol% Eisenchlorid eingesetzt. Da für die Reduktion 40% der Grignardverbindung umgesetzt werden muss, sollte bei einer stöchiometrischen Reaktion ($\text{Ar-X} / \text{Alk-X} = 1$) eine maximale Ausbeute von 60% erreicht werden können. Diese Annahme konnte durch eigene Experimente (siehe Tabelle 6) bestätigt werden.

Durch Verwendung von Propylbromid (**33**) als Opferhalogenid konnte die erzielte Ausbeute auf 66% gesteigert werden. Brombenzol (**34**) eignete sich unter den untersuchten Bedingungen nicht für eine Präformierung des Katalysators, da die erzielte Ausbeute aufgrund der Bildung von Dodecylbenzol verringert wurde.



Schema 51: Einsatz von Opferhalogeniden zur Präformierung der Eisenspezies.

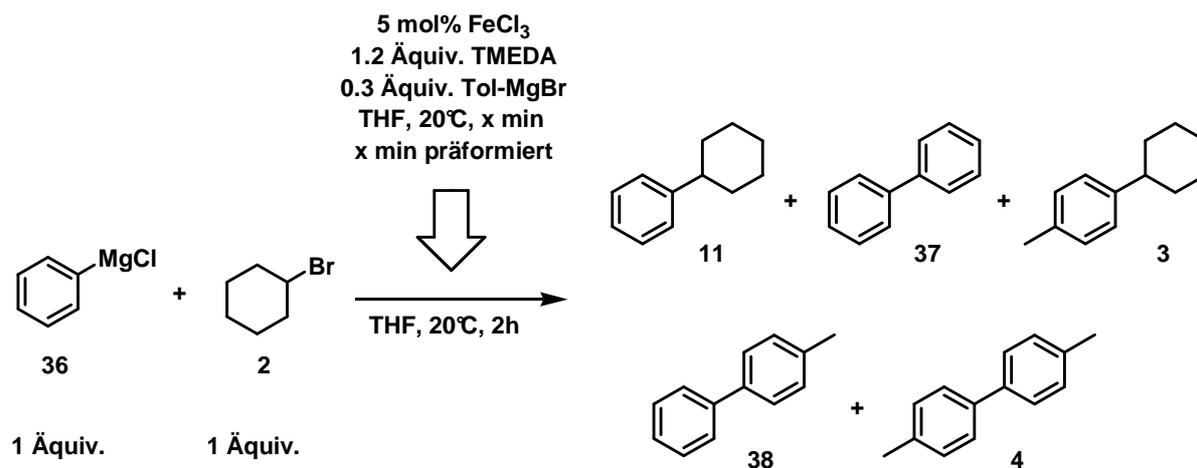
Tabelle 6: Einsatz von Opferhalogeniden.

Opferhalogenid	6 [%]
-	55
EtBr (32)	43
Propylbromid (33)	66
Brombenzol (34)	38

Eine Kombination aus langsamer Zugabe beider Kupplungspartner und Einsatz von Propylbromid (**33**) als „Opferhalogenid“ führten zu einer Ausbeute von 70%. Die langsame Zugabe beider Organohalogenide (**1** und **5**) zum Reaktionsgemisch ist insbesondere für größere Ansätze von Interesse, da hiermit jederzeit die Kupplungsreaktion unterbrochen werden kann. Gerade im industriellen Bereich ist eine externe Steuerung der Reaktion (z.B. Abbruch bei Ausfall des Kühlsystems) aus Sicherheitsaspekten erforderlich.

Nachdem der Einsatz von Brombenzol (**34**) als „Opferhalogenid“ in ersten Präformierungsexperimenten scheiterte, stellte sich die Frage nach der notwendigen Reaktionszeit zur Reduktion des Eisenkomplexes. Hierzu wurde

p-Tolylmagnesiumbromid (**35**) als Reduktionsmittel für den Eisenkomplex eingesetzt. Der Reaktionsverlauf kann unter anderem anhand der Menge des gebildeten 4,4'-Bitolyls (**4**) verfolgt werden. Weiterhin sollten bei vollständiger Reaktion der Organomagnesiumverbindung **35** mit dem Eisenkomplex in der nachfolgenden Kreuzkupplungsreaktion (hier PhMgCl mit Bromcyclohexan) wenig Kreuzkupplungsprodukte mit *p*-Tolyl-Resten (**3**, **38**) gebildet werden.



Schema 52: Präformierung des Eisen-Katalysators mit *p*-Tolylmagnesiumbromid.

Tabelle 7: Präformierung des Eisen-Katalysators mit *p*-Tolylmagnesiumbromid.

$t_{\text{Präformierung}}$ [min]	36 / 2	11 [%]	37 [%]	3 [%]	38 [%]	4 [%]	Farbe
3	1/1	68	7	19	3	4	gelb, klar
20	1/1	65	14	13	6	4	hell braun
150	1/1	74	12	8	4	9	dunkel braun
230	1/1	74	13	7	4	8	dunkel braun
570	1/1	78	13	0	0	12	hell braun

Die Analyse der Reaktionsgemische zeigte, dass die Bildung von 4,4'-Bitolyl (**4**) bei Raumtemperatur langsam erfolgt. Nach 150 Minuten Präformierung liegt die Menge an gebildeten 4,4'-Bitolyl (**4**) bei 9%, so dass zu diesem Zeitpunkt von einer vollständigen Reduktion des Eisen-Katalysators ausgegangen werden kann (siehe

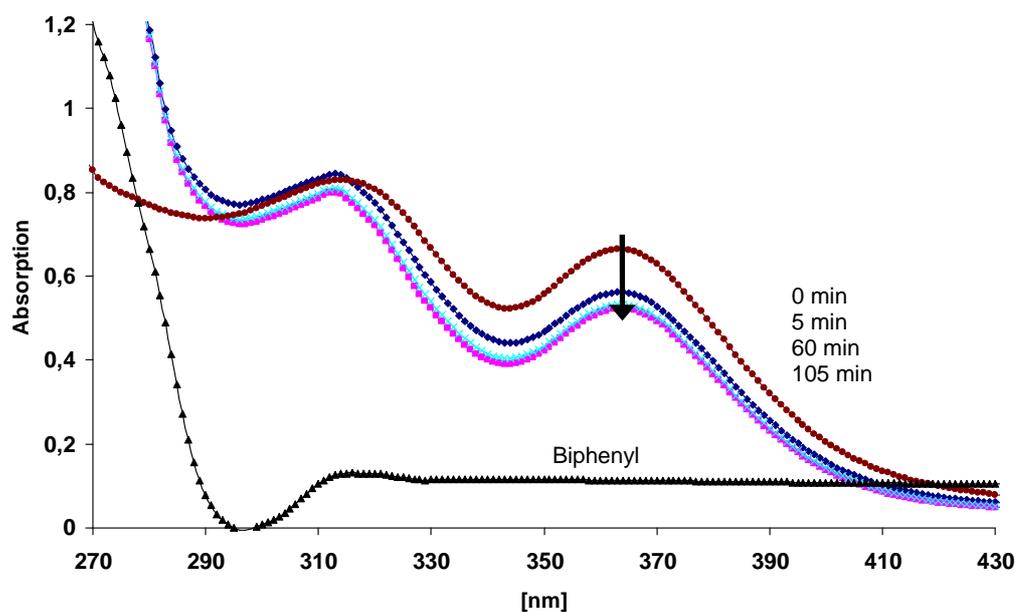
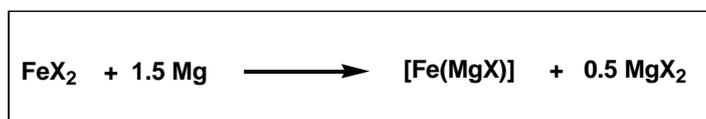


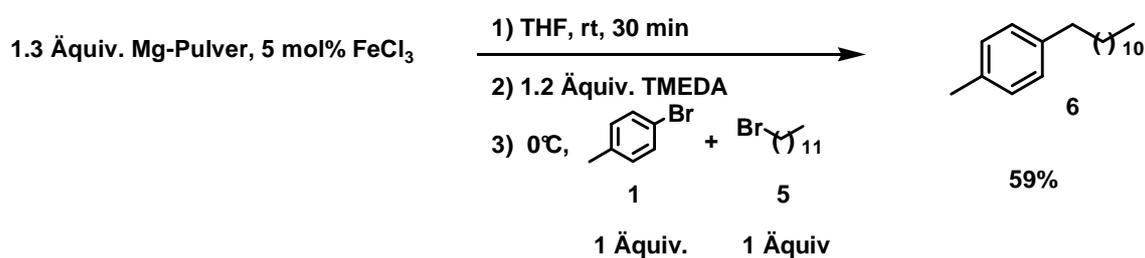
Abbildung 9: UV-Spektroskopische Betrachtung der Präformierung der Eisenspezies (UV-Spektrum von Biphenyl als Referenz).

Eine weitere Möglichkeit zur Bildung des aktiven Eisen-Katalysators wurde bereits von *Bogdanovič* et al. und *Schwickardi* et al. als direkte anorganische Präformierung zwischen Eisenchlorid und Magnesiumspänen beschrieben.^[46] In Arbeiten von *Ritter* et al. wurde eine vergleichbare Präformierung des Eisen-Katalysators verwendet, um 1,4-Additionen von Olefinen mit Dienen zu katalysieren.^[83]



Schema 54: Anorganische Präformierung nach *Bogdanovič* et al.^[46]

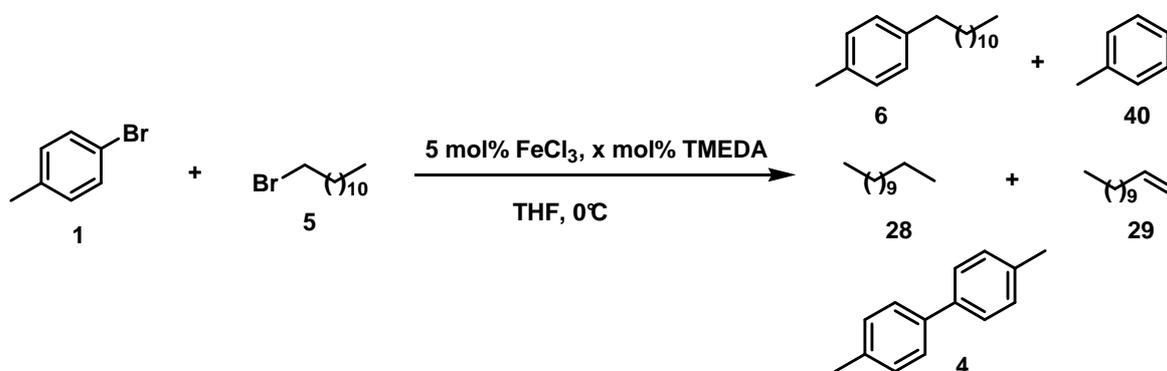
Durch eine anorganische Präformierung (Magnesiumpulver mit Eisen(III)-chlorid, 30 min, rt) konnte keine Steigerung der Ausbeute erzielt werden. Der entstandene reduzierte Eisenkomplex ist vermutlich in Abwesenheit von TMEDA zu instabil und altert, bzw. agglomeriert schnell. Eine erfolgreiche Präformierung des Komplexes in Anwesenheit von TMEDA konnte unter den untersuchten Bedingungen nicht beobachtet werden. Dies könnte an der Bildung eines weniger reaktiven Eisen-TMEDA Komplexes liegen. Eine alternative Präformierung mit Eisen(III)-acetylacetonat konnte ebenfalls nicht beobachtet werden.



Schema 55: Anorganische Präformierung und Kreuzkupplungsreaktion.

3.1.1.4 Bedeutung des Amin-Additivs

Die Selektivität von Eisen-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen hängt insbesondere von der Menge an *N,N,N',N'*-Tetramethylethylendiamin (TMEDA) ab, welches als Ligand potenziell beide Metalle (Fe, Mg) in Komplexen stabilisiert. In Abwesenheit von TMEDA überwog die Reduktion zu Toluol (**40**). Mit steigender Menge an TMEDA zeigte sich eine signifikante Zunahme der Selektivität zugunsten von **6**. Reduktive Dehalogenierung (**40**) und Biaryl-Kupplung (**4**) konnten bei Zusatz von 120 mol% TMEDA minimiert werden (siehe Schema 56, Abbildung 10).



Schema 56: Modellreaktion zur Untersuchung des TMEDA-Einflusses auf die Selektivität.

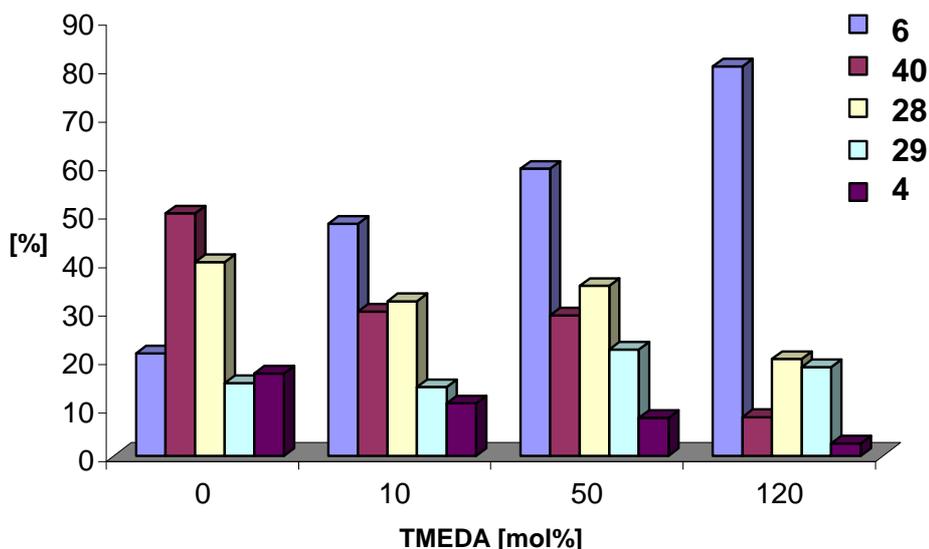
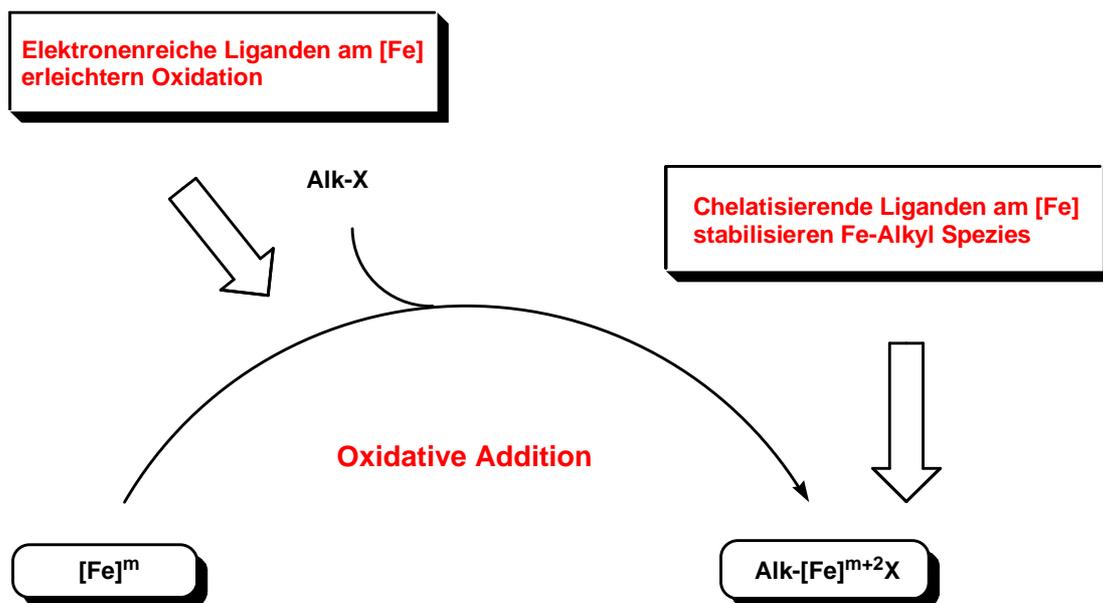


Abbildung 10: Einfluss der Menge an TMEDA auf die Selektivität.

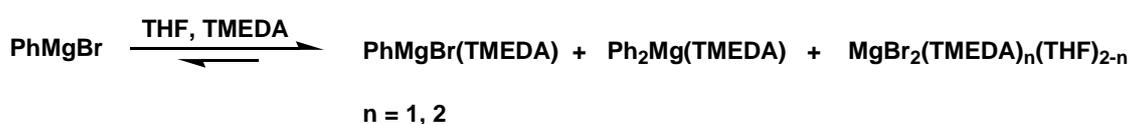
TMEDA reagiert mit Eisen(III)-chlorid unter Bildung eines elektronenreichen Eisenamin-Komplexes. Grundsätzlich können elektronenreiche Liganden die oxidative Addition an die Alk-X-Bindung erleichtern.

Aufgrund der chelatisierenden Eigenschaften von TMEDA wird das Auftreten von freien Koordinationsstellen am Eisen vermindert und somit unerwünschte β -Hydrideliminierungen erschwert.



Schema 57: Einfluss von TMEDA auf die oxidative Addition.

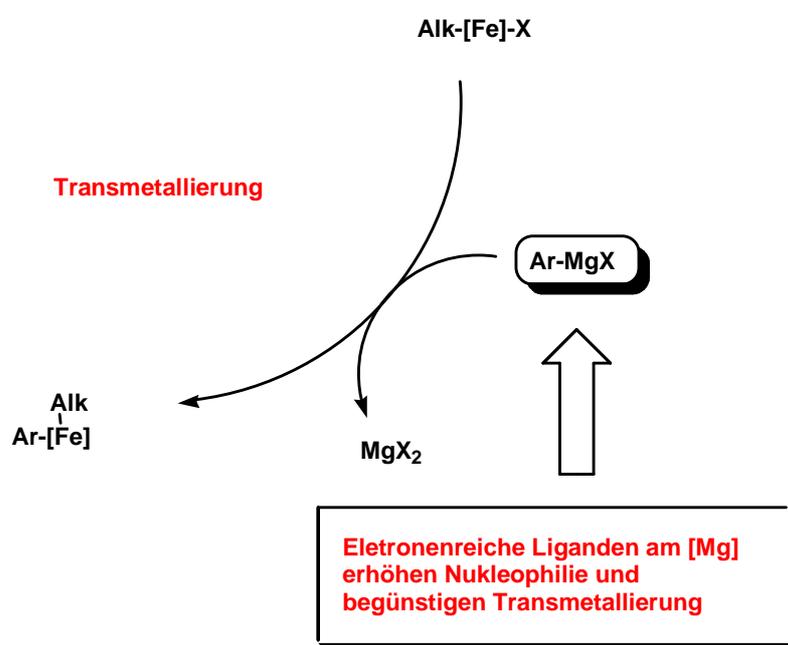
Da die elektronenreiche, alkylierte Eisenspezies stark zu β -Hydrideliminierung neigt, ist eine schnelle Transmetallierung essentiell. Hierbei sollten insbesondere hochnukleophile Organomagnesiumverbindungen eine entscheidende Rolle spielen. Diese können durch Komplexierung mit dem elektronenreichen TMEDA-Liganden gebildet werden. TMEDA ist als eine gut koordinierende und chelatisierende Verbindung in der Lage, dass *Schlenk*-Gleichgewicht auf die Seite der Diarylmagnesiumkomponente zu verschieben.^[40]



Schema 58: Bildung von Magnesium-TMEDA Komplexen im *Schlenk*-Gleichgewicht.^[40]

Das eingesetzte TMEDA erfüllt aufgrund der vorliegenden experimentellen Befunde nicht nur die Funktion eines Liganden für den katalytisch aktiven Eisenkomplex, sondern induziert vermutlich auch eine Aktivierung der Arylmagnesiumverbindung (Steigerung der Nukleophilie). *Knochel* et al. postulieren eine erhöhte Reaktivität der Diorganomagnesiumverbindung bezüglich der Bildung von At-Übergangszuständen in Halogen-Magnesium-Austauschreaktionen.^[70]

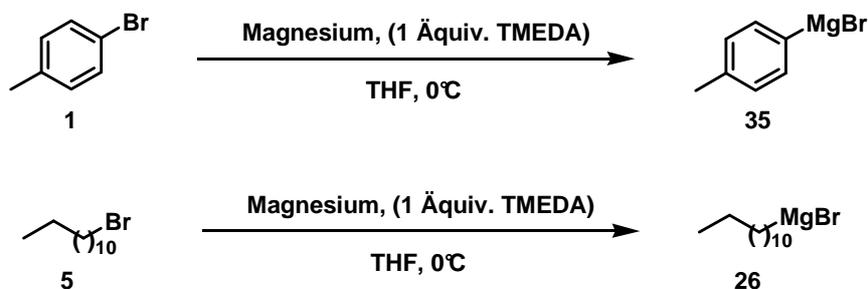
Die höhere Reaktivität der Organomagnesiumverbindung führt zu einer schnelleren Reaktion mit der labilen Alkyleisenspezies und reduziert hiermit das Auftreten der konkurrierenden β -Hydrideliminierung.



Schema 59: Einfluss von TMEDA auf die Transmetallierung.

Eine weitere wichtige Funktion des TMEDA-Additives ist neben der Komplexbildung bzw. Stabilisierung des Eisenkomplexes, auch eine gleichmäßigere Bildung der Organomagnesiumverbindung. Diese sollte sich unter den Bedingungen der direkten Kreuzkupplungsreaktion positiv auf die Selektivität auswirken.

Nakamura et al. beobachteten einen direkten Zusammenhang zwischen der Zugabegeschwindigkeit der Organomagnesiumverbindung und der Selektivität. Durch eine langsame Zugabe der Arylmagnesiumverbindung (**26**) konnte die Bildung an Biaryl (**4**) deutlich verringert werden.^[28]



Schema 60: Modellreaktion zur Magnesierung von Aryl- und Alkylbromiden.

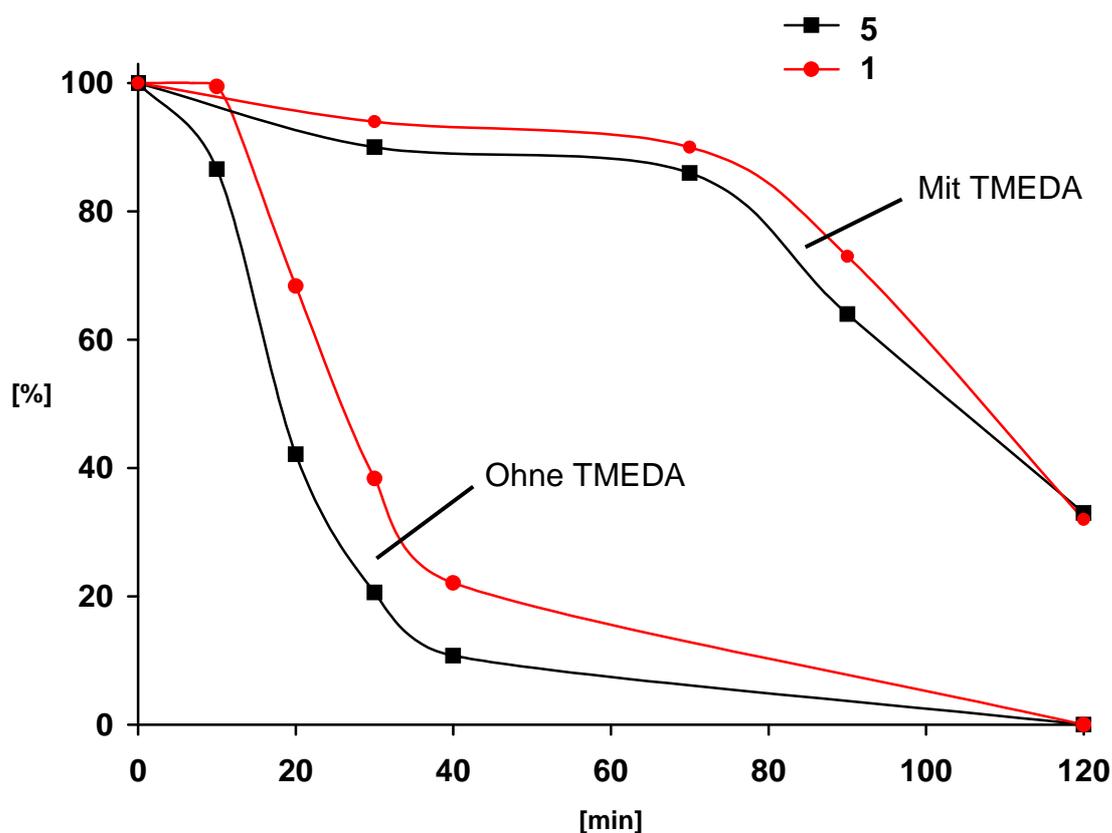
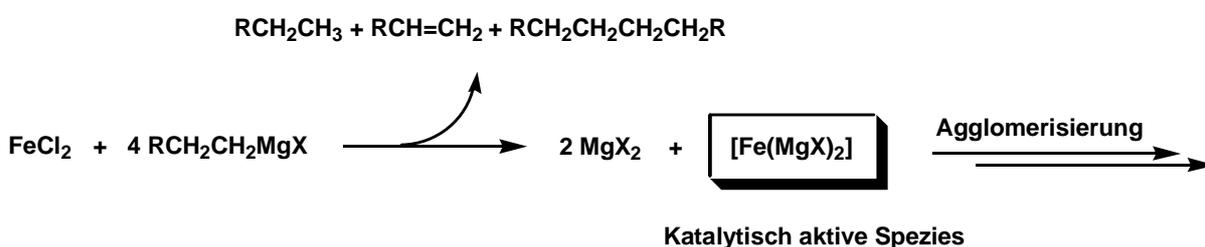


Abbildung 12: Einfluss von TMEDA auf die Bildung der Organomagnesiumverbindung.

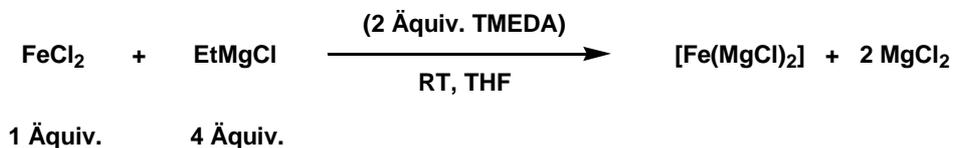
Stabilisierender Einfluss von TMEDA

Bereits 1971 beobachteten *Kochi* et al. eine Erosion der katalytischen Aktivität der eingesetzten Eisenverbindung bereits nach wenigen Minuten Reaktionszeit.^{[84],[85]} Diese Deaktivierung wird als Alterung des Eisenkatalysators bezeichnet und führt bereits nach wenigen Minuten zum vollständigen Verlust der Aktivität. Als Grund für diese Alterung wird eine Agglomerisierung der reduzierten Eisenspezies angenommen.^{[84],[85]}



Schema 61: Bildung der postulierten katalytisch aktiven Eisen-Spezies.^{[29],[30]}

Durch Zugabe von koordinierenden Liganden (z.B. NMP, TMEDA) sollte diese Deaktivierung vermindert werden können, um so die katalytische Aktivität für einen längeren Zeitraum zu bewahren. Zur Überprüfung dieser These wurde die niedervalente Fe(MgX)_2 Spezies (gebildet aus FeCl_2 und Ethylmagnesiumchlorid)^{[27],[29],[46]} in Anwesenheit und Abwesenheit von TMEDA UV-spektroskopisch untersucht (siehe Schema 62).



Schema 62: Präformierung der niedervalenten Eisen-Spezies in Anwesenheit und Abwesenheit von TMEDA.

Es zeigte sich, dass in Anwesenheit von TMEDA (2 Äquiv. pro Fe) keine größeren Veränderungen im UV-Spektrum beobachtet werden können. Dies stützt die

Vermutung eines stabilisierenden Einflusses des koordinierenden Liganden. In Abwesenheit von TMEDA zeigte sich zeitlich eine größere Veränderung des UV-Spektrums, die als Alterung der katalytisch aktiven Spezies interpretiert werden kann.

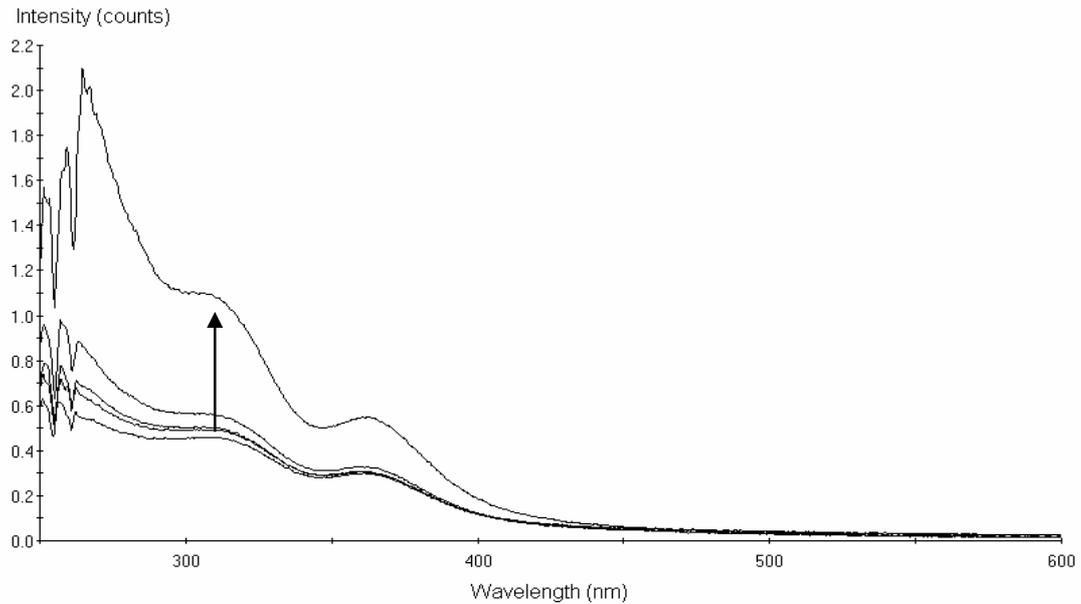


Abbildung 11: Ohne TMEDA bei RT (von unten nach oben: 0 min, 30 min, 45 min, 80 min, 17 h).

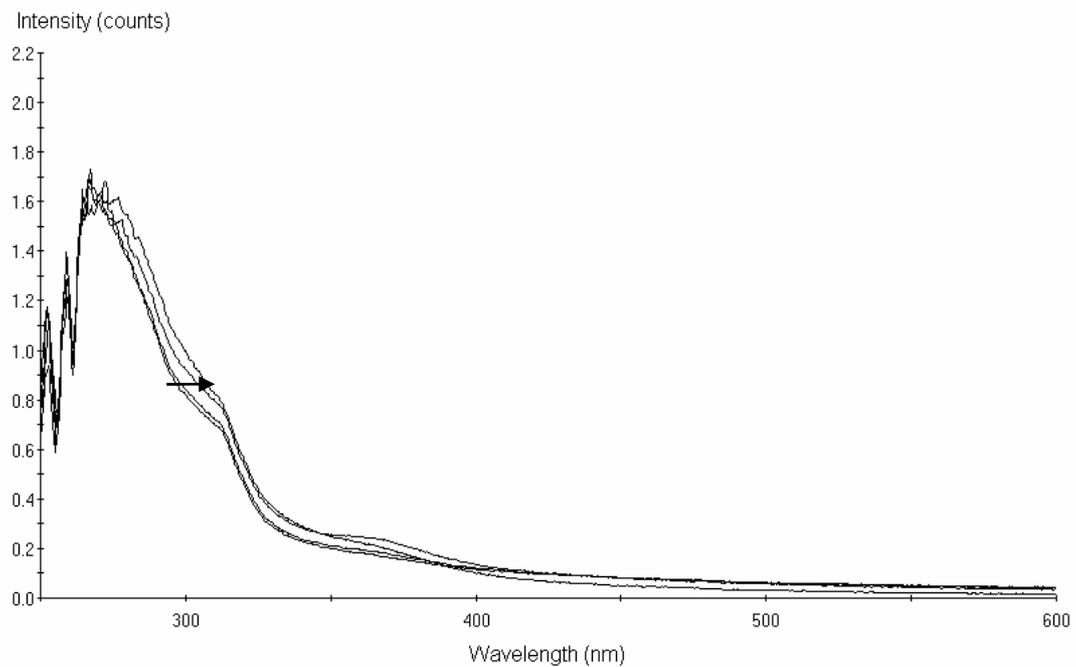
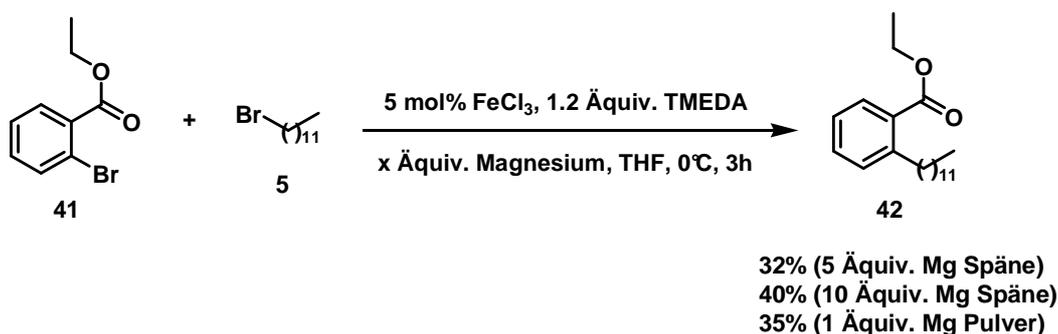


Abbildung 12: Mit 2 Äquiv. TMEDA / [Fe] (von links nach rechts 0 min, 10 min, 60 min, 17 h).

3.1.1.5 Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen

Carbonylgruppen (Ester, Ketone, Aldehyde) und Nitrile können durch Koordination der Magnesiumoberfläche eine Deaktivierung der Grignardbildung bewirken. Dieses Phänomen wurde bereits in den 1970er Jahren von *Rieke* et al. beschrieben und führte zur Entwicklung des besonders reaktiven „*Rieke-Magnesiums*“.^[66]

Unter den Bedingungen einer direkten Eisen-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion zwischen Brombenzoesäureestern und Bromalkanen konnten unter Verwendung von 5 bis 10 Äquivalenten Magnesiumspäne moderate Ausbeuten an Kupplungsprodukt erhalten werden. Bei Verwendung von nur einem Äquivalent Magnesiumspäne erfolgte keine Umsetzung zum Kupplungsprodukt (**42**) (siehe Schema 63). Bei Verwendung von Magnesiumpulver konnten vergleichbare Ausbeuten mit nur einem Äquivalent Magnesium erzielt werden.



Schema 63: Deaktivierung der Magnesiumoberfläche durch Carbonylgruppen.

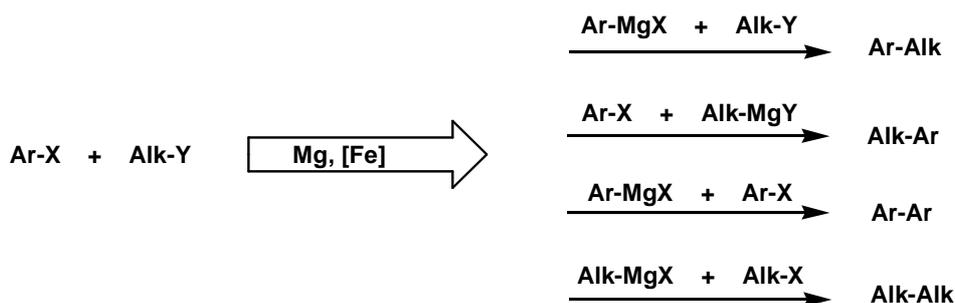
Eine Steigerung der Ausbeuten konnte interessanterweise auch durch Reduktion der TMEDA-Menge ermöglicht werden. Dies kann durch einen Einfluss von TMEDA auf die Bildung der Organomagnesiumverbindung erklärt werden. Je höher die Menge an eingesetztem TMEDA, desto langsamer verläuft die Magnesierungs-Reaktion. Größere Mengen (1 Äquiv. und mehr) an TMEDA führen bei Substraten, die ihrerseits die Magnesierung stören (Ester, Nitrile), zu keinem oder nur wenig Umsatz. Durch Reduktion der TMEDA-Menge auf 20 mol% kann bei Verwendung des oben genannten Testsystems die Ausbeute auf 51% gesteigert werden. Hierbei wurden 1.6 Äquiv. Magnesiumspäne verwendet und die Reaktionszeit auf 10 Stunden verlängert.

3.1.2 Mechanistische Untersuchungen

3.1.2.1 Untersuchungen der Elementarreaktionen

Unter den Bedingungen der direkten Kreuzkupplungsreaktion von Arylbromiden mit Alkylbromiden kann von einer intermediären Bildung beider möglicher Organomagnesiumverbindungen ausgegangen werden (siehe Kapitel 3.1.2.3). Anhand der Redoxpotentiale von Alkyl- und Arylbromiden (Et-Br: -1.92 V, Ph-Br: -2.32 V SCE) kann eine bevorzugte Bildung der Alkylmagnesiumverbindung vermutet werden. Da aber beide Redoxpotentiale positiver als die von Magnesium sind (Mg^{2+} -Mg -2,37 V SCE), können grundsätzlich beide Organomagnesiumverbindungen intermediär gebildet werden.^[74]

Die Bindungsdissoziationsenergie für die $\text{C}(\text{sp}^3)$ -Br-Bindung beträgt 68 kcal/mol (für Et-Br, 298 K) und für die $\text{C}(\text{sp}^2)$ -Br-Bindung 80 kcal/mol (für Ph-Br, 298 K).^[75] Dies deutet ebenfalls auf eine bevorzugte Magnesierung des Alkylbromides hin. Weiterhin ist zur Magnesierung des Arylbromides ein single-electron-transfer (SET) in das π^* -Orbital erforderlich. Anschließend findet ein π^* - σ^* -Übergang statt, der schließlich zum C-Br-Bindungsbruch führt. Da der erste SET in das π^* -Orbital reversibel ist, sollte dies zu einer verlangsamten Magnesierung führen.



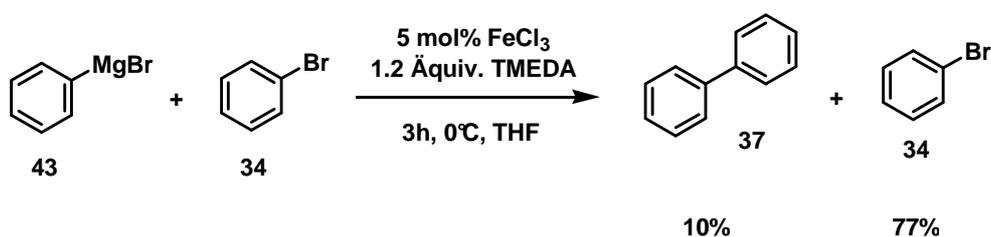
Schema 64: Mögliche Elementarreaktionen.

Prinzipiell ist das Ablaufen einer Eisen-katalysierten Kreuzkupplung zwischen einer Arylmagnesiumverbindung mit einem Alkylbromid als auch die Reaktion zwischen der Alkylmagnesiumverbindung mit einem Arylbromid denkbar. Außerdem sollten die Reaktionen zwischen der Alkylmagnesiumverbindung und Alkylbromid bzw. der Arylmagnesiumverbindung mit Arylbromid zu unerwünschten Homokupplungs-

produkten führen können. Thermodynamisch betrachtet ist die Bildung eines Hetero-Kupplungsproduktes (Aryl-Alkyl) energetisch günstiger als die Bildung eines Alkyl-Alkyl-Homo-kupplungsproduktes. Dies kann aufgrund fehlender Stabilisierung durch eine π - d^* -Wechselwirkung einer intermediär gebildeten *bis*-alkylierten Katalysatoren-Spezies erklärt werden. Weiterhin neigt ein *bis*-alkylierter Eisen-Komplex besonders stark zu β -Hydrideliminierungen.^[86]

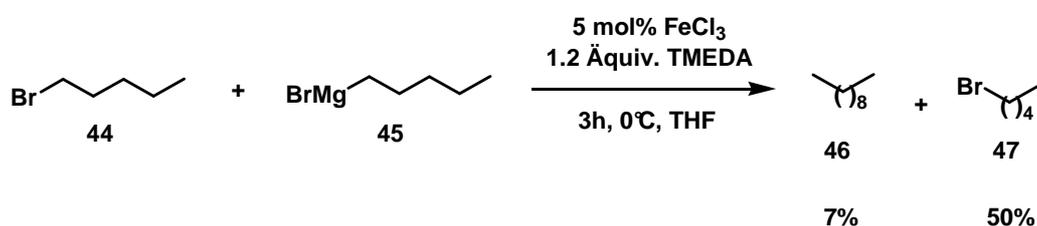
Eine Aryl-Aryl-Homokupplungsreaktion sollte über eine diarylierte Katalysatoren-Spezies verlaufen, die aufgrund von π - d^* -Wechselwirkungen besonders gut stabilisiert ist. Dies könnte zu einer erschwerten reduktiven Eliminierung des Biaryls führen.

Interessanterweise zeigte sich bei der experimentellen Untersuchung der Elementarreaktionen zwischen Arylmagnesiumverbindung **43** und Arylbromid **34**, dass diese Reaktion unter den gegebenen Bedingungen kaum stattfindet. Die gebildeten 10% Biphenyl (**37**) können über die Reduktion des Eisenchlorids durch die Arylmagnesiumverbindung **43** erklärt werden (siehe Kapitel 3.1.1.3).



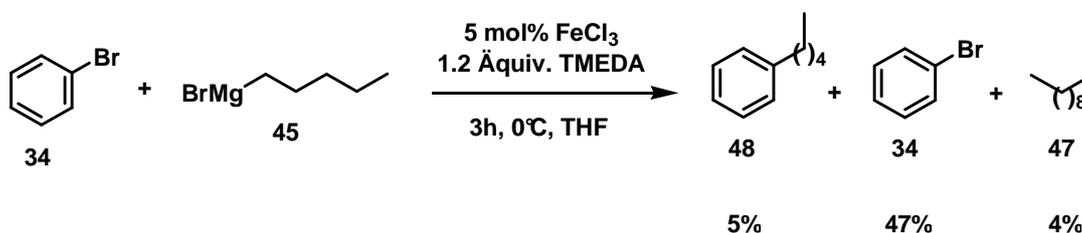
Schema 65: Biaryl-Homokupplung unter Standard-Bedingungen.

Eine Reaktion zwischen Alkylmagnesiumverbindung **45** und Alkylbromid **44**, die zur Bildung von Dialkyl **46** führt, findet ebenfalls nicht statt. Hierbei entstehen nur geringe Mengen an Dialkyl **46**, die vermutlich bei der Generierung der reduzierten Eisenspezies entstanden sind. Der 50%ige Umsatz an Bromalkan **44** lässt sich mit der Bildung von Alkan und Alken erklären. Wegen der thermodynamischen Instabilität einer *bis*-alkylierten Eisenspezies werden größtenteils Alkan und Alken durch eine β -Hydrideliminierung gebildet. Die reduktive Eliminierung zum Dialkyl **46** findet vermutlich aufgrund eines geringeren sterischen Anspruches der Alkylreste am Eisenkomplex nicht statt.



Schema 66: Dialkyl-Homokupplung unter Standard-Bedingungen.

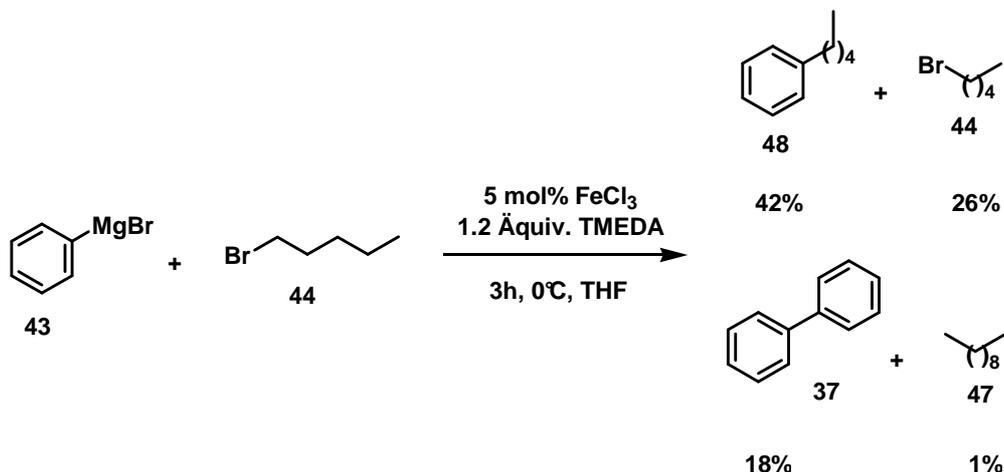
Die Reaktion zwischen Alkylmagnesiumverbindung **45** und Arylbromid **34** führt nur zur Bildung von geringen Mengen an Kreuzkupplungsprodukt. Hierbei wird ein großer Teil des Arylbromids **34** zur dehalogenierten Spezies umgesetzt. Dies deutet auf eine oxidative Insertion des Eisenkomplexes in die Kohlenstoff-Brom-Bindung hin. Eine reduktive Eliminierung zum Kupplungsprodukt findet jedoch nicht statt, was an einer geringeren Neigung der Alkylmagnesiumverbindung **45** zur Transmetallierung liegen könnte.



Schema 67: Reaktion von Brombenzol mit Pentylmagnesiumbromid (Analyse mittels GC-FID).

Die Elementarreaktion zwischen Arylmagnesiumverbindung **43** und Alkylbromid **44** stellt die einzige Kombination dar, die zu moderaten Ausbeuten des gewünschten Kupplungsprodukts **48** (42%) führt.

Bei dieser Elementarreaktion werden größere Mengen an Biaryl **37** gebildet, die durch das Ablaufen einer oxidativen *Kharasch*-Reaktion erklärt werden können. Hierbei werden formal zwei Moleküle Phenylmagnesiumbromid (**43**) in Anwesenheit eines Oxidationsmittels zum Biphenyl (**37**) gekuppelt.^[22] Das Brompentan (**44**) reagiert hierbei als Oxidationsmittel und wird zu Pentan und Penten umgesetzt. Unter den Bedingungen der direkten Kreuzkupplungsreaktion (Ar-Br, Alk-Br, Mg, 0°C) findet nur wenig Biarylbildung statt, da aufgrund der langsameren intermediären Bildung der Organomagnesiumspezies nur geringe Konzentrationen vorliegen.

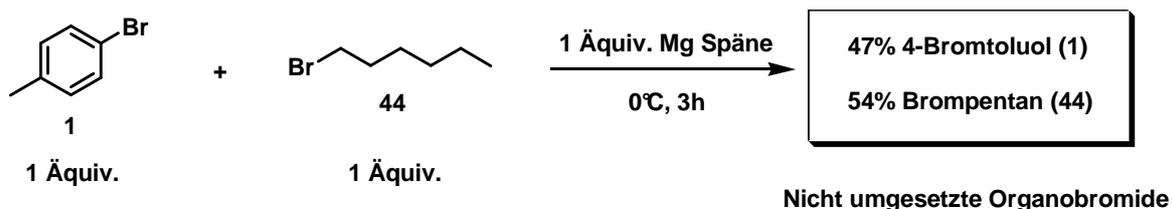


Schema 68: Reaktion von Phenylmagnesiumbromid mit Brompentan.

Die Elementarreaktionen, die zur Bildung von Dialkyl **47** und Biaryl **37** führen, finden unter den Standard-Bedingungen der direkten Kreuzkupplungsreaktion praktisch nicht statt. Nur die Kombination aus Arylmagnesiumverbindung **43** und Alkylbromid **44** führt zur Bildung signifikanter Mengen an Kupplungsprodukt **48**. Eine Reaktion zwischen Arylbromid **34** und Alkylmagnesiumverbindung **45** führt hingegen nur zur Bildung von kleineren Mengen an Kupplungsprodukt **48** (5%). Hierbei kann nicht ausgeschlossen werden, dass aufgrund einer Metathese-Reaktion *in situ* partiell Arylmagnesiumverbindung **43** und Alkylbromid **44** entstanden sein könnten (siehe Kapitel 3.1.2.2).

3.1.2.2 Metathese-Reaktionen

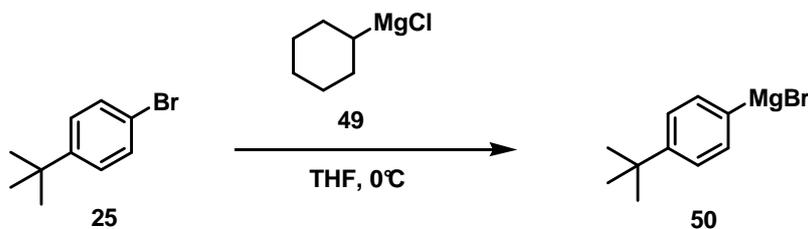
Unter den Bedingungen einer Eisen-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion findet sowohl die Bildung der Arylmagnesiumverbindung als auch die der Alkylmagnesiumverbindung statt (siehe Kapitel 3.1.2.3).



Schema 69: Grignardbildung von 4-Bromtoluol und Brompentan.

Experimente zur Untersuchung der zugrundeliegenden Elementarreaktionen (siehe Kapitel 3.1.2.1) zeigten, dass nur die Kombination aus Arylmagnesium- und Alkylhalogenid zur Produktbildung führt. Es stellte sich daher die Frage, ob unter den Bedingungen der direkten Kupplungsreaktion eine Metathese der gebildeten Alkylmagnesiumverbindung zur thermodynamisch stabileren (schwächere Base) Arylmagnesiumverbindung stattfindet.

Ein Experiment zur Metathese einer sekundären Alkylmagnesiumverbindung mit einem Arylbromid sollte hierzu Aufschluss geben. Als Arylbromid wurde das elektronenreiche 4-*tert*-Butylbrombenzol (**25**) gewählt, welches erwartungsgemäß in dieser Metathese-Reaktion nur wenig reaktiv sein sollte. Zur experimentellen Untersuchung wurde zu einer Lösung aus Cyclohexylmagnesiumchlorid (**49**) in THF 1 Äquivalent 4-*tert*-Butylbrombenzol (**25**) zugegeben und der Gehalt an Arylbromid **25** NMR-spektroskopisch bestimmt.



Schema 70: Metathese zwischen 4-*tert*-Butylbrombenzol und Cyclohexylmagnesiumchlorid.

Tabelle 8: Metathese-Reaktion von 4-*tert*-Butylbrombenzol und Cyclohexylmagnesiumbromid.

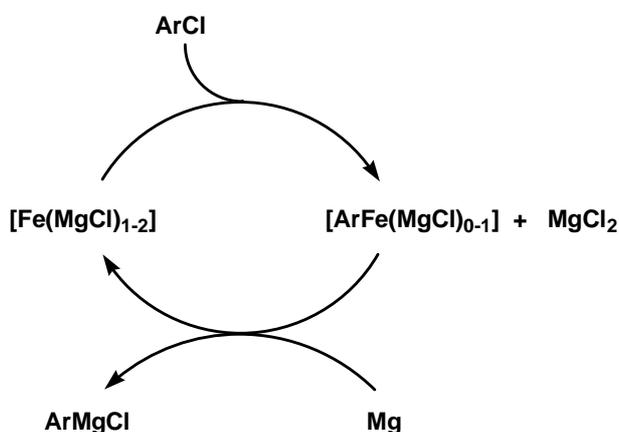
Zeit [s]	25 [%]
0	100
60	93
95	89
600	70
1800	64

Umsatzkontrolle mittels $^1\text{H-NMR}$.

Die Magnesierung des Arylbromides **25** zur Arylmagnesiumverbindung **50** verläuft unter den untersuchten Bedingungen relativ schnell, so dass diese Reaktion in der direkten Kreuzkupplungsreaktion einen wertvollen Beitrag zur Selektivität leisten kann. Insbesondere bei Verwendung von elektronenärmeren Arylbromiden sollte hier ein signifikanter Einfluss auf die Gesamtreaktion zu verzeichnen sein. Dies führt zu einer „Selbstreinigung“ des Reaktionsgemisches und somit zu einer Steigerung der Produktausbeute, da nur die Elementarreaktion zwischen Arylmagnesiumverbindung und Alkylbromid zur Bildung des Kreuzkupplungsproduktes führt (siehe Kapitel 3.1.2.1).

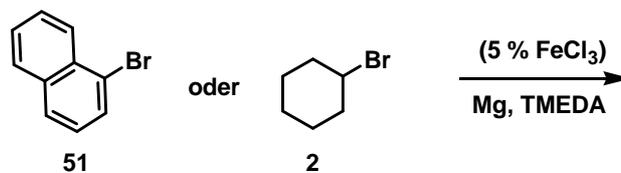
3.1.2.3 Untersuchungen zur Grignardbildung

Bereits im Jahre 1954 wurde von *Kharasch* et al. die Beobachtung gemacht, dass Spuren von Metallsalzen die Bildung von Grignardverbindungen beschleunigen können.^[87] 46 Jahre später wurde von *Bogdanovič* et al. eine neuartige Methode zur Übergangsmetall-katalysierten Bildung von Organomagnesiumverbindungen vorgestellt (Fe und Mn). Als katalytisch aktive Spezies wird eine Eisenspezies der formalen Zusammensetzung $[\text{Fe}(\text{MgCl})_{1-2}]$ postuliert. Diese insertiert in die $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-Cl}$ -Bindung und eine anschließende Transmetallierung mit metallischem Magnesium führt zur Bildung der entsprechenden Grignardverbindung.^[46]



Schema 71: Postulierter Mechanismus der Fe-katalysierten Magnesierungsreaktion nach *Bogdanovič* et al.^[46]

Unter den Bedingungen der direkten Kreuzkupplungsreaktion (0°C , THF, 5 mol% FeCl_3 , 120 mol% TMEDA) konnte ebenfalls ein beschleunigender Effekt des Eisensalzes auf die Bildung der Organomagnesiumverbindung beobachtet werden. Hierbei ist aufgrund des Vorliegens beider Organohalogenide eine Bildung der Aryl- als auch Alkylmagnesiumverbindung denkbar. Konkurrenzexperimente sollten hierzu Aufschluss geben, welche Organomagnesiumverbindung bevorzugt gebildet wird.



Schema 72: Eisen-katalysierte Magnesierung von 1-Bromnaphthalin und Bromcyclohexan.

In Abwesenheit von katalytischen Mengen an Eisen(III)-chlorid wurde eine deutlich längere Induktionsperiode für die Magnesierung der Alkyl- und Aryl-Br-Bindung beobachtet, die starken Schwankungen durch Lösungsmittel- und Magnesiumqualität unterliegt.^[13] Bei Zugabe von 5 mol% FeCl_3 konnten beide Organohalogenide deutlich schneller umgesetzt werden und die Induktionsperiode zeigte hohe Reproduzierbarkeit.

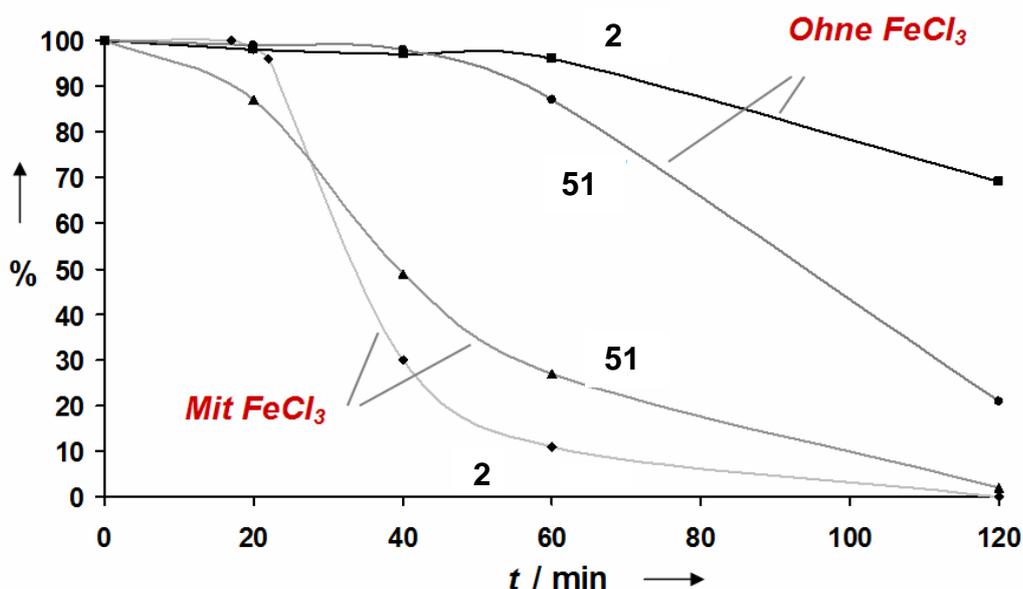


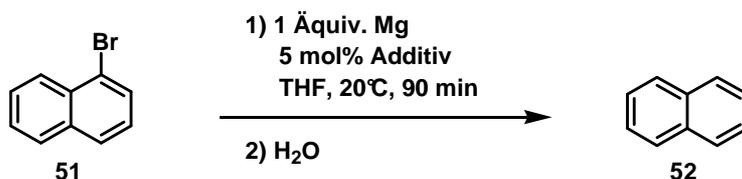
Abbildung 13: Eisen-katalysierte Magnesierung von 1-Bromnaphthalin und Bromcyclohexan.

Zum Ausschluss eines Effektes des Chloridanions (FeCl_x) auf die Magnesierungsreaktion wurden weitere Experimente in Anwesenheit von katalytischen Mengen an *tert*-Butylammoniumchlorid und LiCl durchgeführt. Hierbei konnte kein positiver Effekt dieser Additive auf die Geschwindigkeit der Grignardbildung beobachtet werden. Da unter den Bedingungen der *direkten* Kreuzkupplungsreaktion beide

Grignardverbindungen und die Lewisäure MgBr_2 entstehen, könnte auch eines der intermediär gebildeten Produkte einen Einfluss auf die Magnesierungs-Reaktion nehmen.

Bogdanovič et al. berichteten von einem positiven Effekt von Magnesiumbromid auf die Eisen-katalysierte Magnesierungs-Reaktion. Es wird vermutet, dass die niedervalente Eisenspezies hierdurch stabilisiert wird.^[46]

Eigene Experimente zeigten, dass Magnesiumbromid (MgBr_2 separat hergestellt aus 1,2-Dibromethan + Mg) in Abwesenheit von katalytischen Mengen an Eisen(III)-chlorid kaum Einfluss auf die Magnesierung nimmt. Durch Zugabe von katalytischen Mengen an Ethylmagnesiumbromid konnte eine beschleunigte Umsetzung von 1-Bromnaphthalin (**31**) beobachtet werden. Dieser Effekt kann teilweise durch eine ablaufende Metathese-Reaktion erklärt werden. Eine Zugabe von Phenylmagnesiumchlorid zeigte keinen Effekt auf die Magnesierungs-Reaktion.



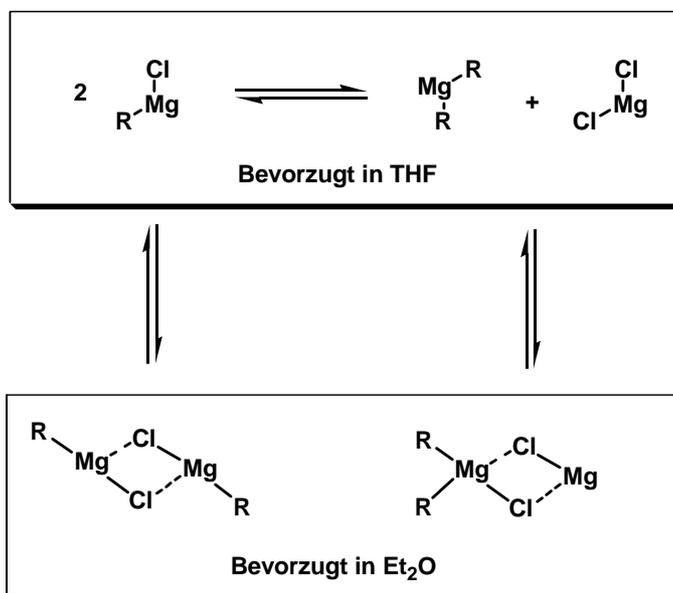
Schema 73: Magnesierungs-Reaktion von 1-Bromnaphthalin.

Tabelle 9: Einfluss von intermediär gebildeten Produkten auf die Magnesierungs-Reaktion.

	-	MgBr_2	EtMgCl	PhMgCl
52 [%]	80	83	95	80

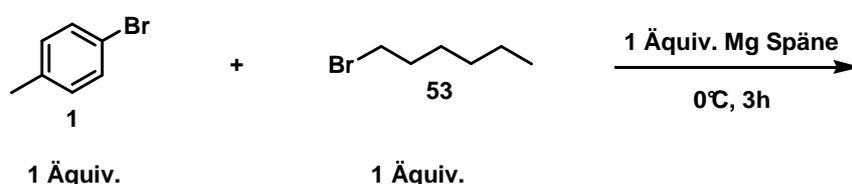
3.1.2.4 Einfluss des Lösungsmittels auf die Grignardbildung

Bei der Entwicklung einer direkten Eisen-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion wurde ein besonders großer Einfluss durch das verwendete Lösungsmittel beobachtet. Diethylether, 1,4-Dioxan und MTBE erwiesen sich als ungeeignete Lösungsmittel in der direkten Kreuzkupplungsreaktion. Gute Ausbeuten an Kupplungsprodukten konnten in 2-Me-THF und THF erhalten werden. Dies kann mit den gut koordinierenden Eigenschaften der cyclischen Ether und ihrem Einfluss auf das *Schlenk*-Gleichgewicht erklärt werden. Letzteres führt zur Bildung einer hoch reaktiven, monomer vorliegenden Organomagnesiumspezies.^[61]



Schema 74: Einfluss des Lösungsmittels auf das *Schlenk*-Gleichgewicht.^{[61],[63]}

Experimente zur Ermittlung der Elementarreaktionen konnten zeigen, dass nur die Kombination aus Arylmagnesiumverbindung und Alkylhalogenid zur Bildung von größeren Mengen an Produkt führt (siehe Kapitel 3.1.2.1). Da das verwendete Lösungsmittel einen direkten Einfluss auf das *Schlenk*-Gleichgewicht besitzt, sollte dies auch zu einer Änderung des Magnesierungsverhaltens (ArBr vs. AlkBr) unter den Bedingungen der direkten Kreuzkupplungsreaktion führen können. Zur Untersuchung dieses Einflusses wurden Konkurrenzexperimente (1 Äquiv. Mg., 1 Äquiv. ArBr, 1 Äquiv. AlkBr) durchgeführt.



Schema 75: Modellreaktion zur Untersuchung des Einflusses des Lösungsmittels auf die Magnesierungsreaktion von Aryl- und Alkylbromiden.

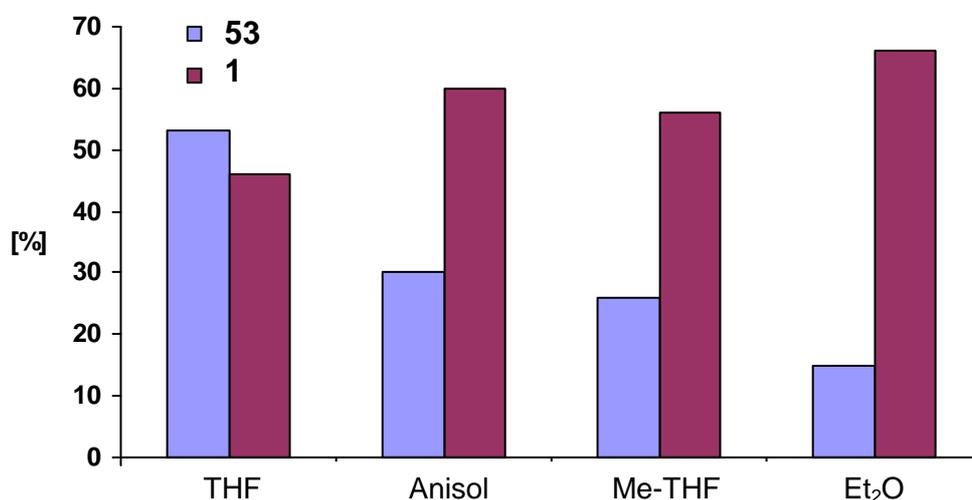


Abbildung 14: Selektivität der Grignardbildung von Aryl- und Alkylbromid.

Während in THF der Umsatz an Arylbromid **1** dominiert, wird in schwächer koordinierenden Lösungsmitteln mehr Alkylbromid **53** zur Organomagnesiumverbindung umgesetzt.

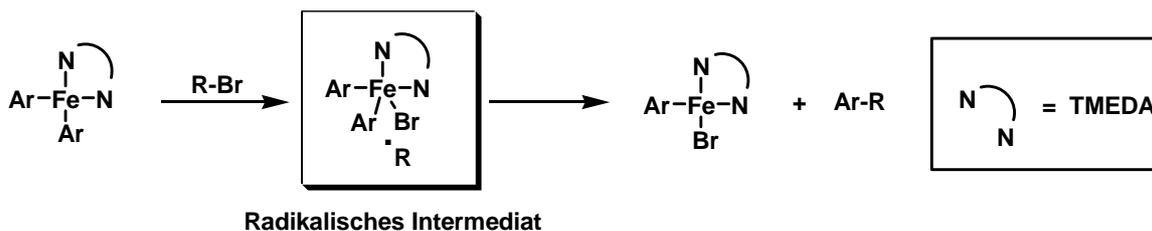
Die höhere Selektivität in Et₂O kann durch die Redoxpotentiale von Alkyl- und Arylbromiden (Et-Br: -1.92 V, Ph-Br: -2.32 V SCE) erklärt werden.^[74]

Weiterhin sollte auch aufgrund der geringeren Bindungsdissoziationsenergie für die C(sp³)-Br (68 kcal/mol für Et-Br, 298 K) im Vergleich zur C(sp²)-Br-Bindung (80 kcal/mol für Ph-Br, 298 K) die Bildung der Alkylmagnesiumverbindung bevorzugt ablaufen.^[75]

In THF wird jedoch diese zu erwartende Selektivität vermutlich durch die freiwerdende Bildungsenergie von thermodynamisch stabileren Magnesium-THF Komplexen (z.B. MgBr₂·2 THF) deutlich verringert. Dadurch verliert die recht geringe Differenz der Bindungsdissoziationsenergien (12 kcal/mol für Ar-Br gegenüber Alk-Br) noch weiter an Einfluss auf die Selektivität der Magnesierungsreaktion. Ein ähnlicher Effekt kann auch durch eine Temperaturerhöhung (20°C) erzielt werden, wobei ein gleichmäßiger Umsatz beider Organobromide beobachtet werden kann. Durch zusätzliche Zugabe von einem Äquivalent Lithiumchlorid in THF konnte eine geringe Steigerung des Umsatzes von 4-Bromtoluol (60% Umsatz von **1**) erreicht werden.

3.1.2.5 Auftreten radikalischer Zwischenstufen

Es ist von vielen Eisen-katalysierten Reaktionen bekannt, dass sie über radikalische Intermediate verlaufen. So postulierten unter anderem *Cahiez* et al.^[34], *Bedford* et al.^{[38],[81]}, und *Nakamura* et al.^[40] Kreuzkupplungs-Mechanismen mit radikalischen Zwischenstufen.

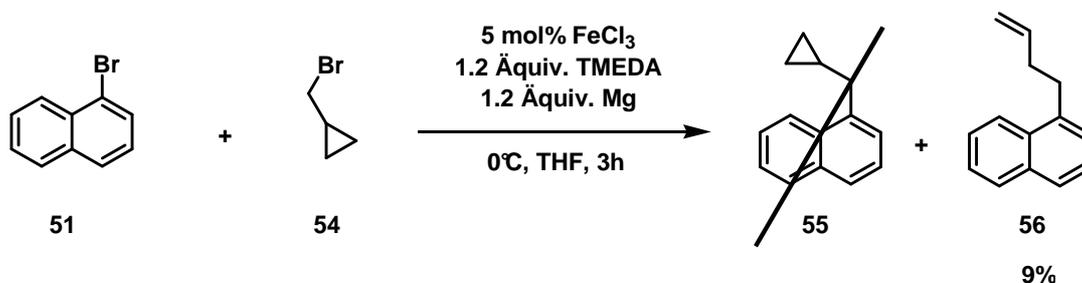


Schema 76: Bildung einer radikalischen Zwischenstufe nach *Nakamura* et al.^[40]

Um die Existenz dieser radikalischen Zwischenstufen zu untersuchen, können „Radikaluhren“ verwendet werden. Hierfür eignen sich Verbindungen wie Brommethylcyclopropan, 5-Brompenten oder 6-Bromhexen, die bei Auftreten von radikalischen Intermediaten zu Folgereaktionen führen. Dies kann zum Beispiel zu einer Ringöffnung des Cyclopropanes oder einem Ringschluss zu Cyclopenten führen. Das Abfließen dieser „Abfangreaktionen“ ist abhängig von der Lebensdauer der Radikale.^[88]

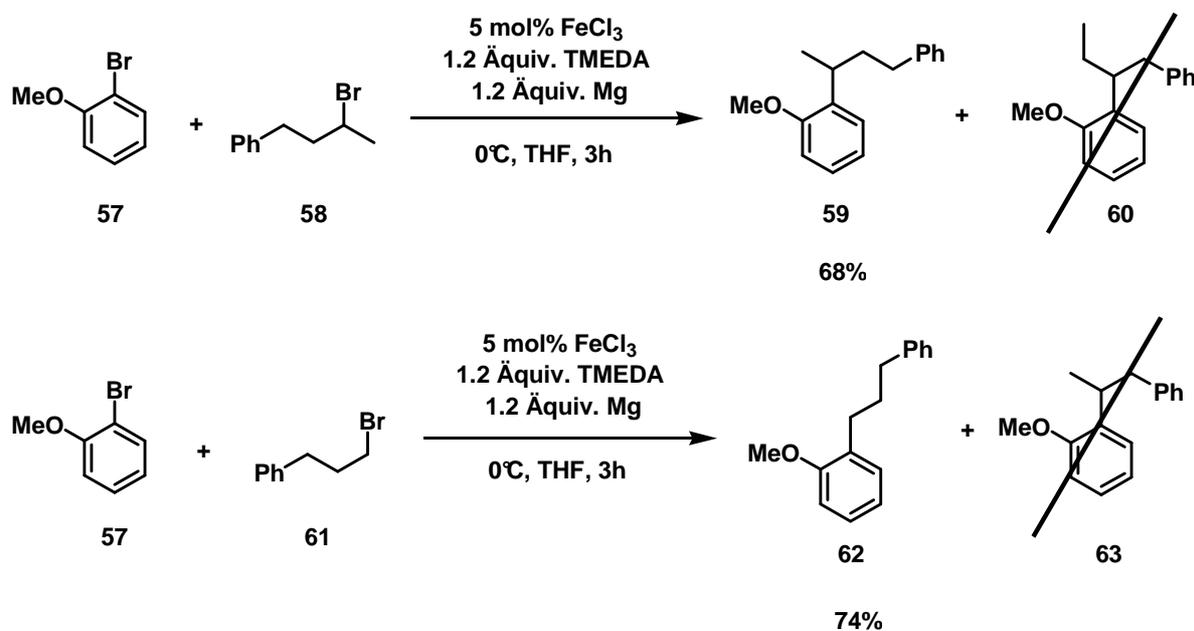
Während bei der Verwendung von 5-Brompenten und 6-Bromhexen keine Cyclisierungen beobachtet werden konnten und die entsprechenden Produkte in guten Ausbeuten erhalten wurden (siehe Kapitel 3.1.1), führte die Verwendung von Brommethylcyclopropan (**54**) nicht zur Bildung von **55**. Im Reaktionsgemisch konnten NMR-spektroskopisch neben größeren Mengen Naphthalin (**52**) und 1-Bromnaphthalin (**51**) nur 9% des geöffneten Kupplungsproduktes **56** identifiziert werden. Dies deutet auf das Auftreten kurzlebiger radikalischer Zwischenstufen hin. Ähnliche Beobachtungen wurden von *Bedford* et al. in der Kupplungsreaktion von Phenylmagnesiumbromid mit Brommethylcyclopropan gemacht.^[81]

Die Entstehung von radikalischen Zwischenstufen unter den Bedingungen der direkten Kreuzkupplungsreaktion kann nicht einwandfrei geklärt werden, da die simultan ablaufende Bildung der Organomagnesiumverbindung ebenfalls über einen radikalischen Mechanismus verläuft.



Schema 77: Kreuzkupplung von 1-Bromnaphthalin mit Brommethylcyclopropan.

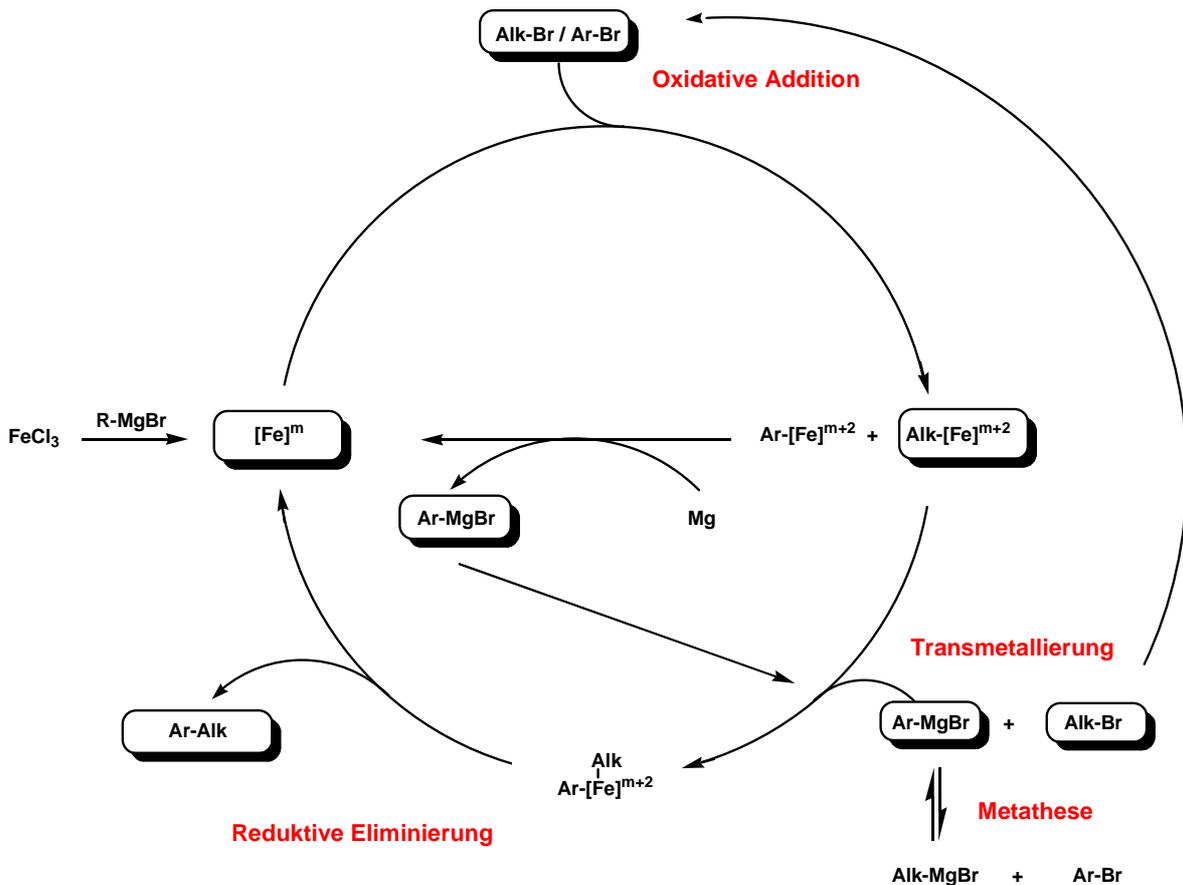
Zur Überprüfung einer möglichen Isomerisierung aufgrund von radikalischen oder kationischen Intermediaten wurde die Reaktion von 2-Bromanisol (57) mit 3-Bromphenylbutan (58) und 3-Bromphenylpropan (61) NMR-spektroskopisch untersucht. Hierbei konnten im Reaktionsgemisch in beiden Fällen keine Isomerisierungsprodukte nachgewiesen werden.



Schema 78: Untersuchungen zur Isomerisierung über radikalische oder kationische Intermediate.

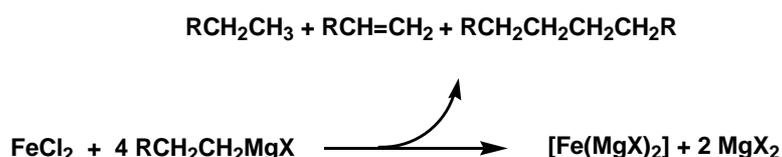
3.1.2.6 Entwicklung eines Mechanismusvorschlags

Auf Grundlage der Experimente zu den Elementarreaktionen (siehe Kapitel 3.1.2.1), der Magnesierungs-Reaktion (siehe Kapitel 3.1.2.3), Metathese-Reaktion (siehe Kapitel 3.1.2.2) und zur oxidativen Addition (siehe Kapitel 3.4) kann folgender Mechanismus der direkten Eisen-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion postuliert werden.



Schema 79: Postulierter Mechanismus der direkten Eisen-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion.

Die katalytisch aktive Eisenspezies $[\text{Fe}]^m$ entsteht aus der Reaktion zwischen eingesetztem Eisen(III)-chlorid und intermediär gebildeter Organomagnesiumverbindung (siehe Kapitel 3.1.1.3).^{[34],[46]} Hierbei findet zunächst eine rasch verlaufende Reduktion des Eisensalzes durch die eingesetzte Alkylmagnesiumverbindung statt.^{[29],[30]} Anschließend reagiert die niedervalente Eisenspezies $[\text{Fe}(\text{MgX})_2]$ unter oxidativer Addition von ArX zu der arylierten Spezies $[\text{Ar-FeMgX}]$.^{[34],[46]}



Schema 80: Bildung der katalytisch aktiven Eisen-Spezies nach *Fürstner* et al.^{[29],[30]}

Die gebildete arylierte Eisenspezies reagiert mit elementarem Magnesium unter Bildung der Arylmagnesiumverbindung. Diese Reaktion wurde auch in Arbeiten von *Bogdanovič* et al. beobachtet und kann als Eisen-katalysierte Grignardbildung bezeichnet werden.^[46]

Eine oxidative Addition der niedervalenten Eisenspezies verläuft sowohl mit Alkylbromiden als auch mit Arylbromiden (siehe Kapitel 3.4). Dies ist aufgrund der relativ geringen Differenz der Bindungsdissoziationsenergien für die $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-Br}$ -Bindung (68 kcal/mol für Et-Br bei 298 K) und für die $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-Br}$ -Bindung (80 kcal/mol für Ph-Br und 298 K) erklärbar.^[75]

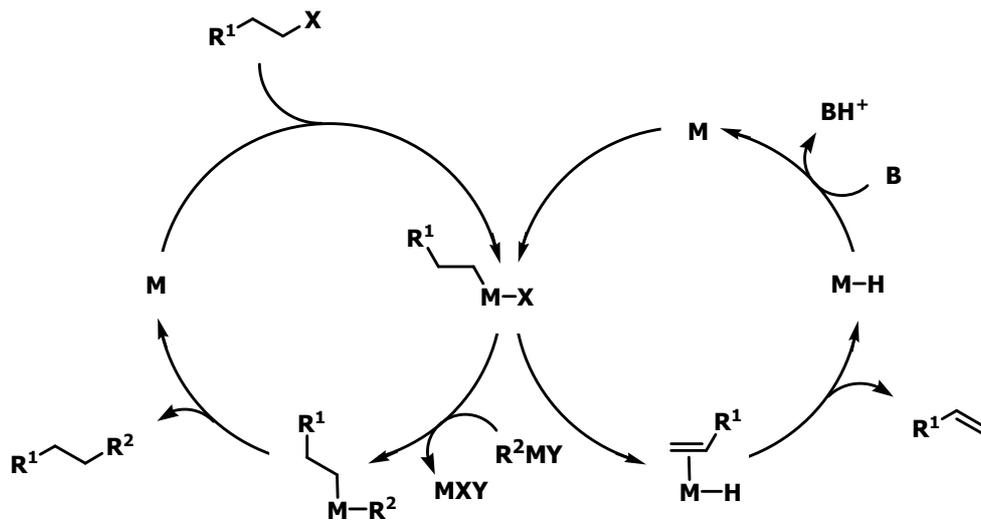
Die oxidative Addition kann (nicht in Schema 79 dargestellt) auch über eine radikalische Zwischenstufe (outer-sphere via SET) verlaufen.^{[34],[40]}

Die alkylierte Eisenspezies reagiert in einer Transmetallierungsreaktion mit der *in situ* gebildeten Arylmagnesiumverbindung und führt nach einer reduktiven Eliminierung zur Bildung des Kreuzkupplungsproduktes (Ar-Alk).

Die intermediär gebildete Alkylmagnesiumverbindung kann über eine schnell verlaufende Metathese-Reaktion (siehe Kapitel 3.1.2.2) mit Arylbromid reagieren. Die hieraus gebildete Arylmagnesiumverbindung wird anschließend in der Transmetallierungsreaktion umgesetzt und führt zur Bildung des Kreuzkupplungsproduktes.

Die Bildung von Nebenprodukten wie Alken, Alkan und Biaryl lassen sich teilweise durch die Katalysatorenbildung erklären (siehe Schema 80).^{[29],[30],[34]}

Weiterhin können sie über eine ablaufende β -Hydrideliminierung erklärt werden. Hierbei entstehen Alken und ein Hydridometall-Komplex, der nach Reaktion mit einer (basischen) Organomagnesiumverbindung unter Bildung von Aryl oder Alkan reagiert (siehe Schema 81).^[77]



Schema 81: Kreuzkupplungsreaktion vs. β -Hydrideliminierung nach *Beller et al.*^[77]

Die Bildung von Biaryl lässt sich sowohl durch die Reaktion der Arylmagnesiumverbindung mit dem eingesetzten Eisen(III)-chlorid erklären als auch durch das Ablaufen einer oxidativen *Kharasch*-Reaktion. Hierbei wird unter Eisen-Katalyse eine Arylmagnesiumverbindung oxidativ zum Biaryl gekuppelt, wobei ein Organobromid als Oxidationsmittel dient.^[22]

3.1.3 Kupplung von Organochloriden

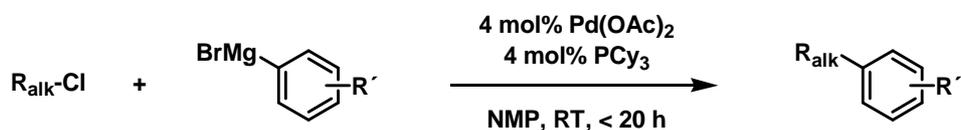
Alkyl- und Arylchloride sind aufgrund ihrer breiten kommerziellen Verfügbarkeit aus industrieller Sicht besonders interessante Ausgangsverbindungen. Im Vergleich zu Brom- oder Iod-Verbindungen stellen sie eine sehr kostengünstige Alternative dar. Problematisch ist jedoch ihre Verwendung in Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen aufgrund einer deutlich erschwerten oxidativen Addition.^{[89],[90],[91]}

Die Bindungsdissoziationsenergie für eine C(sp³)-Cl-Bindung beträgt 80 kcal/mol (für Ethylchlorid) und ist damit deutlich höher als für eine C(sp³)-I (53 kcal/mol für Et-I) oder eine C(sp³)-Br-Bindung (68 kcal/mol für Et-Br).^{[75],[92]}

In den letzten Jahren konnten verschiedene Kreuzkupplungsreaktionen mit Organochloriden unter Palladium^{[77],[93],[91],[94]}-, Nickel^{[95],[96]}-, Kobalt^{[52],[54]}- und Eisen^{[3],[15],[27]}-Katalyse realisiert werden.

Unter Palladium-Katalyse erweist sich die oxidative Addition insbesondere von sekundären Alkylchloriden als besonders schwierig. Dies kann mit dem großen sterischen Anspruch der eingesetzten Phosphin Liganden erklärt werden, die eine oxidative Addition aufgrund von sterischen Wechselwirkungen erschweren.^[89]

Durch Einsatz von NMP als Lösungsmittel und elektronenreichen Liganden (PCy₃ oder P*t*Pr₃) gelangen *Beller et al.* 2002 eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung von primären Alkylchloriden mit Arylmagnesiumverbindungen unter sehr guten Ausbeuten. Sekundäre und tertiäre Alkylchloride reagierten unter diesen Bedingungen jedoch nicht.^[94]



Schema 82: Palladium-katalysierte *Kumada*-Kupplung nach *Beller et al.*^[94]

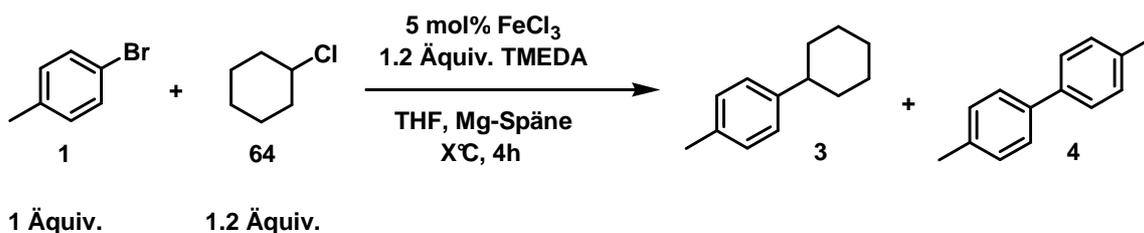
Die Lösungsmittelpolarität (in der Reihe THF, NMP, DMF) führt zu einer Verringerung der Aktivierungsenergie des S_N2-artigen nukleophilen Angriffs von Pd⁰ auf R-Cl.^[76]

3.1.3.1 Direkte Kreuzkupplung mit Alkylchloriden

Die direkte Kreuzkupplung von sekundären Alkylchloriden mit Arylbromiden führt unter den gleichen Bedingungen wie die Arylbromid/Alkylbromid-Kupplung, zu deutlich geringeren Ausbeuten. Dies liegt vermutlich an einer erschwerteren oxidativen Addition der elektronenarmen C(sp³)-Cl-Bindung.

Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 20°C bzw. 40°C führt zu einer deutlichen Steigerung der konkurrierenden *Kharasch*-Reaktion. Hierbei wird die intermediär gebildete Arylmagnesiumverbindung oxidativ zum Biaryl **4** gekuppelt, während das Alkylchlorid **64** zum Alken und Alkan umgesetzt wird.^[22]

Bei 40°C findet vermutlich eine Deaktivierung der katalytisch aktiven Eisenspezies aufgrund von Agglomerisierung statt.



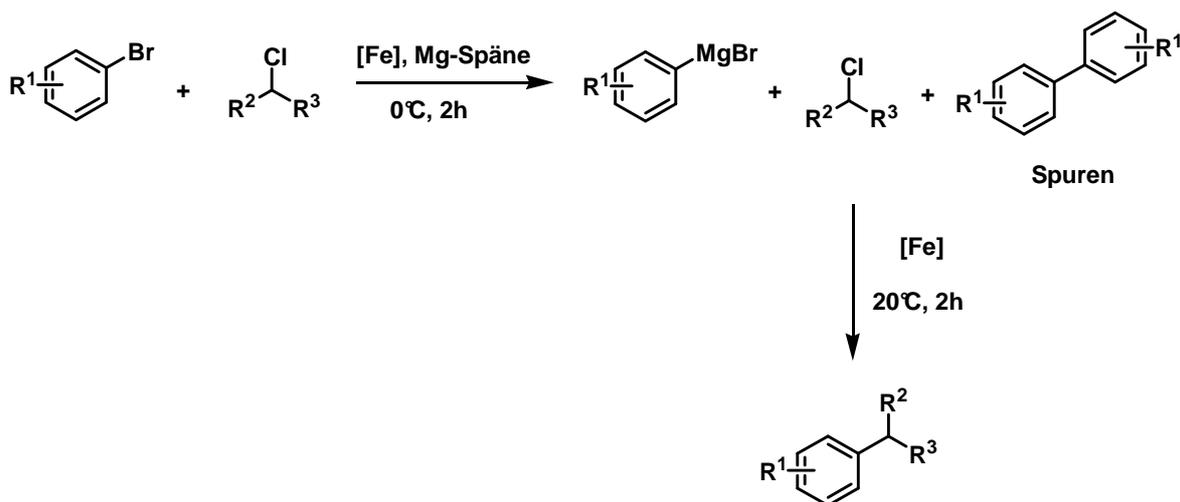
Schema 84: Direkte Eisen-katalysierte Kreuzkupplung von Cyclohexylchlorid mit 4-Bromtoluol.

Tabelle 11: Direkte Kreuzkupplung mit Cyclohexylchlorid.

Eintrag	Temperatur	3 [%]	4 [%]
1	0°C	32	8
2	20°C	52	11
3	40°C	27	17

Entwicklung einer Temperaturstufen-Reaktion

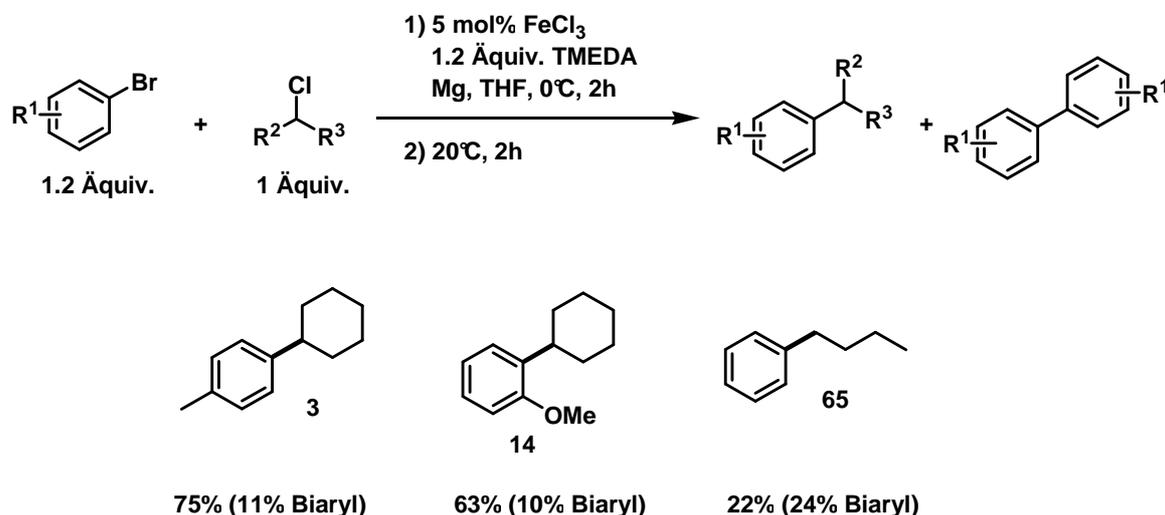
Eine Zwei-Temperaturstufen-Reaktion (0°C und 20°C) führt zu einer deutlichen Steigerung an Kupplungsprodukt. Hierbei findet bei 0°C eine selektive Bildung der Arylmagnesiumverbindung statt, während bei diesen Bedingungen kaum Kreuzkupplungsreaktion und *Kharasch*-Reaktion^[22] stattfinden.



Schema 85: Temperaturstufen-Reaktion.

Durch die niedrigere Anfangstemperatur wird die Alterung der empfindlichen Katalysatorenspezies während der Magnesierungs-Reaktion des Arylbromides verlangsamt. Nach etwa 2 h bei 0°C ist die Bildung der Organomagnesiumverbindung abgeschlossen und die Reaktionstemperatur wird auf 20°C erhöht. Hierbei findet eine schnelle Kreuzkupplungsreaktion mit dem katalytisch aktiven Eisenkatalysator statt. Die Selektivität (Kreuzkupplung vs. *Kharasch*-Homokupplung) kann durch diese Prozedur zugunsten der Bildung des Kreuzkupplungsproduktes deutlich gesteigert werden. Eine wichtige Bedeutung zur Unterdrückung der oxidativen Homokupplung fällt dem Additiv TMEDA zu. Während Reaktionen in Gegenwart von stöchiometrischen Mengen an TMEDA überwiegend zum gewünschten Kupplungsprodukt führen, wird bei Verwendung von weniger TMEDA (10 mol% bis 50 mol%) überwiegend das Homokupplungsprodukt gebildet. Cyclische Alkylchloride können unter Verwendung der Temperaturstufen-Reaktion mit guten Ausbeuten gekuppelt werden. Ein Einsatz von primären Alkylchloriden führt zu geringeren Ausbeuten und deutlich mehr Biaryl. Sekundäre acyclische Alkylchloride lassen sich mit guten Ausbeuten unter

den untersuchten Bedingungen kuppeln. Die Beobachtung, dass sekundäre Alkylchloride bessere Kupplungspartner als primäre Alkylchloride darstellen, wurde auch von *Nakamura et al.* beschrieben.^[28]



Schema 86: Eisen-katalysierte Kreuzkupplung von Alkylchloriden.

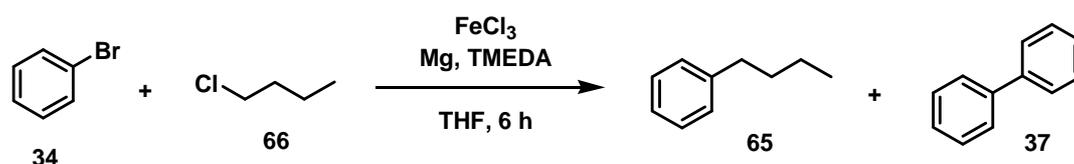
Überraschenderweise führt die Verwendung von primären Alkylchloriden im Vergleich zu sekundären Alkylchloriden zu deutlich schlechteren Ausbeuten. Bei Verwendung primärer Alkylchloride werden größere Anteile an Alkan, Alken und Biaryl gebildet. Diese Beobachtung lässt sich anhand der höheren Bindungsdissoziationsenergie der primären C(sp³)-Cl-Bindung erklären, die eine oxidative Addition des Eisenkomplexes erschwert.

Anwendung einer Software zur statistischen Versuchsauswertung (MODDE)

In Zusammenarbeit mit der Firma *Saltigo GmbH* wurde zur Optimierung der direkten Kreuzkupplungsreaktion von Chlorbutan und Brombenzol eine Software zur statistischen Versuchsplanung (MODDE: **m**odeling and **d**esign) verwendet. Die Software erstellt nach Festlegen eines Parametersatzes einen Versuchsplan, durch den ganz gezielt Optimierungsversuche durchgeführt werden können. Hierbei werden jeweils zwei Parameter gleichzeitig geändert, was zu einer Reduktion der notwendigen Optimierungsexperimente führt. Eine anschließende Analyse der Versuchsergebnisse über die statistische Versuchsauswertungs-

Software führt zur Ermittlung der wichtigsten Einflussfaktoren, mit denen weitere gezielte Optimierungen ermöglicht werden.^[97]

Zur Untersuchung der direkten Eisen-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion wurden die Parameter Temperatur (20°C bis 40°C), Katalysatormenge (2.5 mol% bis 7.5 mol%), Konzentration (0.1 mol% bis 0.5 mol%), TMEDA Menge (50 mol% bis 130 mol%) und Eduktverhältnis (1.3 Äquiv. zu 1.0 Äquiv.) als Variablen eingetragen und mit diesen Vorgaben ein Versuchsplan erstellt.



Schema 87: Experimente zur statistischen Versuchsauswertung mit MODDE.

Tabelle 12: Experimente zur statistischen Versuchsauswertung mit MODDE.

T [°C]	c [mol/L]	TMEDA [mol%]	FeCl ₃ [mol%]	34 / 66	Ph-Bu (65) [%]	Ph ₂ (37) [%]
20	0.1	50	2.5	1.3/1	24	10
20	0.5	50	2.5	1/1.3	27	9
40	0.1	50	2.5	1/1.3	6	12
40	0.5	50	2.5	1.3/1	3	24
20	0.1	50	7.5	1/1.3	10	12
20	0.5	50	7.5	1.3/1	18	22
40	0.1	50	7.5	1.3/1	5	16
40	0.5	50	7.5	1/1.3	3	30
20	0.1	130	2.5	1/1.3	19	10
20	0.5	130	2.5	1.3/1	25	13
40	0.1	130	2.5	1.3/1	23	20
40	0.5	130	2.5	1/1.3	14	12
20	0.1	130	7.5	1.3/1	22	9
20	0.5	130	7.5	1/1.3	21	12
40	0.1	130	7.5	1/1.3	12	26
40	0.5	130	7.5	1.3/1	4	27
30	0.3	90	5.0	1/1	13	43

Als Haupteinflussfaktoren konnten die Temperatur und die Konzentration ermittelt werden. Höhere Konzentrationen zeigen hierbei einen positiven Einfluss auf die Ausbeute. Die erhöhte Viskosität bei zunehmender Konzentration ($c > 1 \text{ mol/l}$) erschwert jedoch eine gute Durchmischung des Reaktionsansatzes.

Da die Temperatur ebenfalls einen großen Einflussfaktor darstellt, wurden in den folgenden Experimenten durch Einbau von Temperaturstufen (2h, 0°C und 2h, 20°C) weitere Optimierungen vorgenommen. Hierbei findet unter Eisen-Katalyse eine vollständige Bildung der Arylmagnesiumverbindung bei 0°C innerhalb von 2 Stunden statt. Das eingesetzte Chlorbutan (**66**) reagiert jedoch bei diesen Bedingungen nicht, so dass erst bei 20°C die Kreuzkupplungsreaktion zwischen der Arylmagnesiumverbindung und dem primären Alkylchlorid **66** abläuft. Ein Überschuss von Alkylchlorid **66** als auch von Arylbromid **34** führt nur zu sehr geringfügig höheren Ausbeuten an Kreuzkupplungsprodukt.



Schema 88: Direkte Eisen-katalysierte Kreuzkupplung von Chlorbutan und Brombenzol.

Tabelle 13: Kreuzkupplung von Chlorbutan und Brombenzol.

Eintrag	c [mol%]	34 / 66	65 [%]	37 [%]
1	0.5	1/1	30	15
2	0.25	1/1	30	14
3	0.166	1/1	28	9
4	0.5	1/1.2	31	15
5	0.5	1.2/1	22	24
6	0.5	1/2	36	11
7	0.5	1/3	36	10

Zur Untersuchung des Einflusses verschiedener Additive auf die Kreuzkupplungsreaktion wurden im folgenden Modellsystem (Schema 89) separat synthetisierte Arylmagnesiumverbindungen verwendet. Hierbei konnte durch Einsatz von 1.2 Äquivalenten TMEDA und einer vorherigen *in situ* Präformierung der katalytisch aktiven Eisenspezies eine Ausbeute von 47% von **65** erzielt werden (siehe Kapitel 3.1.1.3).

Die Verwendung von NMP als Additiv sollte die Lösungsmittelpolarität erhöhen und dadurch die Aktivierungsenergie für die oxidative Addition vom Chloralkan verringern.^[76] Unter den untersuchten Bedingungen konnten unter Verwendung von NMP als Additiv jedoch nur sehr geringe Mengen des Kreuzkupplungsproduktes erhalten werden. Das Gegenanion der eingesetzten Organomagnesiumverbindung (Br, Cl) besitzt keinen größeren Einfluss auf die Kreuzkupplungsreaktion.



Schema 89: Kupplung von Chlorbutan mit Phenylmagnesiumhalogenid.

Tabelle 14: Kupplung von Chlorbutan mit Phenylmagnesiumhalogenid.

X	T[°C]	Additiv	FeCl ₃ [mol%]	ArMgX / 66	65 [%]	37 [%]
Cl	0°C-RT ¹	3 Äquiv. NMP	5	1.2/1	3	13
		3 Äquiv. TMEDA			38	19
Cl	0°C	1 Äquiv. TMEDA	5	1.2/1	38	22
Cl	0°C	2 Äquiv. TMEDA	5	1.2/1	30	19
Cl	0°C-RT	1.5 Äquiv. TMEDA	5	1.2/1	23	18
		1.5 Äquiv. TEEDA ²			19	6
		1.5 Äquiv. DEP ³			4	22
Cl	0°C-RT	1.5 Äquiv. TMEDA	5	1.2/1	23	18
Br					22	13

Br	0°C-RT	1.5 Äquiv. TMEDA+MeMgCl ⁴	10	1/1.5	14	12
		1.5 Äquiv. TMEDA+BnMgCl ⁴			47	16
		1.5 Äquiv. TMEDA+TolMgBr ⁴			12	5
		kein			31	18
Br	0°C-10°C	1.5 Äquiv. TEEDA	10	1.4/1	10	29
		1.5 Äquiv. TMEDA			42	23
Br	0°C-10°C	1.5 Äquiv. TEEDA	5	1.4/1	9	31
			7.5		10	28
Cl	20°C	1.2 Äquiv. TMEDA+TolMgBr ⁵	5	1/1.5	47	22

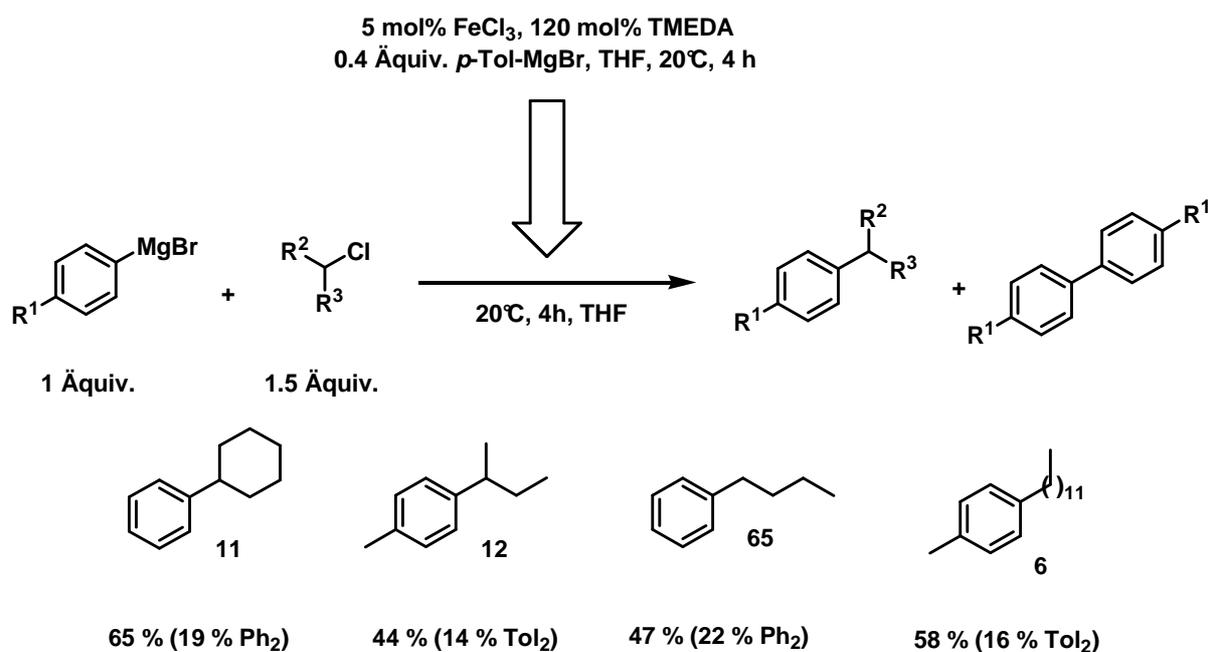
[1] Bei Zugabe von PhMgCl 0°C, dann 12 h RT.

[2] *N,N,N',N'*-Tetraethylethylendiamin

[3] *N,N'*-Diethylpiperazin. [4] Präformierung 20 min.

[5] Präformierung 4 h.

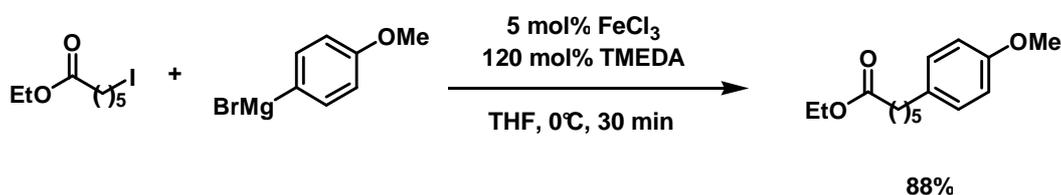
Ein mit *p*-Tolylmagnesiumbromid präformierter Eisen-Katalysator zeigt eine hohe Aktivität in der Kupplung von sekundären als auch primären Alkylchloriden (zur Präformierung siehe Kapitel 3.1.1.3). Problematisch bei diesen Kreuzkupplungsreaktionen ist das Auftreten einer oxidativen *Kharasch*-Reaktion, die zur Bildung von signifikanten Mengen an Biphenyl führt.^[49]



Schema 90: Eisen-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion mit *in situ* präformierter Eisenspezies.

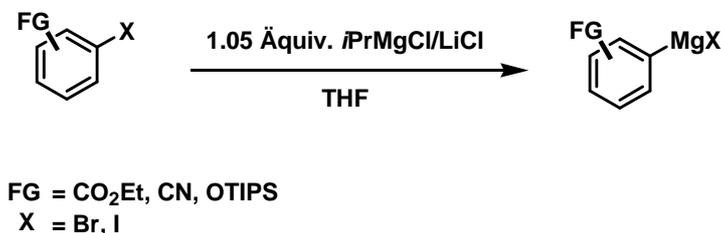
3.1.4 Magnesium-Halogen-Austauschreaktion und Kreuzkupplung

Nakamura et al. stellten 2004 eine Eisen-katalysierte Kreuzkupplung unter Verwendung von stöchiometrischen Mengen an TMEDA und 5 mol% Eisen(III)-chlorid vor. Alkyljodide und Alkylbromide können unter diesen Bedingungen mit exzellenten Ausbeuten gekuppelt werden. Hierbei werden verschiedene funktionelle Gruppen wie Ester oder Nitrilgruppen am Alkylhalogenid toleriert. Nicht darstellbar mit dieser Methode sind jedoch Produkte mit Ester- oder Nitrilfunktionalitäten am Arylrest.^[28]



Schema 91: Eisen-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion nach *Nakamura* et al.^[28]

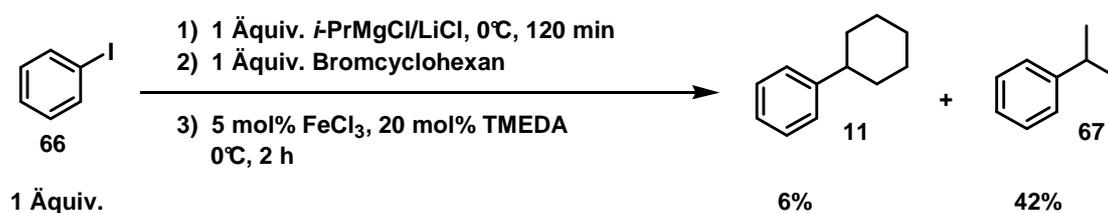
Durch Kombination der von *Knochel* et al. entwickelten Magnesium-Halogen-Austauschreaktion^{[69],[98]} von funktionalisierten Aryljodiden mit einer Eisen-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion sollte die Substratbreite deutlich erweitert werden können. Insbesondere sollten sich dadurch auch Kupplungsprodukte mit Ester- oder Nitrilfunktionalitäten am Aryl-Kupplungspartner synthetisieren lassen. Eine Kreuzkupplung von Aryljodiden mit Alkylmagnesiumverbindungen konnte aufgrund einer schnell ablaufenden Dehalogenierungsreaktion bisher nicht realisiert werden.^[29]



Schema 92: Transmetallierung von Arylhalogeniden nach *Knochel* et al.^{[72],[69]}

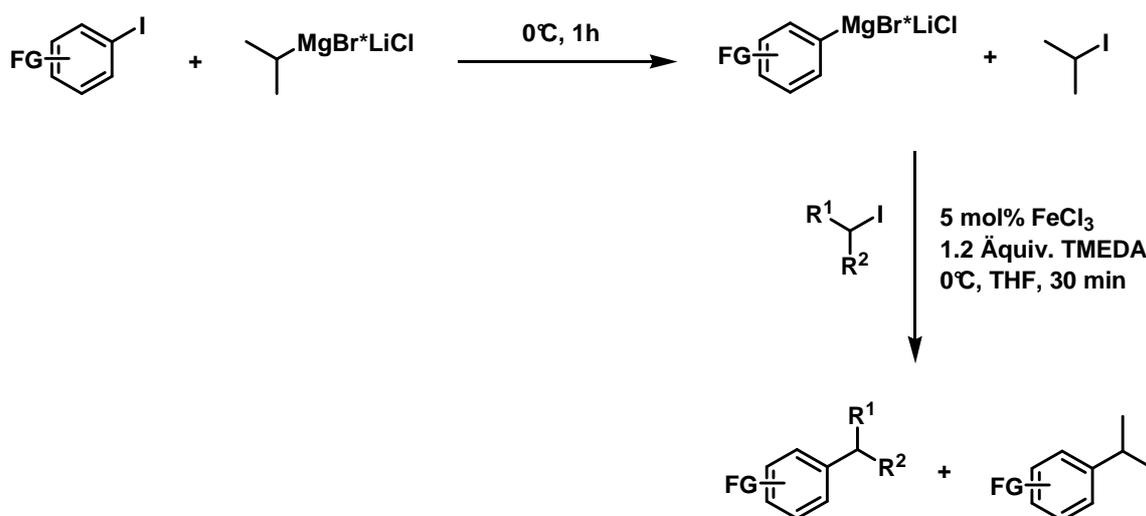
Im folgenden Abschnitt wird die Entwicklung einer Methode vorgestellt, die sich einer Sequenz aus Magnesium-Halogen-Austausch und Kreuzkupplungsreaktion bedient.

Erste Experimente zeigten, dass eine Reaktionsabfolge aus Magnesium-Halogen-Austausch mit anschließender Kreuzkupplungsreaktion grundsätzlich möglich ist. Hierbei wurden aber nur geringe Mengen an gewünschtem Kupplungsprodukt **11** gebildet. Im Reaktionsgemisch wurden neben nicht umgesetztem Aryliodid **66** größere Mengen des Isopropyl-substituierten Produktes **42** gefunden. Dies lässt sich mit dem intermediär gebildeten Isopropyliodid erklären, welches in Konkurrenz zum Bromalkan als Alkylierungsmittel tritt (siehe Schema 94).



Schema 93: Sequenz aus Magnesium-Iod-Austausch-Reaktion und Kreuzkupplungsreaktion.

Grundsätzlich wäre das Entfernen des Isopropyliodides vor der anschließenden Kreuzkupplungsreaktion notwendig, um die Konkurrenzreaktion zu unterdrücken. Aufgrund des hohen Siedepunktes von 2-Iodpropan (90°C) ist eine Destillation schwierig zu realisieren. In Anwesenheit des Iodalkans ist jedoch eine effektive Kupplung nur mit hoch reaktiven, aber kommerziell kaum erhältlichen Vinyljodiden oder Alkyljodiden (im Überschuss) möglich.



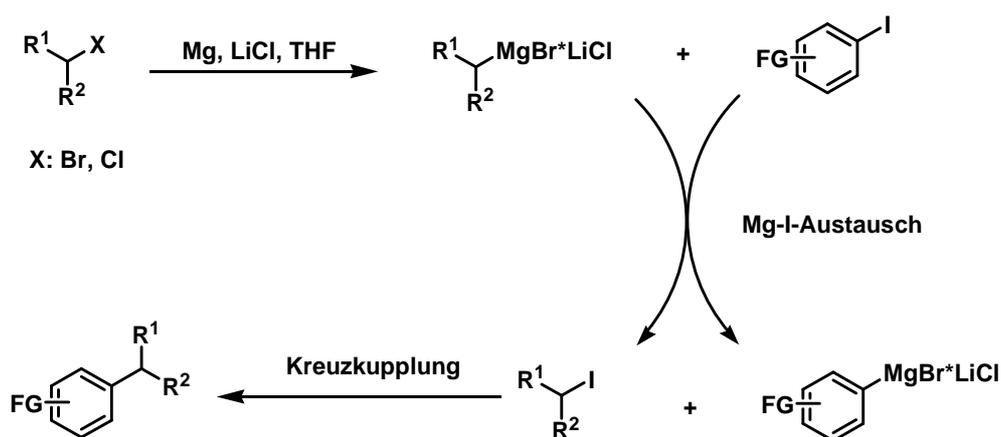
Schema 94: Konkurrenzreaktion mit intermediär gebildetem Isopropyliodid.

Zur Lösung des Problems kann eine Modifikation der Magnesium-Iod-Austauschreaktion durchgeführt werden. Anstelle von Isopropylmagnesiumchlorid/LiCl wird nun ein Reagenz verwendet, dessen Umsetzungsprodukt (Alkylidodid) dem gewünschten Kupplungspartner entspricht. Hierdurch kann auf hoch atomökonomischem Wege das gebildete Alkylidodid sinnvoll genutzt werden ohne kompetitive Umsetzung mit zwei Elektrophilen. Eine Zugabe eines weiteren Kupplungspartners ist dadurch nicht mehr erforderlich.

Der Alkylmagnesium-LiCl-Komplex kann aus Alkylbromid in Anwesenheit von LiCl und Magnesium innerhalb kurzer Zeit (<2h, rt) synthetisiert werden.^[73]

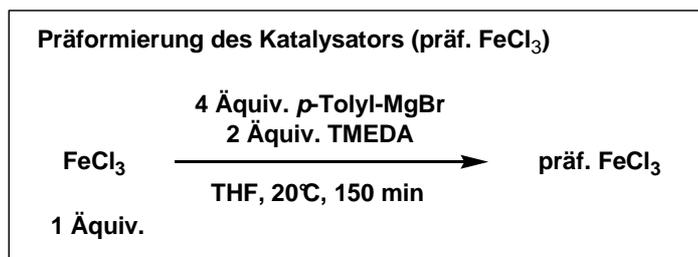
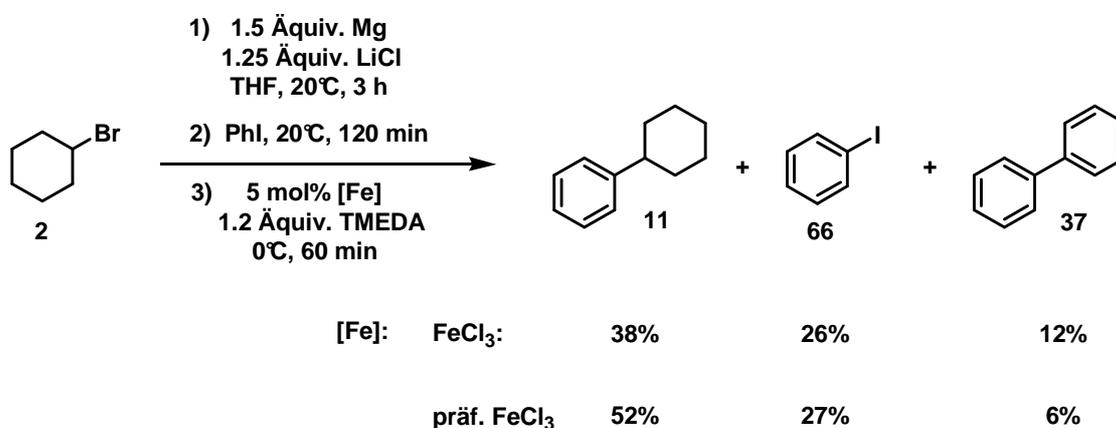
Besonders vorteilhaft ist die intermediäre Bildung des hoch elektrophilen Alkylidodids, welches unter sehr milden Bedingungen unter Eisenkatalyse gekuppelt werden kann.^{[28],[34],[38]}

Nach Zugabe des Eisenkatalysators findet umgehend eine Kreuzkupplung zwischen der (funktionalisierten) Organomagnesiumverbindung und dem intermediär gebildeten Alkylidodid statt. Grundsätzlich sind sekundäre Alkylmagnesiumverbindungen in der Magnesium-Iod-Austauschreaktion reaktiver, wobei bei längeren Reaktionszeiten auch primäre Alkylmagnesiumverbindungen zum gewünschten Produkt führen sollten.



Schema 95: Magnesium-Iod-Austausch mit anschließender Kreuzkupplungsreaktion.

In ersten Experimenten unter Verwendung von Iodbenzol konnte eine grundsätzliche Realisierbarkeit des Konzeptes erkannt werden. Problematisch bei der Verwendung von elektronenreichen Aryliodiden ist eine langsam ablaufende Magnesium-Iod-Austauschreaktion, die im unten gezeigten Beispiel selbst nach zwei Stunden nicht zum vollständigen Umsatz (20°C, 74% Umsatz) des Iodbenzol (**66**) führt. Längere Reaktionszeiten führen aufgrund einer HI-Eliminierung des Alkylidides zu geringeren Ausbeuten. Die Verwendung eines präformierten Eisen-Katalysators (siehe Kapitel 3.1.1.3) führte zu einer signifikanten Steigerung der Ausbeute bei weniger Bildung von Biaryl (**37**).

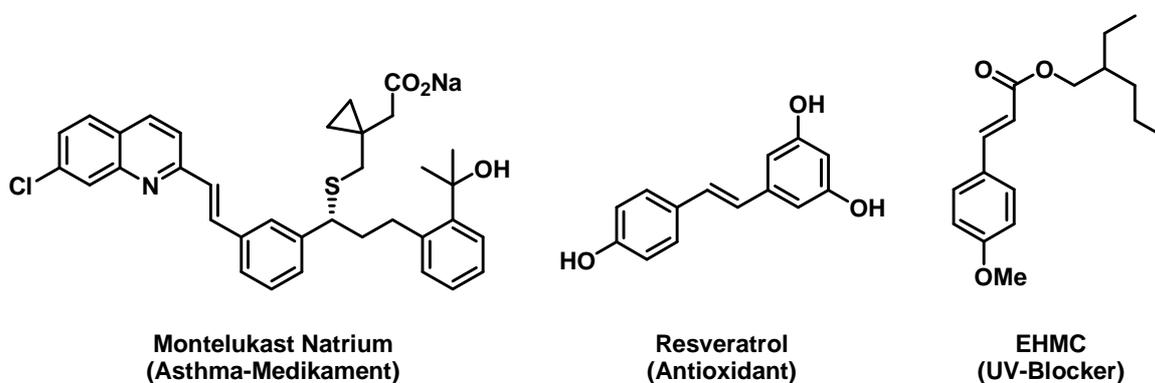


Schema 96: Direkte Kreuzkupplungsreaktion zwischen Iodbenzol und Bromcyclohexan.

3.2 Eisen-katalysierte sp^2 - sp^2 -Kreuzkupplung

3.2.1 Eisen-katalysierte Alkenylierung

Styrole stellen ein ausgesprochen wichtiges Strukturmotiv in der organischen Synthesechemie dar. Neben der industriell sehr bedeutenden Synthese von funktionalisierten Polymeren ist dieses Strukturmotiv auch in zahlreichen biologisch aktiven Substanzen zu finden (z.B. in Montelukast Natrium und Resveratrol).



Schema 97: Ausgewählte pharmazeutische und feinchemische Styrolerivate.^{[99],[100]}

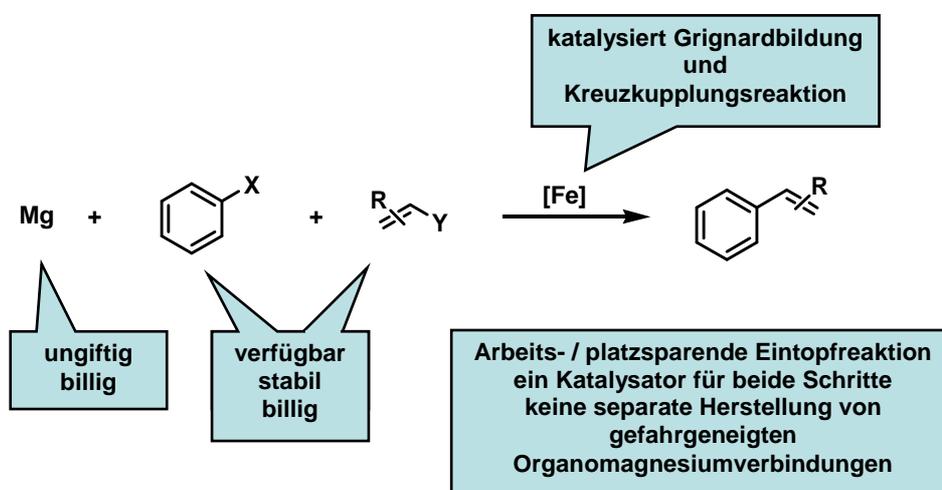
In den vergangenen Jahren wurden insbesondere Palladium- und Nickel-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen entwickelt, die einen effizienten Zugang zu funktionalisierten Styrolen ermöglichen.^{[2],[100]} Aufgrund ökologischer aber auch ökonomischer Gründe ist gerade im industriellen Anwendungsbereich der Einsatz von krebserregenden und allergieauslösenden Nickelverbindungen sowie teuren Palladium/Phosphin-Komplexen problematisch.^[6]

Unter Eisenkatalyse verlaufende Kreuzkupplungsreaktionen stellen aufgrund der niedrigen Toxizität und der großen Verfügbarkeit an Eisensalzen sehr interessante Alternativen zu den etablierten Pd- und Ni-katalysierten Reaktionen dar.^[21]

Arbeiten zur Alkenylierung von Arylmagnesiumverbindungen mit Alkenylbromiden wurden bereits von *Kharasch* et al., *Kochi* et al. und weiteren untersucht.^{[21],[22]} Hierbei fanden unter anderem Arylcuprate, Alkenyliodide und Alkenylsulfide Anwendung.^{[32],[21]}

Zur Entwicklung einer besonders praktikablen direkten Kreuzkupplungsreaktion scheint die Verwendung kommerziell leicht erhältlicher Arylbromide und Alkenylhalogenide besonders vorteilhaft zu sein.

Aufgrund der Reduktionspotentiale (Vinylbromid: -2.57 V, Brombenzol: -2.32 V, Mg^{2+} : 2.38 V SCE) kann eine geringfügig bevorzugte Magnesierung des Arylbromides unter den Bedingungen der *direkten* Kreuzkupplungsreaktion vermutet werden. Die Differenz zwischen den Bindungsdissoziationsenergien für die vinylische $C(sp^2)$ -Br-Bindung (330 kJ/mol, Vinylbromid) und der aromatischen $C(sp^2)$ -Br-Bindung (335 kJ/mol, Brombenzol) ist jedoch marginal.^[75] Daher wäre prinzipiell eine Aryl-Aryl-Kupplung mit intermediär gebildetem Phenylmagnesiumbromid und Brombenzol möglich. Aufgrund der Ergebnisse zur Untersuchung der Elementarreaktionen (siehe Kapitel 3.1.2.1) sollte jedoch eine Homo-Biaryl-Kupplung zwischen Phenylmagnesiumbromid und Brombenzol unter den Standard-Bedingungen nicht stattfinden.



Schema 98: Direkte Alkenylierungs-Reaktion unter Domino-Eisen-Katalyse.

In ersten Experimenten zur direkten Eisen-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion konnten unter Verwendung von Brombenzol (**34**) und Vinylbromid (**68**) bis zu 45% an Styrol (**69**) erhalten werden. Hierbei wurde ein Katalysatorensystem bestehend aus 20 mol% TMEDA und 5 mol% Eisen(III)-chlorid verwendet.



Schema 99: Direkte Eisen-katalysierte Kupplung von Vinylbromid mit Brombenzol.

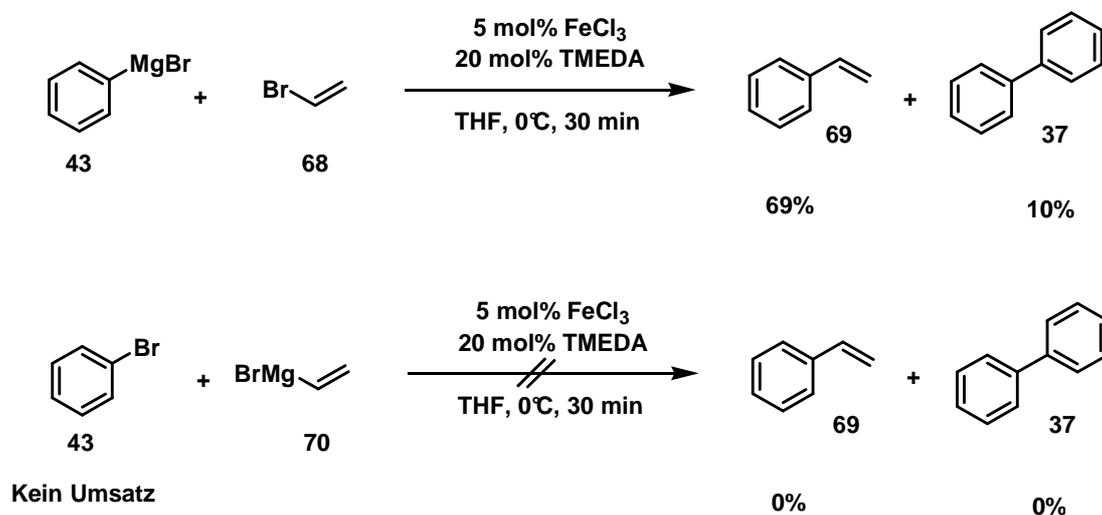
Tabelle 15: Direkte Eisen-katalysierte Kupplung von Vinylbromid.

Eintrag	T[°C]	TMEDA [mol%]	34/68	69 [%]	37 [%]
1	-10			15 ^[1]	1
2	0	0	1/1	20	3
3	20			23	3
4		0		28	2
5		10		39	4
6	0	20	1/1	45	4
7		50		43	3
8		120		27	1
9			1/1	45	4
10			1.5/1 ^[2]	45	6
11	0	20	1/1.5 ^[2]	19	3
12			1/2	26	2

[1] 6h Reaktionszeit. [2] 2 Äquiv. Magnesiumspäne.

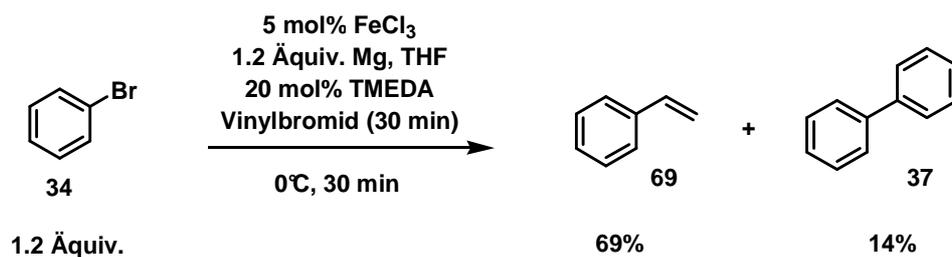
Aufgrund der moderaten Ausbeuten an **69** und des unvollständigen Umsatzes des Brombenzols (**34**) stellte sich die Frage nach den ablaufenden Elementarreaktionen. Hierbei wurden die Reaktionen zwischen Vinylbromid (**68**) und Phenylmagnesiumbromid (**43**) als auch zwischen Vinylmagnesiumbromid (**70**) und Brombenzol (**34**) untersucht. Hierbei zeigte sich, dass nur die Kombination aus

Arylmagnesiumbromid **43** mit Vinylbromid (**68**) zur Bildung des gewünschten Kreuzkupplungsproduktes **69** führt.



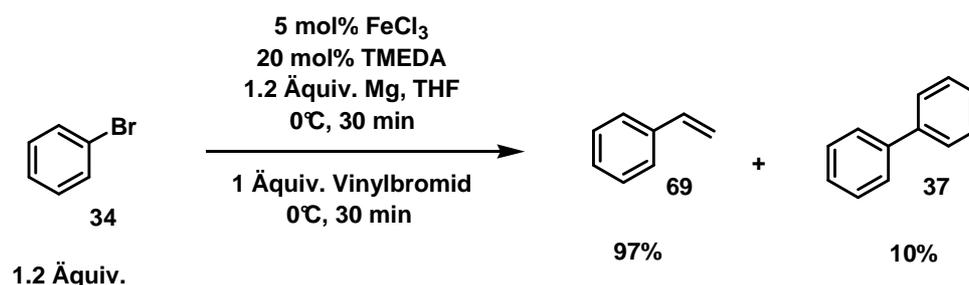
Schema 100: Untersuchungen zu den Elementarreaktionen.

Für die weitere Optimierung der direkten Kreuzkupplungsreaktion (Vinylbromid + Arylbromid + Magnesium) bedeutete dies, dass die Bildung der Vinylmagnesiumverbindung **70** unterdrückt werden muss. Dies konnte durch langsame Zugabe des Vinylbromides **68** über einen Zeitraum von 30 Minuten realisiert werden und führte zu einer Ausbeute von 69% an Styrol (**69**).



Schema 101: Langsame Zugabe von Vinylbromid.

Eine weitere Steigerung der Ausbeute an Styrol (**69**) gelang durch eine zwei-Stufen-Sequenz. Hierbei wird unter Eisen-Katalyse die Arylmagnesiumverbindung **43** innerhalb von 30 Minuten quantitativ gebildet und anschließend das Vinylbromid **68** zugegeben. Dies führt zu einer hoch selektiven Kreuzkupplungsreaktion, wobei die Ausbeute an **69** auf 97% gesteigert werden konnte. Der Anteil an gebildetem Biphenyl (**37**) lag bei 10% und lässt sich durch die Generierung der katalytisch aktiven Eisenspezies erklären (siehe Kapitel 3.1.1.3).



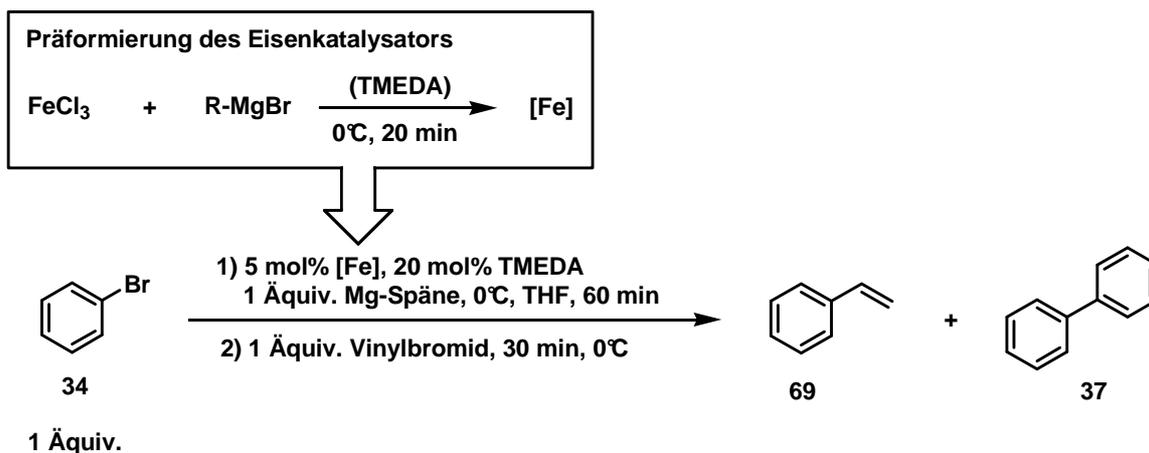
Schema 102: Zugabe des Vinylbromids nach erfolgter Eisen-katalysierter Magnesierung.

Fürstner et al. konnten kürzlich zeigen, dass die Natur der katalytisch aktiven Eisenspezies direkt von der eingesetzten Organomagnesiumverbindung abhängt.^[36] Reaktionen mit Alkylmagnesiumverbindungen, die β -ständige Wasserstoffatome aufweisen, führen hierbei zu einer strukturell anderen Eisenspezies als Arylmagnesiumverbindungen.



Schema 103: Generierung der katalytisch aktiven Eisenspezies nach *Fürstner* et al.^[36]

Zur Ermittlung der katalytisch aktiven Eisenspezies wurden verschiedene Präformierungsexperimente durchgeführt. Hierzu wurden verschiedene Organomagnesiumverbindungen *in situ* generiert und mit Eisen(III)-chlorid umgesetzt. Anschließend wurden die *in situ* präformierten Katalysatoren mit Brombenzol (**34**) und Vinylbromid (**69**) umgesetzt.



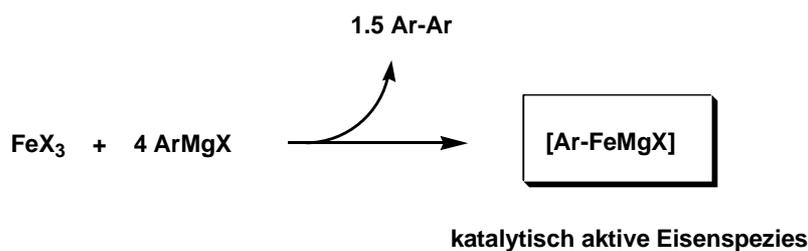
Schema 104: Vinylierung mit *in situ* präformierten Eisenkomplexen.

Tabelle 16: Vinylierung mit *in situ* präformierten Eisenkomplexen.

Eintrag	Präformierung	69 [%]	37 [%]
1	Ohne	69	14
2	Mg ^[1]	58	13
3	Ethylmagnesiumbromid [20 mol%]	5	24
4	Allylmagnesiumbromid [20 mol%]	14	16
5	Vinylmagnesiumbromid [20 mol%]	37	12
6	Phenylmagnesiumbromid [20 mol%]	95	13

[1] Magnesiumspäne mit FeCl_3 in Abwesenheit von TMEDA für 20 Minuten gerührt, anschließend TMEDA (20 mol%) Zugabe.

Als katalytisch inaktiv erwies sich ein durch Ethylmagnesiumbromid präformierter Katalysator (Siehe Tabelle 16). Überraschenderweise führte auch eine Präformierung mit Vinylmagnesiumbromid zu einem wenig reaktiven Katalysator. Hohe Reaktivität zeigte ausschließlich ein aus Phenylmagnesiumbromid präformierter Katalysator (siehe Kapitel 3.1.1.3).



Schema 105: Bildung der katalytisch aktiven Eisenspezies nach Cahiez et al.^[34]

Durch Zugabe des Vinylbromides **68** nach abgeschlossener Bildung der Arylmagnesiumverbindung **43** wird das Entstehen der weniger katalytisch aktiven Vinyleisenspezies unterbunden und selbst unter Verwendung von 1 mol% Eisen(III)-chlorid und 4 mol% TMEDA sehr gute Ausbeuten erzielt.

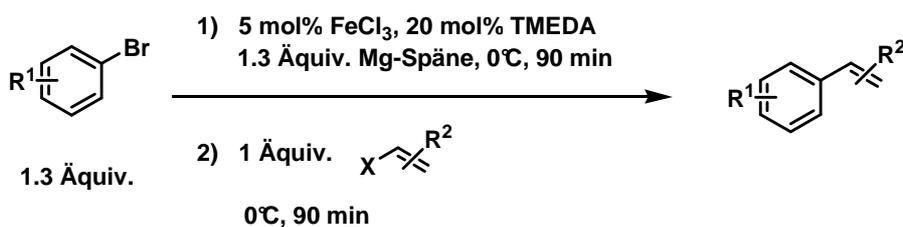


Schema 106: Direkte Eisen-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion mit 1 mol% FeCl₃.

Bei dieser Reaktionsführung kommen dem eingesetzten Eisensalz zwei Funktionen zu. Im ersten Schritt findet eine durch Eisen(III)-chlorid beschleunigte Bildung der Organomagnesiumverbindung statt, die selbst unter Verwendung von elektronenreichen Arylbromiden bei 0°C innerhalb von weniger als 90 Minuten quantitativ abläuft. Anschließend katalysiert die reduzierte Aryl-Eisenspezies nach Zugabe des Alkenylhalogenids die Kreuzkupplungsreaktion unter Bildung des Styrolderivates.

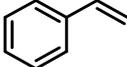
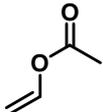
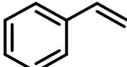
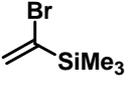
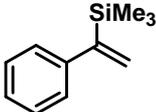
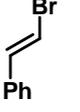
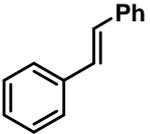
Substratvariationen

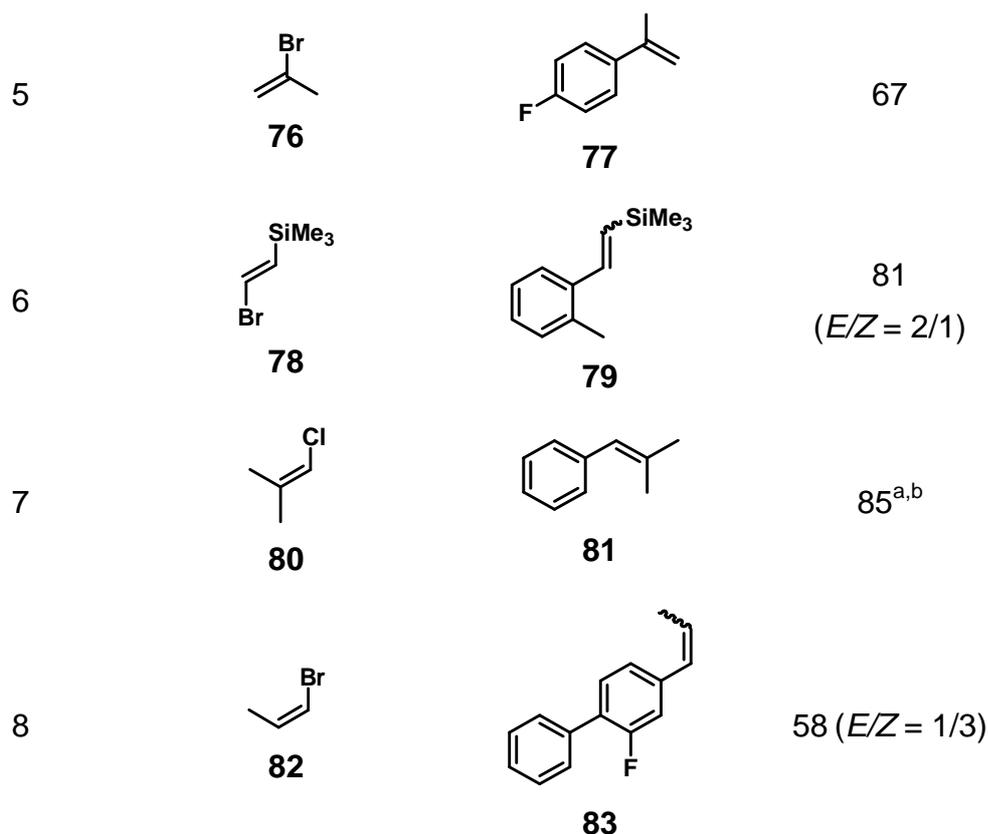
Elektronenreiche Alkenylbromide führten unter Anwendung des Protokolls der direkten Eisen-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion zu guten Ausbeuten an Styrolderivaten. Alkenylacetate und Alkenylchloride führten bei Raumtemperatur und etwas längeren Reaktionszeiten zu moderaten bis guten Ausbeuten an Kupplungsprodukt.



Schema 107: Direkte Eisen-katalysierte Alkenylierung von Arylbromiden.

Tabelle 17: Synthetisierte Styrolderivate.

Eintrag	Alkenyl-X	Produkt	Ausbeute [%]
1	 68	 69	95 ^a
2	 71	 69	42 ^a
3	 72	 73	82
4	 74	 75	62 ^a



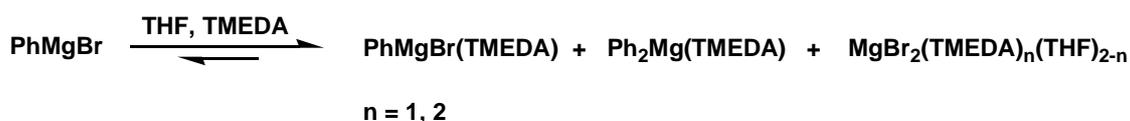
[a] Ausbeuten ermittelt über GC-FID mit internem Standard. [b] RT, 6h.

Die Verwendung von reinen *Z*- oder *E*-Alkenylbromiden führt zur Bildung eines Produktgemisches. So bildet zum Beispiel reines *Z*-Brompropen (**82**) ein Produktgemisch (**83**) mit dem *E/Z* Verhältnis 1/3.

Bei Verwendung von *ortho*- oder *para*-Bromanisol wird unter Verwendung von 20 mol% TMEDA nur wenig Produkt gebildet. Im Reaktionsgemisch können gaschromatographisch der dehalogenierte Aromat, Biaryl sowie wenig Alkenylierungsprodukt gefunden werden. In Abfangreaktionen mit 4-Methoxybenzaldehyd konnte NMR-spektroskopisch gezeigt werden, dass unter den Reaktionsbedingungen größere Mengen (>80%) an aktiver Arylmagnesiumverbindung vorliegen. Für die geringen Ausbeuten an Styrol ist demnach der Folgeschritt der Kreuzkupplungsreaktion verantwortlich.

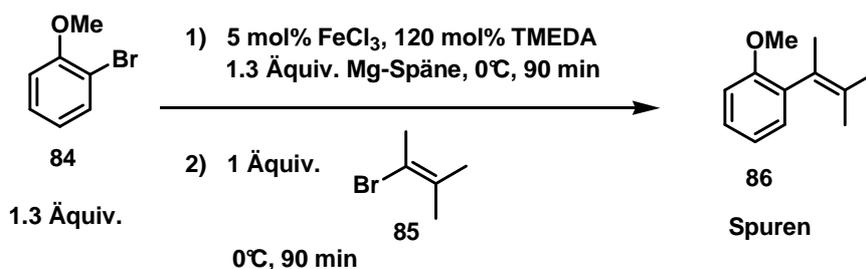
Die gebildete Arylmagnesiumverbindung reagiert aufgrund der höheren Elektronendichte am sp^2 -Kohlenstoffatom deutlich leichter in einer oxidativen Homokupplungsreaktion (*Kharasch*-Reaktion).^[22] Fluor- und Chlor-substituierte Arylbromide lassen sich mit guten Ausbeuten umsetzen.

Zur effektiven Kupplung von Bromanisolen mit Alkenyl-Elektrophilen muss die Menge an eingesetztem TMEDA erhöht werden. TMEDA koordiniert als zwei-zähliger Ligand stark an das Magnesium der Organomagnesiumverbindung und erhöht als elektronenreicher Ligand die Nukleophilie des Metallorganyls. Außerdem verhindert der stabile Magnesium-TMEDA-Komplex die Bildung von Aggregaten und führt dadurch zu hoch reaktiven monomeren Arylmagnesiumverbindungen.



Schema 108: Bildung von Magnesium-TMEDA Komplexen im *Schlenk*-Gleichgewicht.^[40]

Ortho-ständige Substituenten, wie *N,N*-Dimethylamino- und Methoxygruppen führen nur zur Bildung von Spuren an Kupplungsprodukt, während *ortho*-ständige Methylsubstituenten keine Reduzierung der Reaktivität bewirken. Dies kann zum einen durch das Auftreten sterischer Effekte erklärt werden, zum anderen auch durch eine Komplexierung der Eisenspezies, die eine reduktive Eliminierung des Produktes vom Katalysator verhindert.



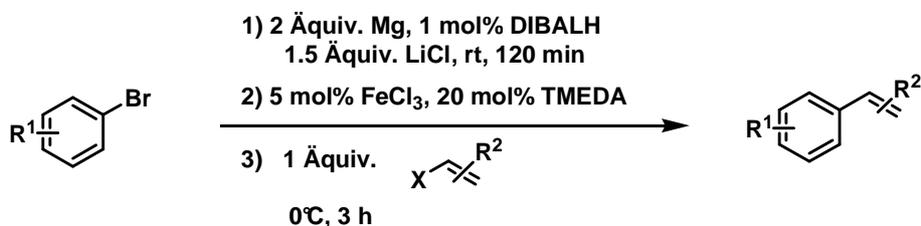
Schema 109: Direkte Eisen-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion mit *ortho*-Bromanisol.

3.2.2 Lithiumchlorid-vermittelte Alkenylierung

Da die Prozedur der Eisen-katalysierten Magnesierungs-Reaktion mit anschließender Kreuzkupplung nur wenig verträglich mit empfindlichen Funktionalitäten ist, wurde eine von *Knochel* et al. entwickelte Methode zur LiCl-vermittelten Bildung von Organomagnesiumverbindungen untersucht. In Anwesenheit von LiCl gelingt eine Magnesierungs-Reaktion von funktionalisierten Arylbromiden unter besonders milden Bedingungen. Zur zusätzlichen Aktivierung der eingesetzten Magnesiumspäne werden zu Reaktionsbeginn geringe Mengen an DiBALH zugegeben.^[73]

Gleichzeitig wird die Reaktivität der gebildeten Organomagnesiumverbindung durch Bildung des Dimetallreagenz $\text{RMgCl}\cdot\text{LiCl}$ deutlich gesteigert. Die gebildete Spezies zeichnet sich durch einen hohen Magnesiats-Charakter in Lösungsmittel mit Donorcharakter aus.^{[70],[101]}

Nach Zugabe des Alkenylelektrophils findet eine schnelle Eisen-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion statt. Am Arylbromid werden durch Verwendung dieser Methode auch empfindliche Funktionalitäten wie Nitril toleriert.



Schema 110: Lithiumchlorid-vermittelte Alkenylierung unter Eisenkatalyse.

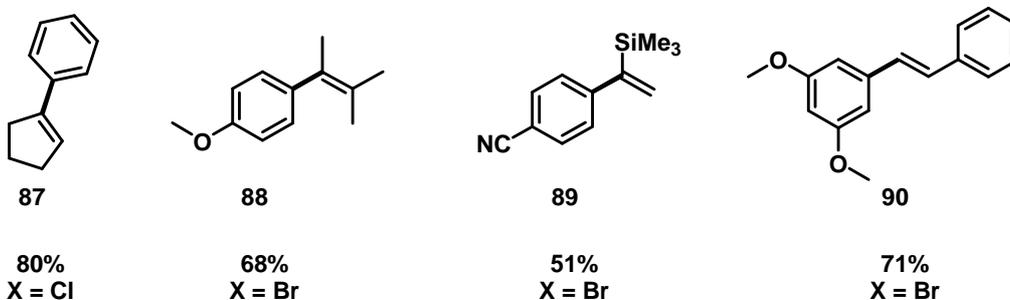
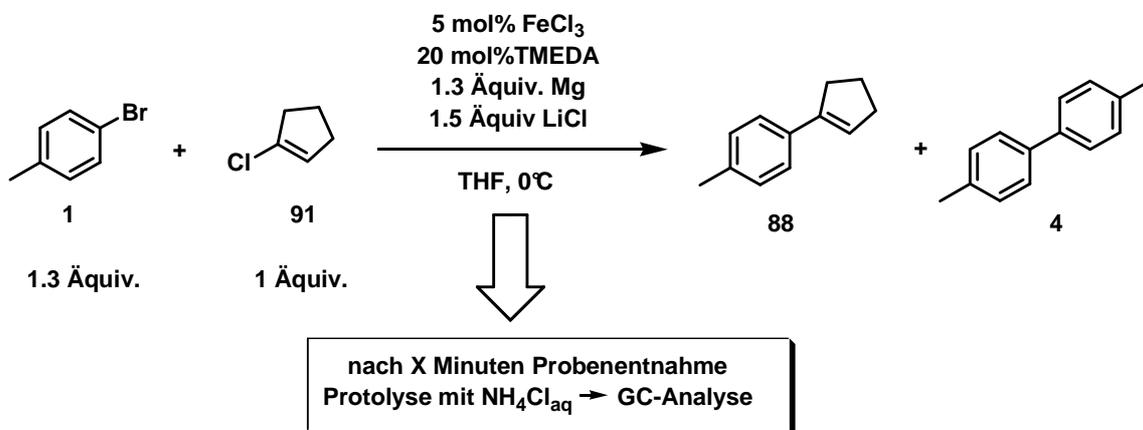


Abbildung 15: Synthetisierte Produkte über Lithiumchlorid-vermittelte Alkenylierung.

3.2.3 Direkte Eisen-katalysierte Kreuzkupplung mit Alkenylchloriden

Eine schrittweise Reaktion bei Verwendung von Alkenylchloriden ist aufgrund der hohen Chemoselektivität der Magnesierungs-Reaktion nicht erforderlich, sodass beide Kupplungspartner bereits zu Reaktionsbeginn zusammengegeben werden können. Der hoch selektiven Bildung der Arylmagnesiumverbindung folgt umgehend eine Eisen-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion mit dem Alkenylchlorid. Zur Untersuchung des Reaktionsprofils wurde die direkte Kreuzkupplungsreaktion zwischen 4-Bromtoluol (**1**) und Chlorcyclopenten (**91**) gewählt.



Schema 111: Direkte Eisen-katalysierte Kreuzkupplung mit Chlorcyclopenten.

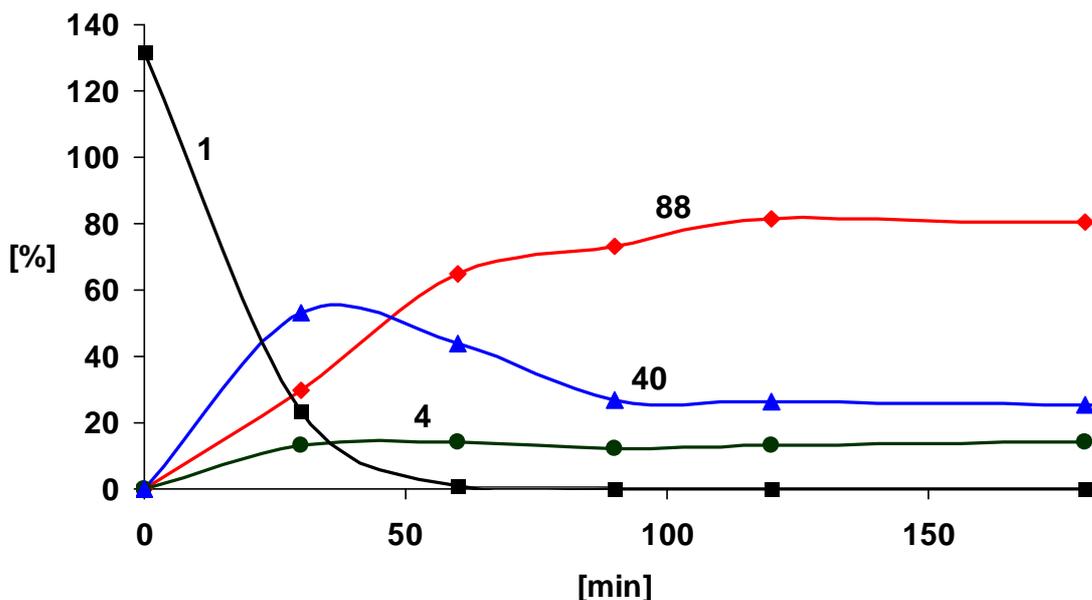
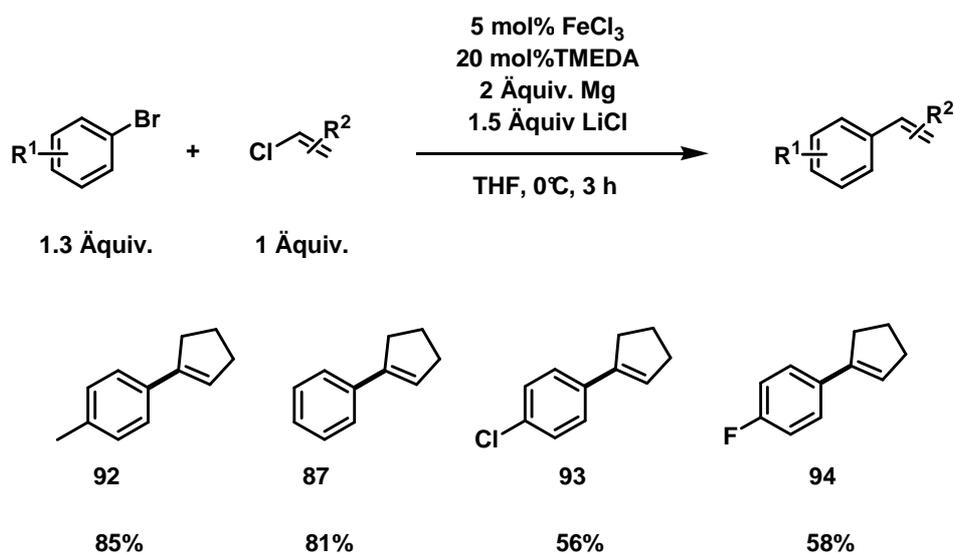


Abbildung 16: Reaktionsprofil der direkten Kreuzkupplungsreaktion mit Chlorcyclopenten.

Direkt nach Entnehmen erfolgte eine Protolyse der Reaktionsprobe. Daher entspricht die in Abbildung 16 dargestellte Menge an Toluol (**40**), der Summe aus hydrolysiertes Organomagnesiumverbindung und der Menge an intermediär gebildetem Toluol. Die untersuchte Modellreaktion (siehe Abbildung 15) weist ein Maximum der Toluolmenge nach etwa 30 Minuten Reaktionszeit auf. Dies entspricht dem Zeitpunkt mit der größten Konzentration an aktiver Organomagnesiumverbindung. Gleichzeitig kann eine kontinuierliche Produktbildung beobachtet werden, die nach 120 Minuten abgeschlossen ist. Die gebildeten 10% Bitolyl (**4**) sind vermutlich bei der Reduktion des Eisen(III)-salzes gebildet worden (siehe Kapitel 3.1.1.3).^[34]

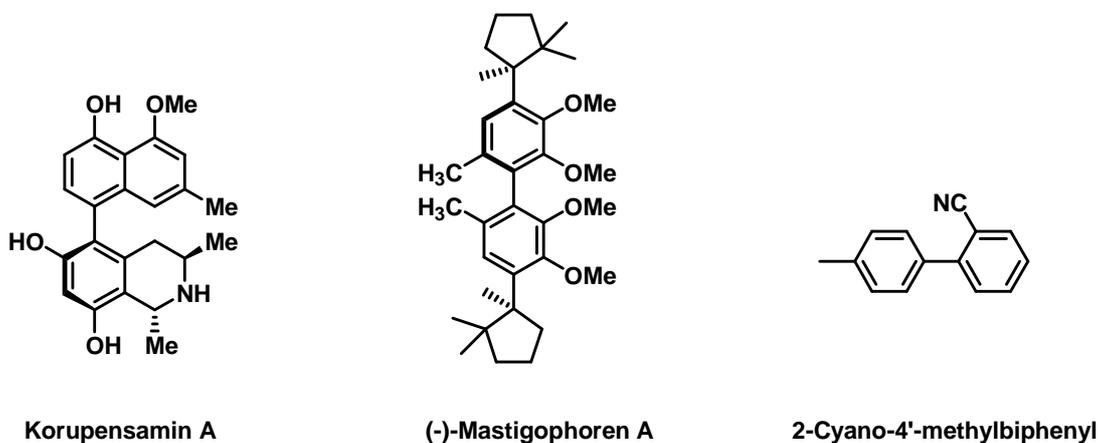
Unter Anwendung des Protokolls zur Lithiumchlorid-vermittelten Alkenylierung konnten verschiedene Arylbromide mit 1-Chlorcyclopenten (**91**) auf direktem Wege gekuppelt werden. Hierbei wurden beide Elektrophile zusammen zu Reaktionsbeginn zugegeben. Elektronenreiche Arylbromide führten hierbei zu besseren Ausbeuten als elektronenarme. Dies lässt sich mit der höheren Nukleophilie der intermediär gebildeten elektronenreichen Arylmagnesiumverbindungen erklären.



Schema 112: Lithiumchlorid-vermittelte direkte Alkenylierung mit Alkenylchloriden.

3.3 Oxidative Biaryl-Kupplungen

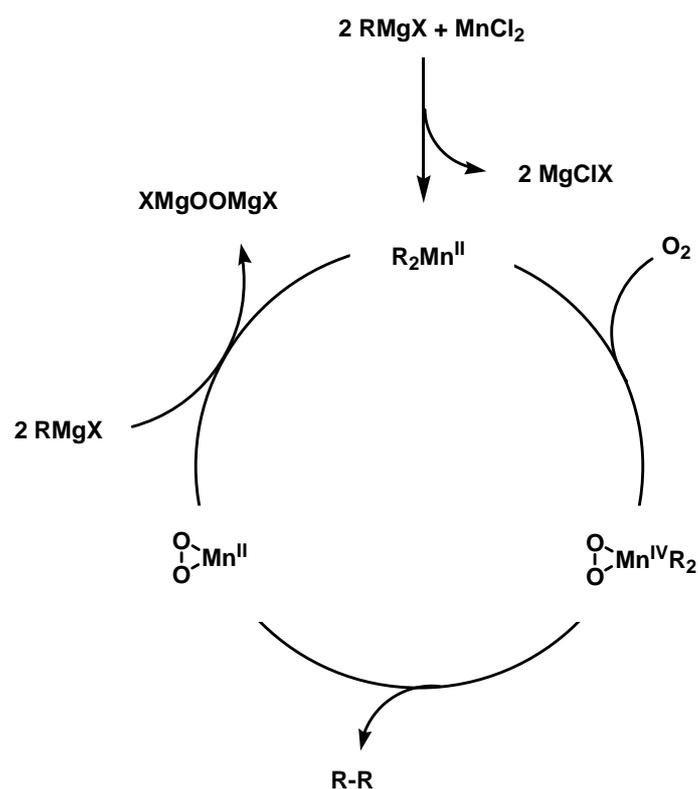
Biaryle stellen ein privilegiertes Strukturmotiv in vielen Naturstoffen, Pharmazeutika und Feinchemikalien dar.^{[3],[102]} Zur Synthese von unsymmetrischen Biarylen werden insbesondere Kreuzkupplungsreaktionen herangezogen.^{[2],[102]} Hierbei wird eine nukleophile Arylspezies mit einem elektrophilen Arylhalogenid unter Übergangsmetall-Katalyse gekuppelt. Als nukleophile Arylspezies finden überwiegend Arylboronsäuren,^[103] Arylstannane,^[104] Arylzinkverbindungen^[105] und Arylmagnesiumverbindungen^[106] Verwendung.



Schema 113: Biaryl-Strukturmotiv in Naturstoffen und Feinchemikalien.^{[107],[108],[3]}

Bei der Synthese von symmetrischen Biarylen (Homokupplungsprodukt) bedient man sich in der Regel oxidativer Kupplungsreaktionen, die z. B. unter Palladium-, Kobalt- oder Eisen-Katalyse ablaufen können. Hierbei werden Oxidationsmittel wie zum Beispiel 1,2-Dihalogenethan (I, Br, Cl) zugesetzt, um den Metallkomplex nach erfolgter Biarylkupplung zu reoxidieren.^{[22],[49],[109]}

Cahiez et al. veröffentlichten 2007 eine Arbeit über Mangan- und Eisen-katalysierte Homo-Kupplungsreaktionen unter Verwendung von Sauerstoff. Als Schlüsselschritt im Mechanismus wird die Bildung eines labilen Mangan^{IV}-Peroxo-Komplexes angesehen. Dieser reagiert schnell unter reduktiver Eliminierung des Biaryls zu einem Mangan^{II}-Peroxo-Komplex.^[110]

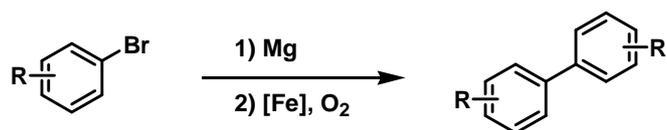


Schema 114: Postulierter Mechanismus der Mangan-katalysierten Biaryl-Kupplung.^[110]

Bisher wurde der Verwendung von Luftsauerstoff als Oxidationsmittel in Eisen-katalysierten Homo-Kupplungsreaktionen nur sehr wenig Beachtung geschenkt.^[111] Problematisch bei der Verwendung von Sauerstoff als Oxidationsmittel ist das Ablaufen einer direkten Oxidation der Organomagnesiumverbindung, die zur Bildung von unerwünschten Nebenprodukten führt (Phenole). Um dies zu vermeiden ist ein schneller katalytischer Kupplungsprozess erforderlich.^[110] Eine Eisen-katalysierte Homo-Kupplung von Arylmagnesiumverbindungen wurde erst kürzlich von Lei et al. veröffentlicht. Als Katalysator wurde ein *in situ* gebildeter Eisen-Bipyridin-Komplex verwendet.^[111]

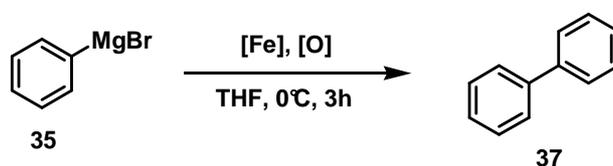
3.3.1 Eisen-katalysierte Homobiaryl-Kupplung

Zur Entwicklung einer direkten Eisen-katalysierten Biaryl-Kupplung von substituierten Arylbromiden wurde zur Optimierung des Kupplungsprozesses die Dimerisierung von Phenylmagnesiumbromid untersucht.



Schema 115: Direkte Eisen-katalysierte Biaryl Homo-Kupplung.

Unter Verwendung von synthetischer Luft als Oxidationsmittel und katalytischer Mengen an Eisen(III)-acetylacetonat gelang die oxidative Homokupplung von Phenylmagnesiumbromid mit guten Ausbeuten (siehe Tabelle 19). Die synthetische Luft wurde in die Reaktionsmischung eingeleitet (etwa 50 mL pro min) und das Ende der Reaktion anhand einer Farbänderung (von dunkel braun nach hell gelb) erkannt.



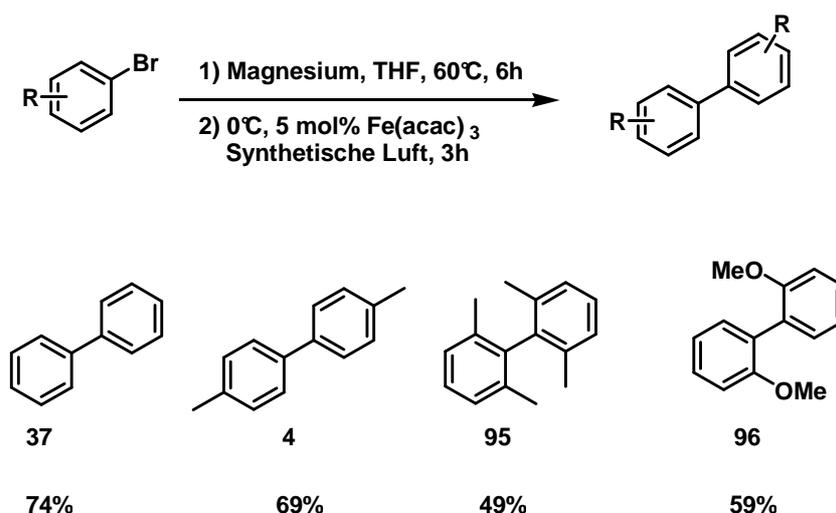
Schema 116: Eisen-katalysierte Biaryl-Homo-Kupplung von Phenylmagnesiumbromid.

Tabelle 18: Eisen-katalysierte Homobiaryl-Kupplung.

Lösungsmittel	[Fe]	mol%	Ph ₂ (37) [%]
	FeCl ₃		61
	FeCl ₃ · 4 TMEDA		66
	FeCl ₂		31
THF	Fe(acac) ₃	5	67
	Fe(III)-benzoylacetat		51
	Fe(II)(PC)		43
	-		9

		0.1	11
		1	26
THF	Fe(acac) ₃	2.5	38
		5	67
		7.5	70
		10	65
2-Me-THF			52
Et ₂ O	Fe(acac) ₃	5	34
MTBE			10

Nachfolgend wurde eine Eintopfreaktion ausgehend von Arylbromiden entwickelt. Nach der Umsetzung des Arylbromids zur Arylmagnesiumverbindung wird die Mischung im Eisbad gekühlt und nach Zugabe katalytischer Mengen an Eisen(III)-acetylacetonat synthetische Luft eingeleitet. Nach drei Stunden Reaktionszeit konnten selbst *ortho*-substituierte Arylbromide mit moderaten Ausbeuten gekuppelt werden. Als Nebenreaktion bei *ortho*-substituierten Systemen wurde die Bildung von Phenolen beobachtet, die vermutlich über eine Oxidation der Organomagnesiumverbindung verläuft. Diese Nebenreaktion konnte auch von Cahiez et al. beobachtet werden.^[110]

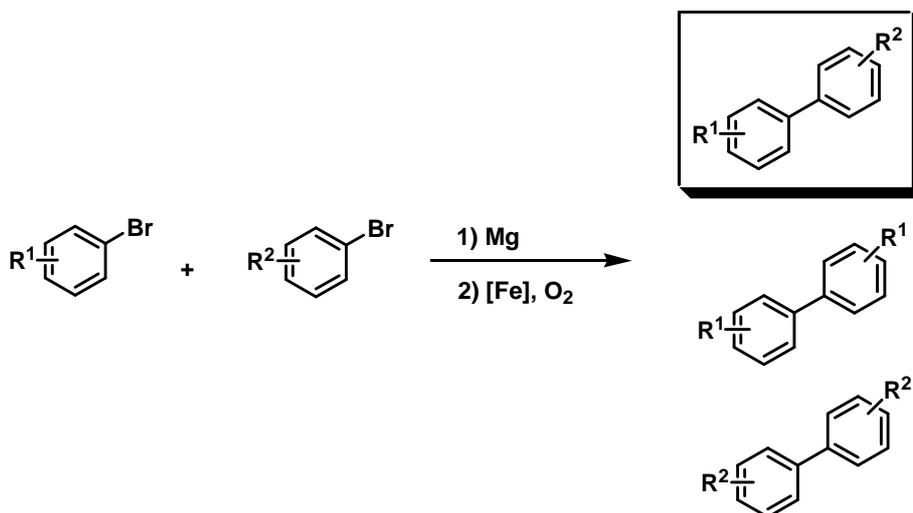


Schema 117: Synthetisierte Homobiaryl-Produkte.

3.3.2 Gekreuzte Biarylsynthese

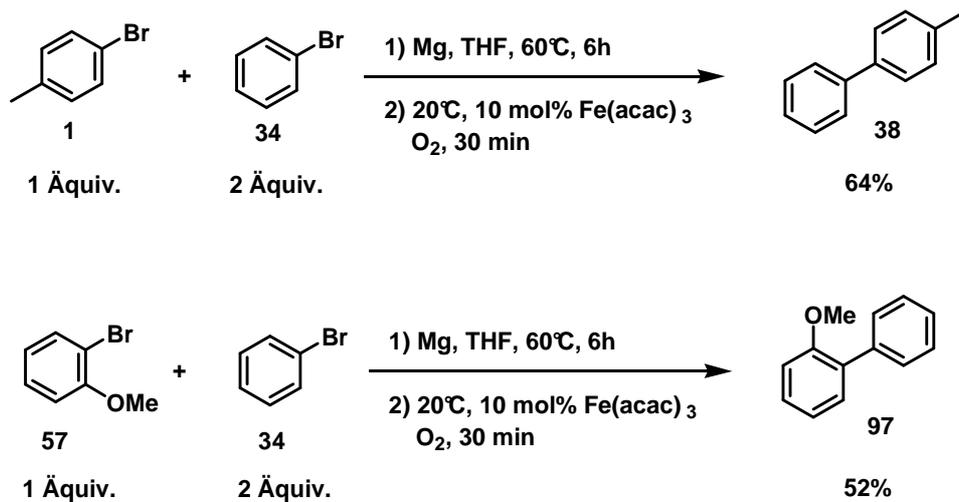
Unter Verwendung zweier unterschiedlicher Arylbromide können auf oxidativem Wege auch Heterokupplungsprodukte gebildet werden. Durch elektronische und sterische Effekte sollte eine Selektivität zugunsten der Bildung des Heterokupplungsproduktes realisierbar sein.

In einer Eintopfreaktion werden beide Arylbromide zunächst in die Organomagnesiumverbindungen überführt. Anschließend findet eine oxidative Eisen-katalysierte Kupplungsreaktion statt, bei der grundsätzlich drei verschiedene Kupplungsprodukte entstehen können (Zwei Homo-Kupplungsprodukte und ein Hetero-Kupplungsprodukt, siehe Schema 119).



Schema 118: Gekreuzte Eisen-katalysierte Biarylkupplung.

Es konnte jedoch selbst bei elektronisch unterschiedlichen Arylbromiden nur eine nahezu statistische Verteilung der Produkte beobachtet werden. Bei Einsatz einer Komponente im Überschuss konnten moderate Ausbeuten an Kreuzkupplungsprodukt erhalten werden. Die Notwendigkeit eines großen Überschusses limitiert diese Biarylkupplungen vor allem für den Einsatz von preisgünstigen Arylbromiden.

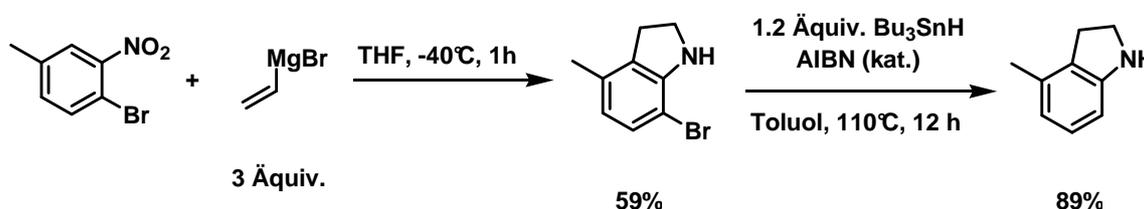


Schema 119: Gekreuzte Biarylkupplung mit Überschusskomponente.

3.4 Eisen-katalysierte Hydrodehalogenierung von Arylbromiden

Die reduktive Dehalogenierung von organischen Verbindungen stellt eine wichtige Methode zur Entfernung von Schadstoffen aus Abfällen und Böden dar. Hierbei werden persistente Brom- oder Chloraromaten dehalogeniert und in ungiftige und abbaubare Verbindungen überführt.^[112]

Chemoselektive Defunktionalisierungen stellen auch synthetisch wichtige Methoden dar. So kann zum Beispiel in einer *Bartoli-Indol*-Synthese ein Bromatom als Schutzgruppe zur selektiven Cyclisierung dienen und anschließend unter Verwendung von Tributylzinnhydrid entfernt werden.^[113]

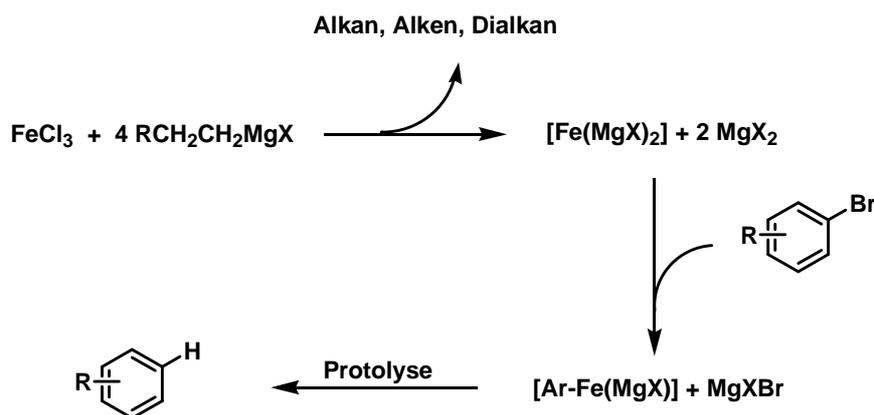


Schema 120: *Bartoli-Indol*-Synthese mit anschließender Debromierung.^[113]

In den vergangenen Jahren wurden neben klassischen Dehalogenierungsreaktionen mit Tributylzinnhydrid oder Samariumdiodid^[114] verschiedene weitere Methoden zur Dehalogenierung entwickelt. *Baba* et al. veröffentlichten 2004 eine effiziente InCl_3 -katalysierte Hydrodehalogenierung unter Verwendung von Et_3SiH als Reduktionsmittel.^[115] Weiterhin kann eine *Raney-Nickel*-katalysierte Hydrierung zur Dehalogenierung von Halogenaromaten eingesetzt werden.^[116]

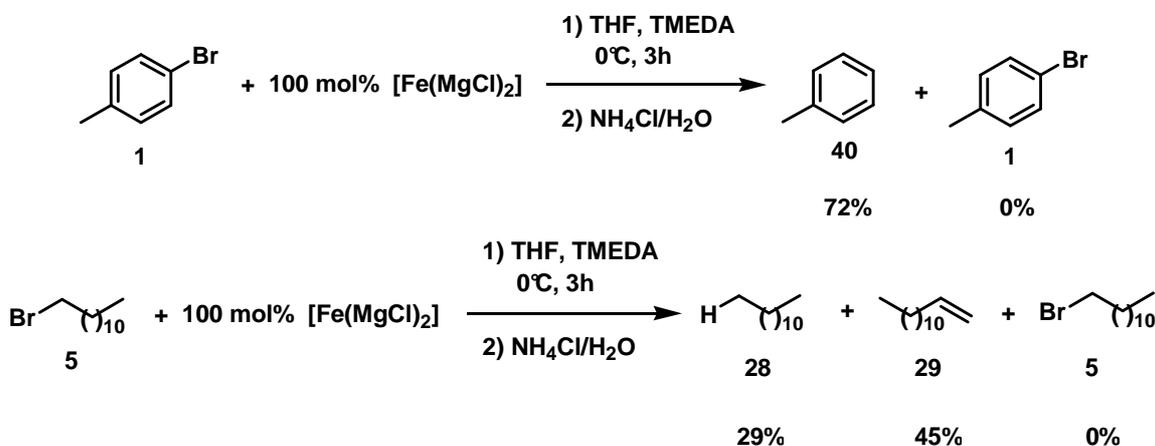
Unter Eisen-Katalyse ist eine Methode zur Hydrodechlorierung von Arylchloriden literaturbekannt. Diese ist aber ausschließlich auf elektronenreiche Arylchloride beschränkt und nicht mit Ester- oder Nitril-Funktionalitäten kompatibel.^[117]

Bei der Umsetzung von Eisen(III)-chlorid mit vier Äquivalenten Ethylmagnesiumchlorid und TMEDA entsteht eine niedervalente Eisenspezies der formalen Zusammensetzung $[\text{Fe}(\text{MgCl})_2]$, die unter oxidativer Addition mit Arylbromiden reagiert.^{[29],[46]} Protolyse der gebildeten Aryl-Eisenspezies führt zur Bildung des dehalogenierten Aromats (siehe Schema 121).



Schema 121: Postulierter Mechanismus der Eisen-vermittelten Debromierung.

In Studien an zwei Modellsystemen (siehe Schema 122) gelang unter Verwendung stöchiometrischer Mengen an Eisen(III)-chlorid eine vollständige Umsetzung von 4-Bromtoluol als auch 1-Bromdodecan. Während das Arylbromid selektiv dehalogeniert werden konnte, unterlag das Alkylbromid größtenteils einer Eliminierung unter Bildung von 1-Dodecen.

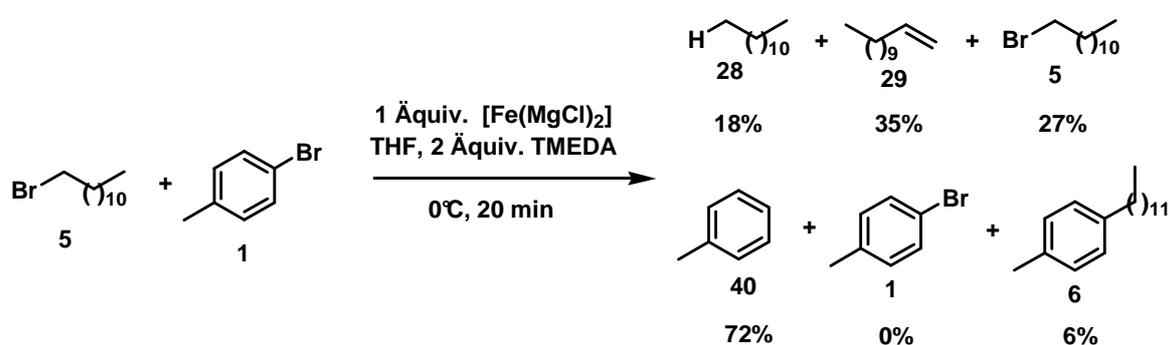


Schema 122: Umsetzung von 1-Bromdodecan und 4-Bromtoluol mit $[\text{Fe}(\text{MgCl})_2]$.

Ein äquimolares Gemisch aus 1-Bromdodecan und 4-Bromtoluol reagiert mit einem Äquivalent der niedervalenten Eisenspezies unter vollständigem Umsatz des Arylbromids nach etwa drei Minuten. 1-Bromdodecan wird deutlich langsamer zu 1-Dodecan und 1-Dodecen umgesetzt (siehe Schema 123).

Obleich die Bindungsdissoziationsenergie für die C(sp³)-Br-Bindung (68 kcal/mol für Et-Br bei 298 K) geringer als für die C(sp²)-Br-Bindung (80 kcal/mol für Ph-Br und 298 K) ist, wird durch eine energetisch sehr günstige π -d*-Wechselwirkung die oxidative Addition des Arylbromids bevorzugt.^{[75],[76]}

Das Fehlen einer π -d*-Stabilisierung im Alkyl-Eisen-Komplex führt zum Ablaufen einer β -Hydridelimierung unter Bildung von Alken.^[77] In getrennten Umsetzungsexperimenten von 4-Bromtoluol (**1**) und 1-Bromdodecan (**5**) mit reduziertem Eisenkomplex wurden ähnliche Umsatzgeschwindigkeiten ermittelt.



Schema 123: Umsetzung von 1-Bromdodecan und 4-Bromtoluol mit [Fe(MgCl)₂].

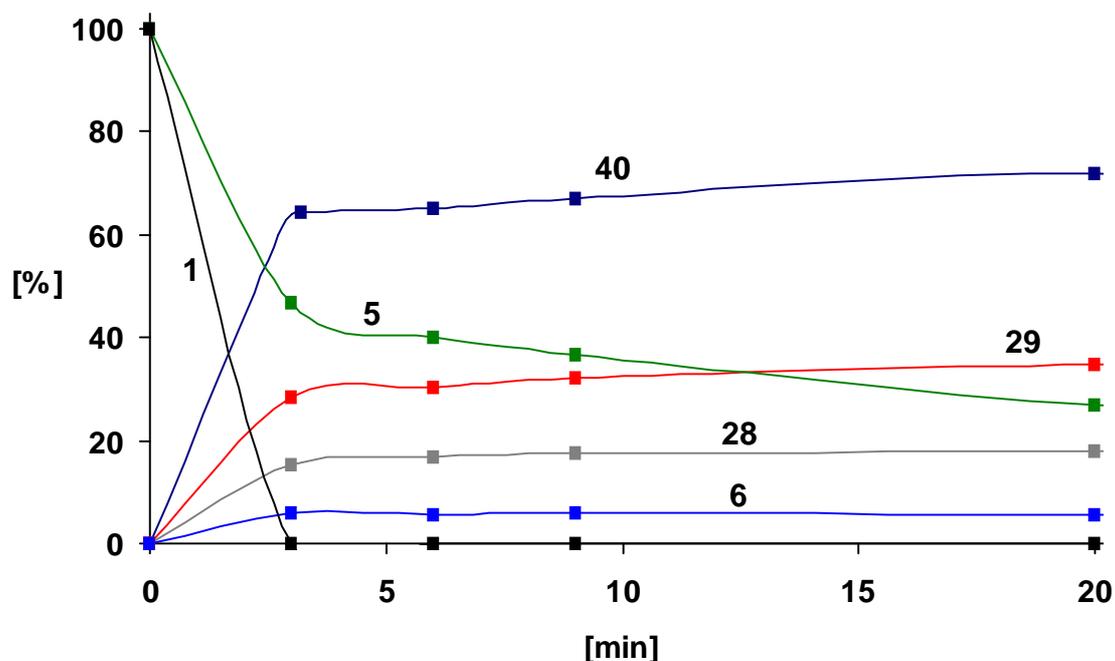
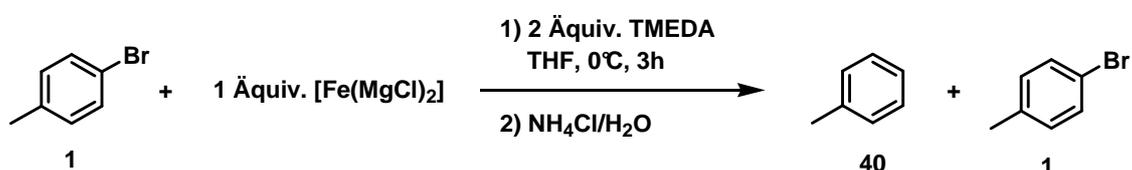


Abbildung 17: Umsetzungsexperimenten von 4-Bromtoluol und 1-Bromdodecan mit [Fe(MgCl)₂].

Der niedervalente Eisenkomplex $[\text{Fe}(\text{MgCl})_2]$ ist in der Lage, bereits nach wenigen Minuten vollständig in die C-Br-Bindung zu insertieren. Eine wässrige Aufarbeitung führt anschließend zur Bildung der hydrodehalogenierten Verbindung. 4-Bromtoluol (**1**) kann unter den untersuchten Bedingungen bereits nach 4 Minuten vollständig unter Bildung von Toluol (**40**) umgesetzt werden. Längere Reaktionszeiten führen zu einer geringen Abnahme der gebildeten Menge an Toluol (**40**) aufgrund einer langsam ablaufenden Bitolyl-Bildung (siehe Abbildung 18). Diese kann als Agglomerisierung der arylierten Eisenspezies interpretiert werden.



Schema 124: Umsetzung von 4-Bromtoluol mit $[\text{Fe}(\text{MgCl})_2]$.

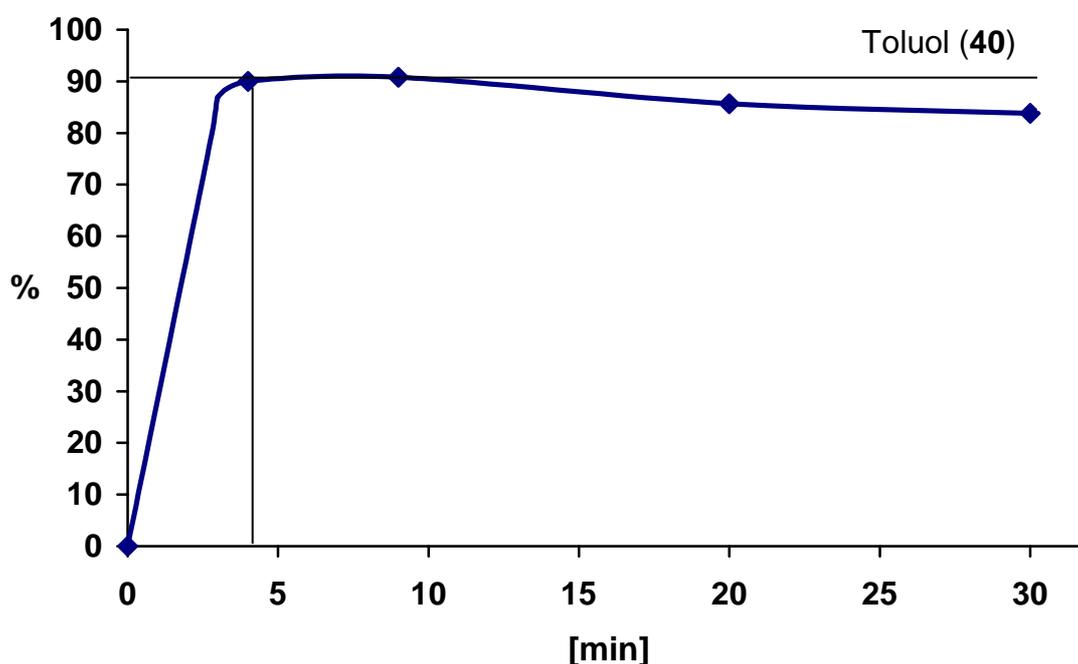
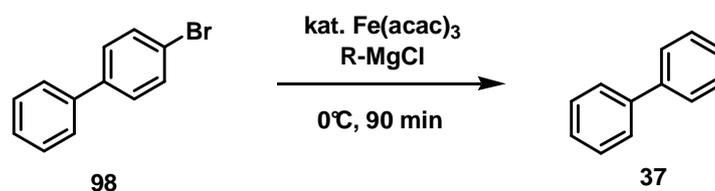


Abbildung 18: Geschwindigkeit der Umsetzung von 4-Bromtoluol mit $[\text{Fe}(\text{MgCl})_2]$.

Zur Entwicklung einer Eisen-katalysierten Hydrodehalogenierungsreaktion wurde als Modellsystem 4-Brombiphenyl (**98**) untersucht. Unter Verwendung von 1.2 Äquivalenten Ethylmagnesiumchlorid als Reduktionsmittel und 1 mol%

Eisen(III)-acetylacetonat konnte 67% an Biphenyl (**37**) erhalten werden. Interessanterweise wurden durch Einsatz größerer Mengen an $\text{Fe}(\text{acac})_3$ etwas geringere Mengen an hydrodehalogeniertem Aromaten erhalten. Dies lässt sich mit der anfangs notwendigen Reduktion des eingesetzten Eisensalzes erklären (siehe Kapitel 3.1.1.3). Als besonders gut geeignetes Reduktionsmittel erwies sich *tert*-Butylmagnesiumchlorid. Im Vergleich zu Ethylmagnesiumchlorid verlief die Reaktion ausschließlich unter Bildung von Biphenyl (**37**), während die primäre Alkylmagnesiumverbindung teilweise als Kupplungspartner fungiert und geringe Mengen an 4-Ethylbiphenyl (<10 %) bildet. Letzteres kann eine Isolierung des gewünschten Produktes deutlich erschweren, so dass der Einsatz der tertiären Organomagnesiumverbindung vorzuziehen ist.



Schema 125: Eisen-katalysierte Hydrodehalogenierung von 4-Brombiphenyl.

Tabelle 19: Eisen-katalysierte Hydrodehalogenierung von 4-Brombiphenyl.

$\text{Fe}(\text{acac})_3$ [mol%]	Lösungsmittel	RMgCl	37 [%]
10			51
5			62
1	THF	1.2 Äquiv EtMgCl	67
0.1			38
0			0
	THF		62
5	2-Me-THF	1.2 Äquiv EtMgCl	40
	Et_2O		46
1	THF	1.5 Äquiv EtMgCl	83
		1.5 Äquiv <i>t</i> -BuMgCl	84

Mechanistisch lässt sich die Eisen-katalysierte Hydrodehalogenierungsreaktion folgendermaßen erklären: Die intermediär gebildete niedervalente Eisenspezies der formalen Zusammensetzung $[\text{Fe}(\text{MgX})_2]$ insertiert oxidativ in die Aryl-X-Bindung. Anschließend findet eine Transmetallierung unter Bildung einer alkylierten Eisenspezies statt. Diese ist thermodynamisch höchst labil und reagiert schnell unter β -Hydrideliminierung zum Isobuten und zum dehalogenierten Aromaten.

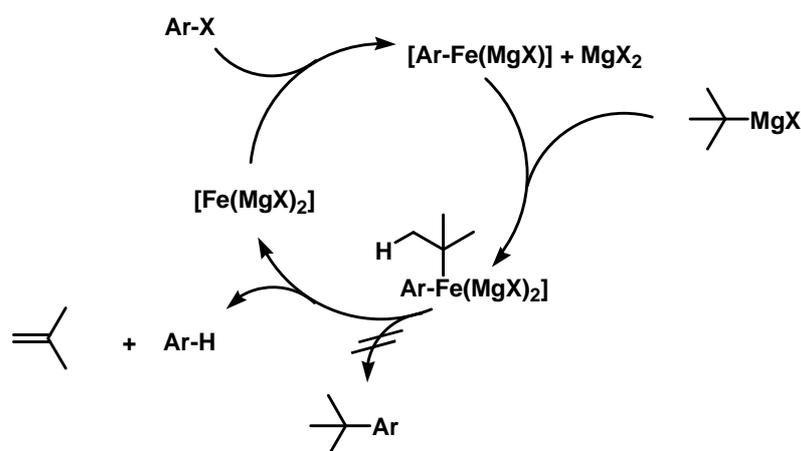
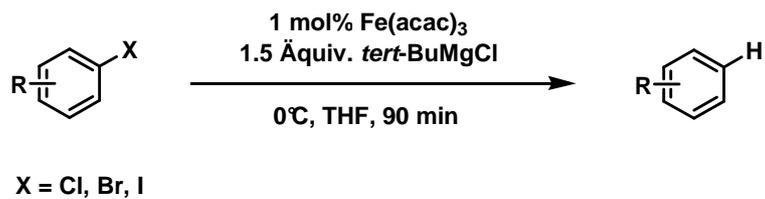


Abbildung 19: Postulierter Mechanismus der Eisen-katalysierten Hydrodehalogenierung.

Die milden Bedingungen der Hydrodehalogenierungsreaktion erlauben die Reduktion verschiedener Brom- und Iodaromaten unter Verwendung von 1 mol% Eisen(III)-acetylacetonat. Hierbei wurden unter anderem Chlor-, Nitril- und Ester-Funktionalitäten toleriert. Grundsätzlich zeigen elektronenarme Arylhalogenide eine höhere Reaktivität als elektronenreiche Systeme. Eine Dehalogenierung von Chloraromaten konnte unter den getesteten Bedingungen nicht mit zufriedenstellenden Ausbeuten realisiert werden. Insgesamt können anhand der Ausbeuten direkt Rückschlüsse auf die ablaufende oxidative Addition gefolgert werden.

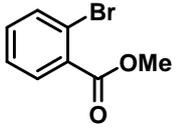
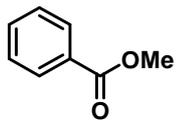
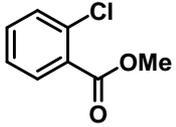
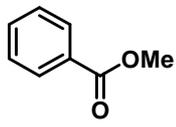
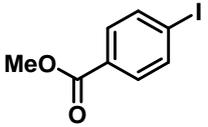
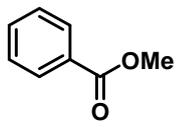
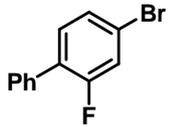
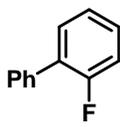
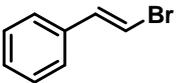
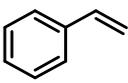
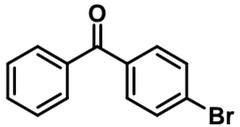
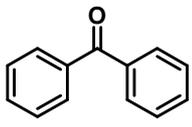
Bemerkenswert ist die relativ lange „Lebensdauer“ der reduzierten Eisenspezies, die selbst nach 60 Minuten Reaktionszeit weiterhin katalytische Aktivitäten aufweist. Im Vergleich zur anfangs vorgestellten Eisen-vermittelten Hydrodehalogenierung sind deutlich längere Reaktionszeiten erforderlich (90 min).



Schema 126: Eisen-katalysierte Hydrodehalogenierung von Aromaten.

Tabelle 20: Eisen-katalysierte Dehalogenierung von Aromaten.

Eintrag	Arylbromid	Produkt	Ausbeute [%] ^[a]
1	 99	 100	89
2	 101	 102	95
3	 103	 100	95
4	 98	 37	84
5	 104	 105	73
6	 106	 107	59
7	 108	 109	62

8	 110	 111	57 ^c
9	 112	 111	10 ^{b,c}
10	 113	 111	78 ^c
11	 114	 115	83
12	 116	 79	11
13	 117	 118	0

[a] Ausbeuten ermittelt über GC-FID.
 [c] Verwendung von 2.5 mol% Fe(acac)₃.

[b] Reaktionsablauf bei Raumtemperatur.

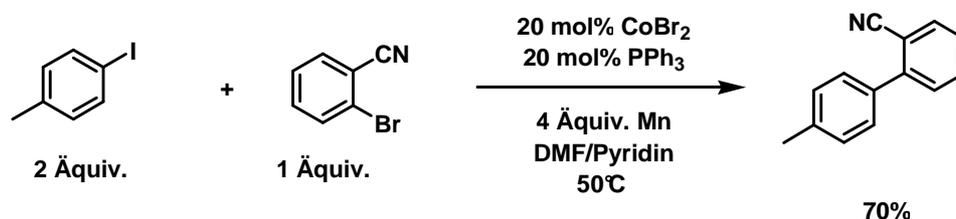
4 Kobalt-katalysierte Kreuzkupplung

4.1 Kupplung von Alkylbromiden mit Arylbromiden

In den letzten Jahren konnten verschiedene Kobalt-katalysierte Kreuzkupplungsprotokolle entwickelt werden, die durch ihre Toleranz hinsichtlich empfindlicher Funktionalitäten eine interessante Alternative zu Nickel- und Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen darstellen.^{[52],[55]}

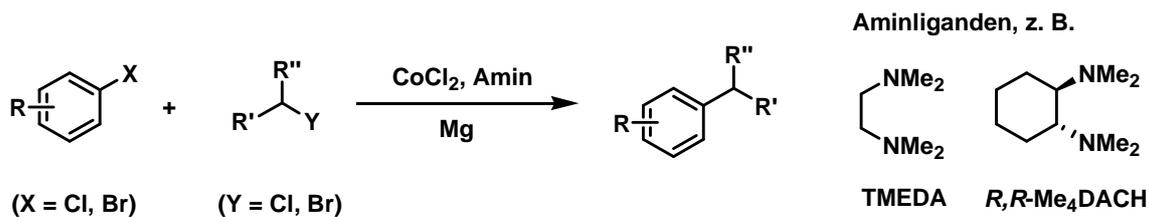
Hierbei erstreckt sich das Substratspektrum über verschiedene Organohalogenide (Alkyl, Alkenyl, Aryl, Allyl), die mit Mangan-, Zink- und Magnesiumorganen zu den entsprechenden Kupplungsprodukten umgesetzt werden können. Weiterhin konnten Protokolle zur direkten elektrochemischen Kreuzkupplungsreaktion zwischen zwei Elektrophilen entwickelt werden.^{[56],[57]}

Gosmini et al. berichteten 2008 von der ersten direkten Kobalt-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion zwischen zwei elektronisch unterschiedlichen Arylelektrophilen unter Verwendung von metallischem Mangan.^[53]



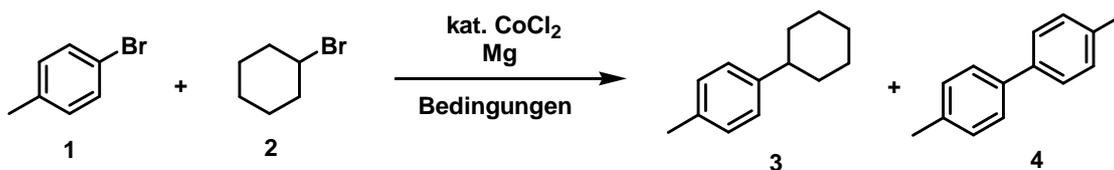
Schema 127: Kobalt-katalysierte Aryl-Aryl Kreuzkupplung nach *Gosmini* et al.^[53]

Zur Entwicklung einer direkten Kobalt-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion zwischen Alkylbromiden und Arylbromiden wurde als Modellsystem die Reaktion zwischen 4-Tolylbromid und Cyclohexylbromid gewählt. Erste Experimente bestätigten die prinzipielle Durchführbarkeit derartiger direkter Kreuzkupplungsreaktionen mit guten Selektivitäten.



Schema 128: Direkte Kobalt-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion.

Nach Durchführung verschiedener Optimierungsexperimente zeigte sich, dass insbesondere die Wahl des Liganden einen großen Einfluss auf den Ablauf der Reaktion besitzt. *R,R*-Me₄DACH- und TMEDA-Komplexe zeigten den größten Einfluss auf die Selektivität. Anstelle von *R,R*-Me₄DACH konnte auch *S,S*-Me₄DACH bei gleicher Selektivität eingesetzt werden. Die intermediäre Bildung von kleinen Mengen an Organomagnesiumverbindung und die umgehende Weiterreaktion in einer Kobalt-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion verläuft mit hoher Selektivität zum gewünschten Produkt.



Schema 129: Modellreaktion zur direkten Kobalt-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion.

Tabelle 21: Optimierungen zur direkten Kobalt-katalysierten Kupplungsreaktion.

T[°C]	Mg	Ligand [mol %]	CoCl_2 [mol%]	1 / 2	3 [%]
		ohne			6
		$\text{Me}_4\text{DACH}^{\text{a}}$ [6]			57
		TMEDA ^b [6]			8
0	Späne	DABCO ^c [6]	5	1/1	22
		TEA ^d [11]			3
		Pyridin [11]			40
		Phenanthrolin [6]			2
-10					0
0					67
10	Späne	$\text{Me}_4\text{-DACH}$ [11]	5	1/1	56
20					57
40					41
			1		0
0	Späne	$\text{Me}_4\text{-DACH}$ [11]	2.5	1/1	62
			5		67
			10		55
				1/1.5	45
				1/1.2	64
0	Späne	Me_4DACH [11]	5	1/1	67
				1.2/1	70
				1.5/1	58
0	Späne Pulver	$\text{Me}_4\text{-DACH}$ [11]	5	1/1	67 54

[a] (*R,R*)-*N,N,N',N'*-Tetramethyl-1,2-diaminocyclohexan. [b] *N,N,N',N'*-Tetramethyl-ethylendiamin. [c] 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan. [d] Triethylamin.

Bei Verwendung von Phenanthrolin als Ligand konnte eine selektive Bildung des Biaryls **4** beobachtet werden. Ohne Einsatz eines Liganden wurden nur geringe Mengen an Kupplungsprodukt **3** als auch Bitolyl (**4**) gebildet. Unter Verwendung eines Systems aus 5 mol% Kobaltchlorid und 11 mol% *R,R*-Me₄DACH (Co/Amin = 1/2) konnte eine Ausbeute von 67% erhalten werden.

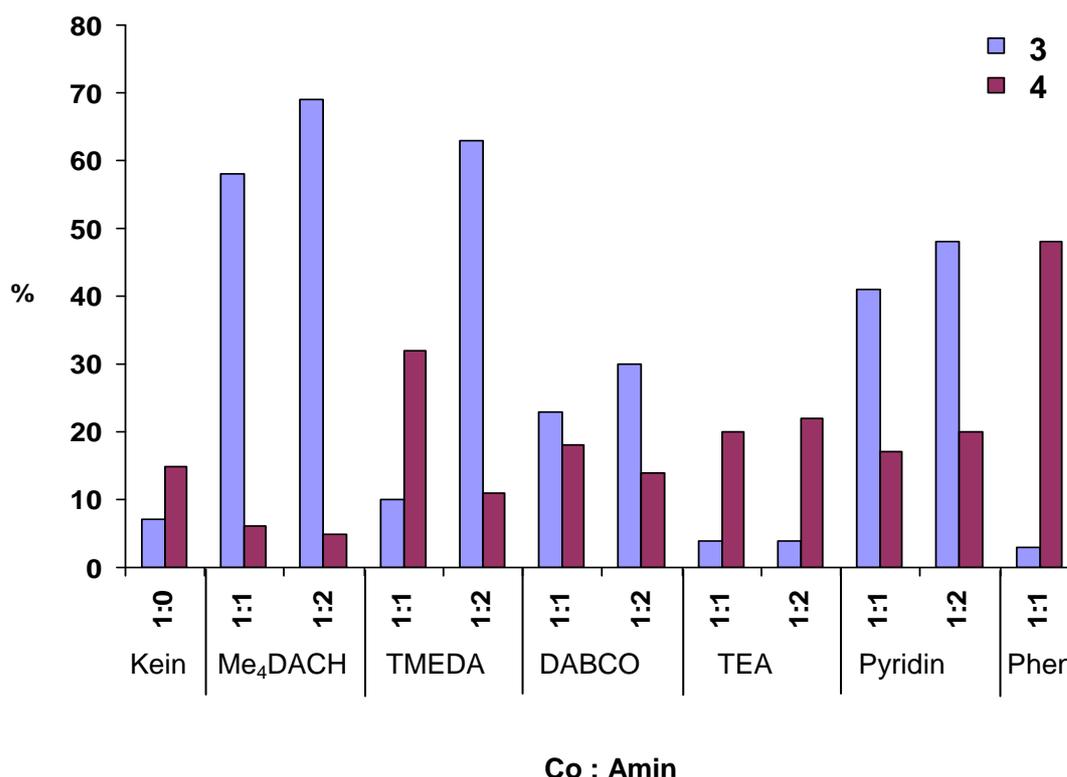
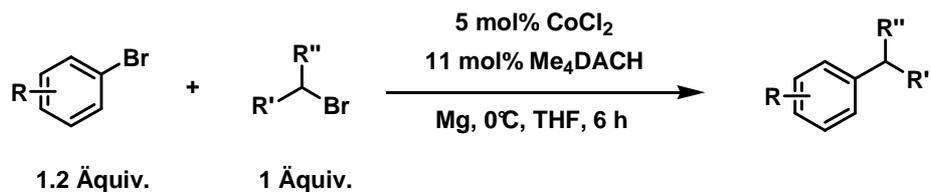


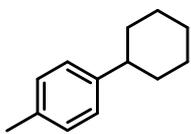
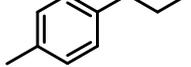
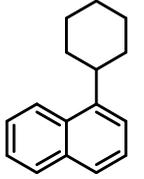
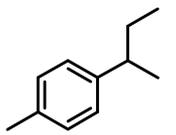
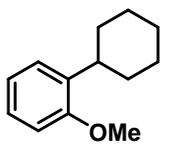
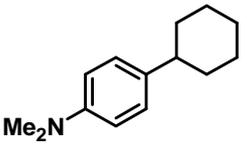
Abbildung 20: Amin-Screening zur direkten Kobalt-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion.

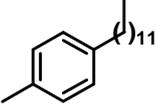
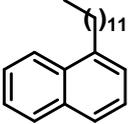
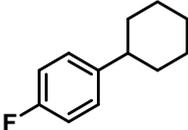
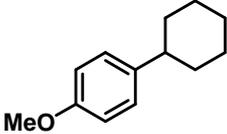
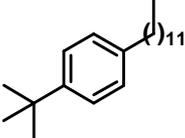
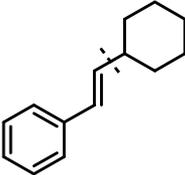
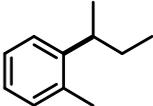
Mit dem optimierten Protokoll wurden verschiedene Arylbromide mit Alkylbromiden unter direkten Kreuzkupplungs-Bedingungen gekuppelt (siehe Tabelle 22). Hierbei konnten sowohl elektronenreiche als auch elektronenarme Arylbromide mit guten Ausbeuten gekuppelt werden. Sekundäre Alkylbromide und langkettige primäre Alkylbromide eigneten sich ebenfalls gut als Kupplungspartner. Eine Kupplungsreaktion zwischen β -Bromstyrol und Bromcyclohexan gelang mit moderaten Ausbeuten.



Schema 130: Allgemeine Vorschrift zur direkten Kobalt-katalysierten Kreuzkupplung.

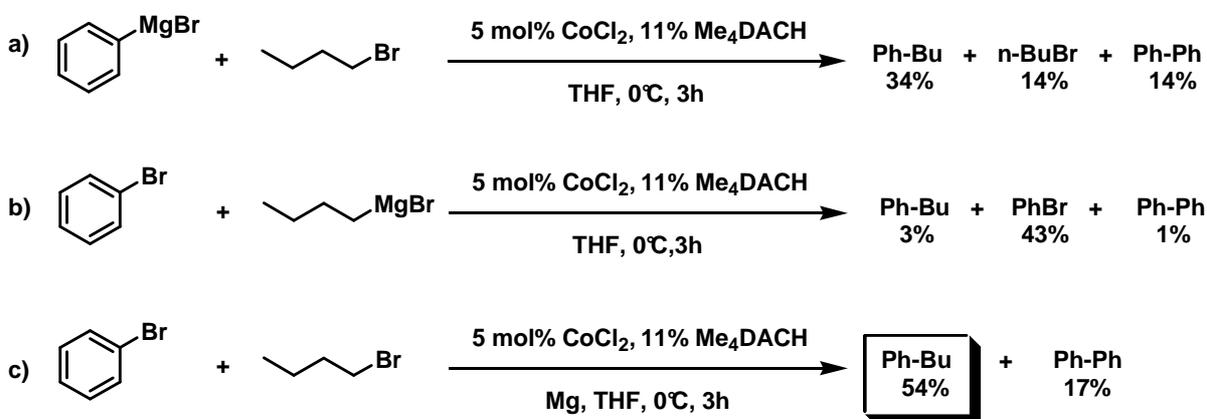
Tabelle 22: Synthetisierte Kreuzkupplungsprodukte.

Aryl/Alkenyl-X	Alkyl-Y	Produkt	Ausbeute [%]
Br	Br		66
Cl	Br		42
Br	Cl	3	8
Br	Br		85
		10	
Br	Br		73
		12	
Br	Br		72
		14	
Br	Br		68
		24	

Br	Br	 119	59
Br	Br	 6	76
Br	Br	 9	68
Br	Br	 22	62
Br	Br	 13	56
Br	Br	 7	53
Br	Br	 19	39
Br	Br	 120	52

4.2 Mechanistische Betrachtung der direkten Kobalt-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion

Unter den Bedingungen der direkten Kobalt-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion ist sowohl die Bildung der Arylmagnesiumverbindungen als auch der Alkylmagnesiumverbindungen wahrscheinlich. In Experimenten mit präformierten Organomagnesiumverbindungen (Phenylmagnesiumbromid und Butylmagnesiumbromid) führte jedoch nur eine der möglichen Kombinationen zur Bildung größerer Mengen des Kreuzkupplungsproduktes.



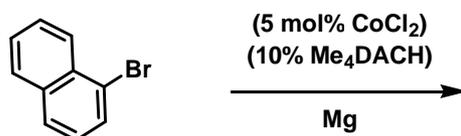
Schema 131: Untersuchung der Elementarreaktionen.

Nur die Reaktion zwischen präformierten Phenylmagnesiumbromid und Alkylbromid führt zur Bildung des gewünschten Kreuzkupplungsproduktes. Bei der inversen Polung, der Reaktion zwischen Butylmagnesiumbromid und Brombenzol, entstehen hingegen nur geringe Mengen an Kupplungsprodukt, wobei der gesamte Reaktionsumsatz (bezogen auf Brombenzol) bei 57% liegt. Auch durch deutlich längere Reaktionszeiten (6h, 12h) werden keine höheren Ausbeuten des Kupplungsproduktes erzielt, so dass eine Metathese-Reaktion der primären Alkylmagnesiumverbindung mit Arylbromid keinen größeren Einfluss auf die Selektivität besitzt.

Insgesamt ist die erhaltene Ausbeute in Reaktion a mit 34% recht gering und die Menge an Biphenyl recht hoch. Dies liegt vermutlich an der schnellen Zugabe von Phenylmagnesiumbromid zu dem Alkylbromid. Eine verlangsamte „Zugabe“ der Arylmagnesiumverbindung, wie sie unter den Bedingungen der Eintopfreaktion

stattfindet, führt zu einer Ausbeute von 54%. Da nur eine der möglichen Elementarreaktionen zum Kupplungsprodukt führt, sollte durch eine beschleunigte Bildung der Arylmagnesiumverbindung die Ausbeute an Kreuzkupplungsprodukt gesteigert werden können. Dies kann zum einen durch einen Überschuss an Arylbromid erfolgen als auch durch Verwendung von reaktionsträgen sekundären oder langkettigen Alkylbromiden.

Im Gegensatz zur direkten Eisen-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion ist das Kobaltsalz nicht in der Lage, die Magnesierungs-Reaktion aus den Organobromiden zu beschleunigen. Getrennte Experimente zur Magnesierung in Anwesenheit und Abwesenheit katalytischer Mengen an $\text{CoCl}_2/\text{Me}_4\text{DACH}$ führten zu vergleichbaren Umsatzgeschwindigkeiten von 1-Bromnaphthalin.



Schema 132: Magnesierungsreaktion von 1-Bromnaphthalin.

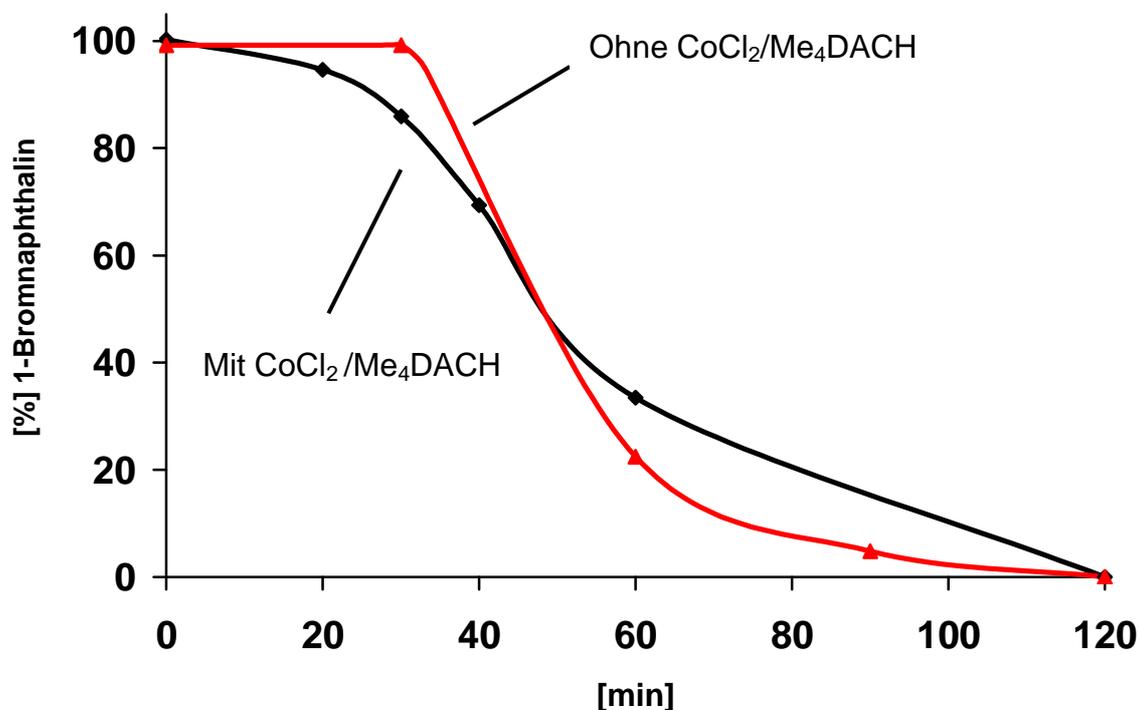
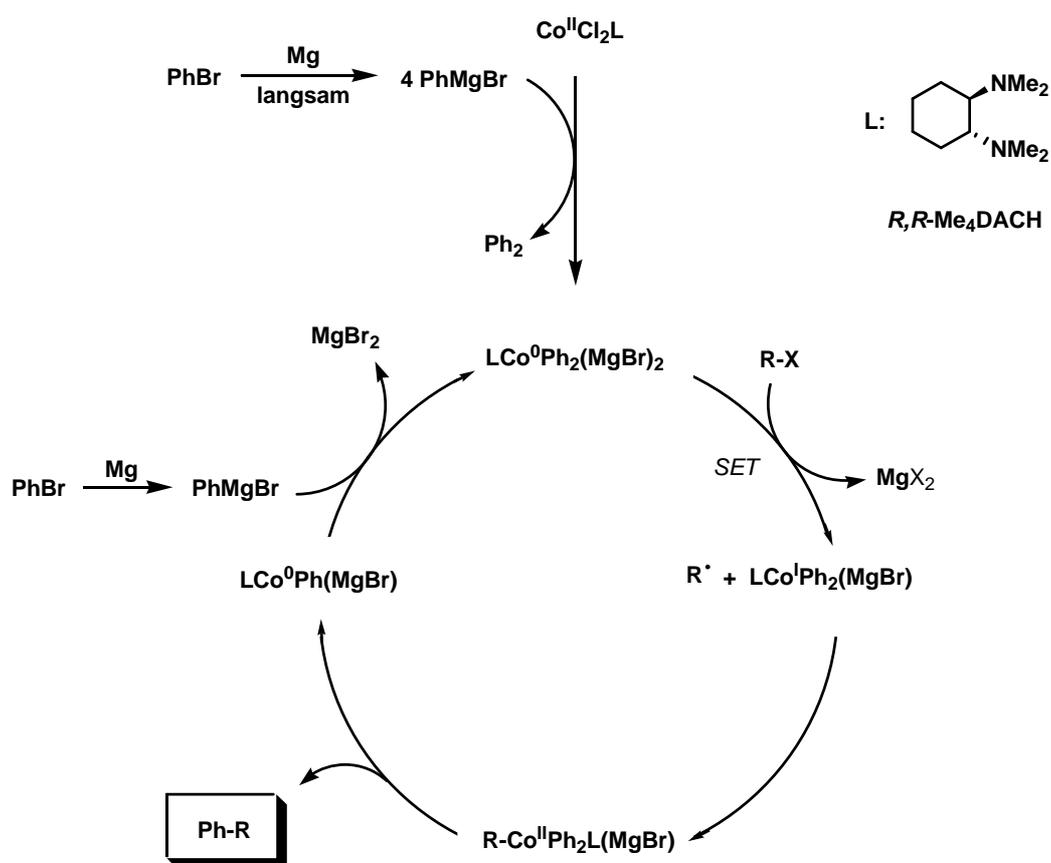


Abbildung 21: Umsatz von 1-Bromnaphthalin in Anwesenheit und Abwesenheit von CoCl_2 .

Nach *Oshima* et al. reagiert das eingesetzte CoCl_2 mit 4 Äquivalenten der Arylmagnesiumverbindung unter Bildung von einem Äquivalent Biaryl und der katalytisch aktiven Spezies $\text{LCo}^0\text{Ph}_2(\text{MgBr})_2$. Anschließend findet ein single-electron-transfer auf das Alkylhalogenid statt. Die Bildung einer radikalischen Spezies wurde von *Hoffmann* et al. und *Oshima* et al. beschrieben.^{[58],[59]} Nach Rekombination mit der gebildeten Co^{I} -Spezies findet eine reduktive Eliminierung des Kreuzkupplungsproduktes statt.^[59]



Schema 133: Postulierter Mechanismus zur direkten Kobalt-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion.

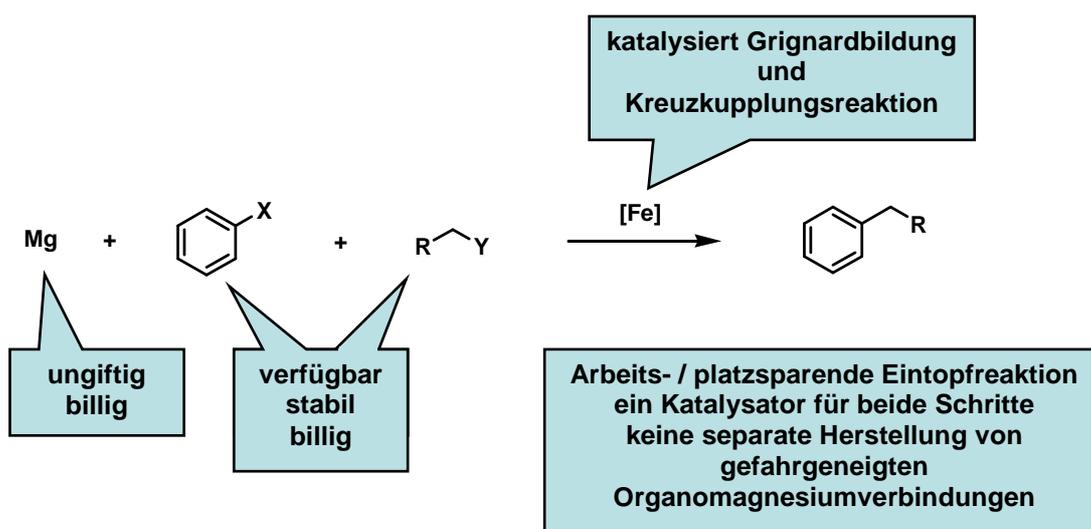
Die intermediär gebildete Arylmagnesiumverbindung reagiert in einer Transmetallierungsreaktion zur katalytisch aktiven biarylierten Co^{II} -Spezies. Aufgrund der langsam ablaufenden Magnesierungs-Reaktion des Arylbromides wird eine Akkumulation der Organomagnesiumverbindung verhindert. Dies führt zu einer selektiven Kreuzkupplungsreaktion, wobei eine oxidative Homo-Biarylkupplung unter Kobalt-Katalyse aufgrund der niedrigen Konzentrationen an ArMgBr unterdrückt wird.

5 Zusammenfassung

5.1 Eisen-katalysierte Reaktionen

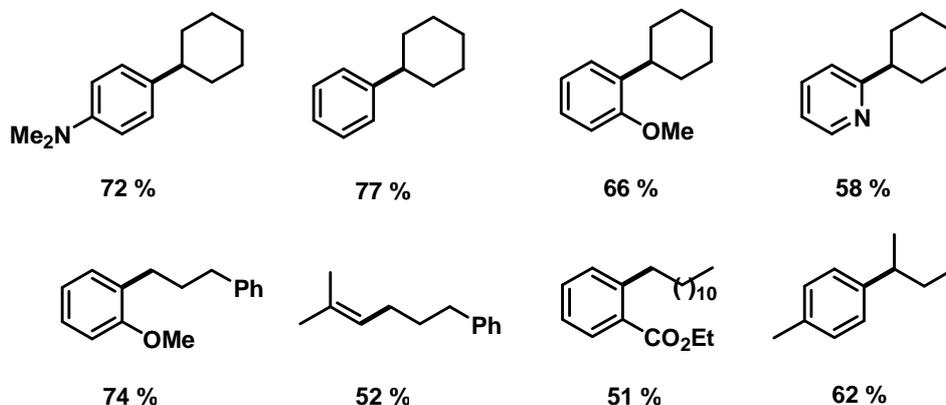
Eisen-katalysierte sp^2 - sp^3 Kupplungen

Im Rahmen der Dissertation gelang die Entwicklung eines neuartigen Konzepts zur Domino-Eisenkatalyse. Der *in situ* generierte Eisen-Katalysator ist hierbei in der Lage die intermediäre Bildung der Organomagnesiumverbindungen und die anschließende Kreuzkupplungsreaktion hoch selektiv zu katalysieren. Hierbei konnten unter anderem direkte Kupplungen zwischen Aryl- und Alkylhalogeniden (Br, Cl) unter Verwendung einer besonders anwendungsfreundlichen Eintopfprozedur realisiert werden. Eine separate Synthese von gefahrgeneigten Metallorganyleen und eine oft erforderliche, langsame Zudosierung wird durch die intermediäre Bildung der nukleophilen Spezies umgangen. Die kontrollierte Bildung der Grignardverbindung in quasi-stationären Konzentrationen stellt eine der herausragenden Vorteile dieser Eintopfmethode dar. Dies führt zu einer Verringerung des Gefahrenpotenzials in großtechnischen Anwendungen und einer erhöhten Toleranz gegenüber empfindlichen funktionellen Gruppen am Kupplungspartner.



Schema 134: Direkte Eisen-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion.

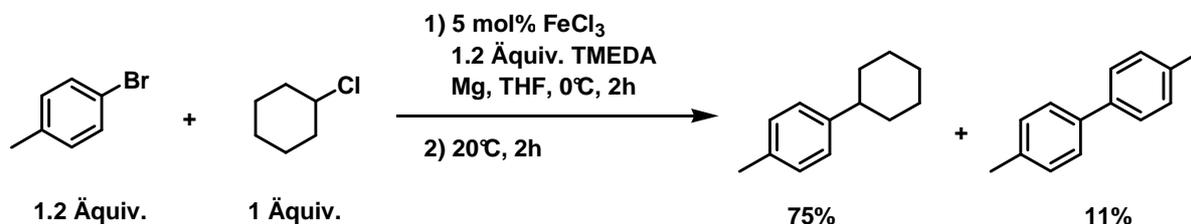
Unter anderem können Aryl- und Alkylbromide mit guten Ausbeuten direkt gekuppelt werden. Die Kupplungspartner können unter anderem Methoxy-, *N,N*-Dimethylamin-, Fluor- oder Ester-Funktionalisierungen besitzen.



Schema 135: Ausgewählte Beispiele der direkten Eisen-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion.

Kupplung von Organochloriden

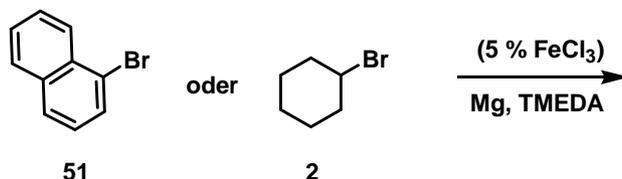
Die direkte Eisen-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion von sekundären Alkylchloriden mit Arylbromiden führt unter den gleichen Bedingungen wie die Arylbromid/Alkylbromid-Kupplung zu deutlich weniger Produktbildung. Durch Entwicklung einer Zwei-Temperaturstufen-Reaktion (0°C, 2h dann 20°C, 2h) konnte eine deutliche Steigerung der Ausbeute realisiert werden. Hierbei findet bei 0°C eine selektive Grignardbildung (Ar-MgBr) statt, während Nebenreaktionen und Kreuzkupplungsreaktion nur sehr langsam ablaufen. Anschließendes Erwärmen auf 20°C führt zu einer selektiv ablaufenden Kreuzkupplungsreaktionen.



Schema 136: Beispiel für eine 2-Temperaturstufen-Reaktion.

Eisen-katalysierte Grignardbildung

Untersuchungen zur Eisen-katalysierten Grignardbildung zeigten, dass der eingesetzte Katalysator die Bildung der Organomagnesiumverbindung deutlich beschleunigt.



Schema 137: Eisen-katalysierte Magnesierung von 1-Bromnaphthalin und Bromcyclohexan.

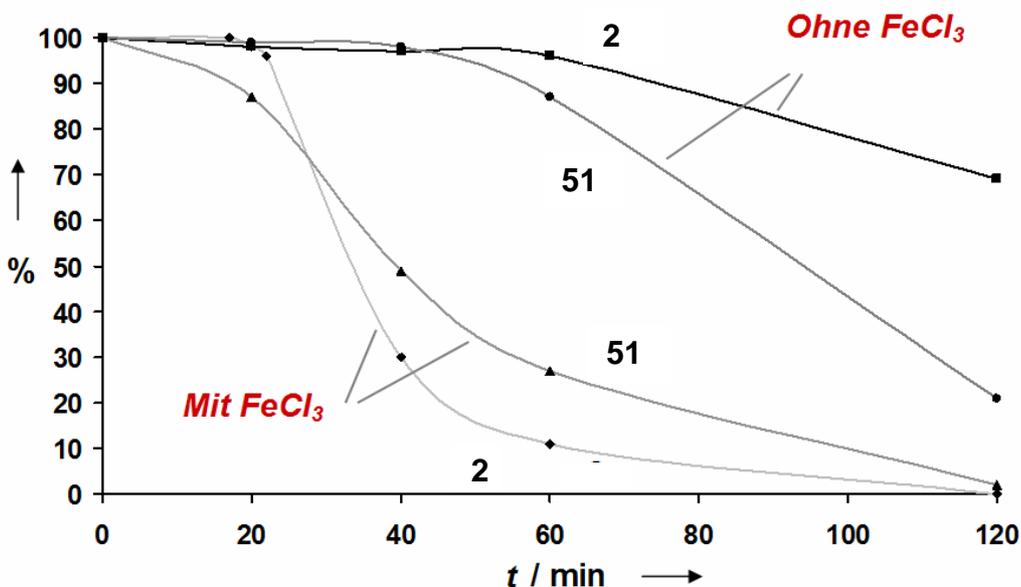
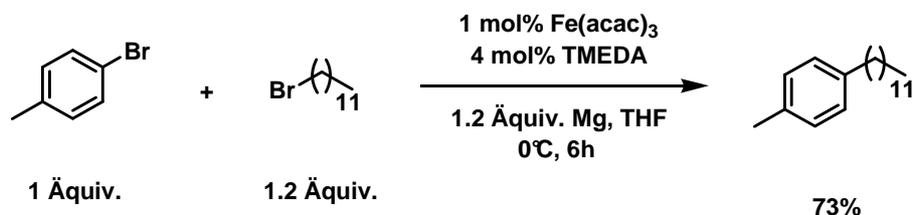


Abbildung 22: Eisen-katalysierte Grignardbildung von 1-Bromnaphthalin und Bromcyclohexan.

Verwendung von Eisen(III)-acetylacetonat

Eine Weiterentwicklung der direkten Eisen-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion führte zur Verwendung von nicht hygroskopischem Eisen(III)-acetylacetonat, welches besonders einfach zu handhaben ist. Dadurch ist beispielsweise keine Handschuhbox zum Abwiegen des Eisensalzes erforderlich. Die Menge an eingesetztem Eisenpräkatalysator konnte bis auf 1 mol% reduziert werden. Unter Verwendung von katalytischen Mengen an TMEDA als Ligand konnten

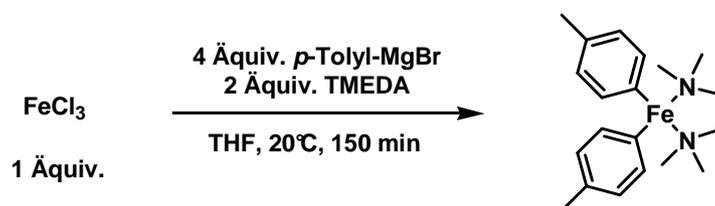
insbesondere primäre langkettige Alkylbromide (C₈-C₁₈) mit guten Ausbeuten gekuppelt werden. Ein Einsatz dieser Methode beispielsweise in der Synthese von Molekülen mit flüssigkristallinen Eigenschaften erscheint daher besonders vorteilhaft.



Schema 138: Direkte Eisen-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion unter Verwendung von nicht hygroskopischem Eisen(III)-acetylacetonat.

Präformierung der katalytisch aktiven Eisenspezies

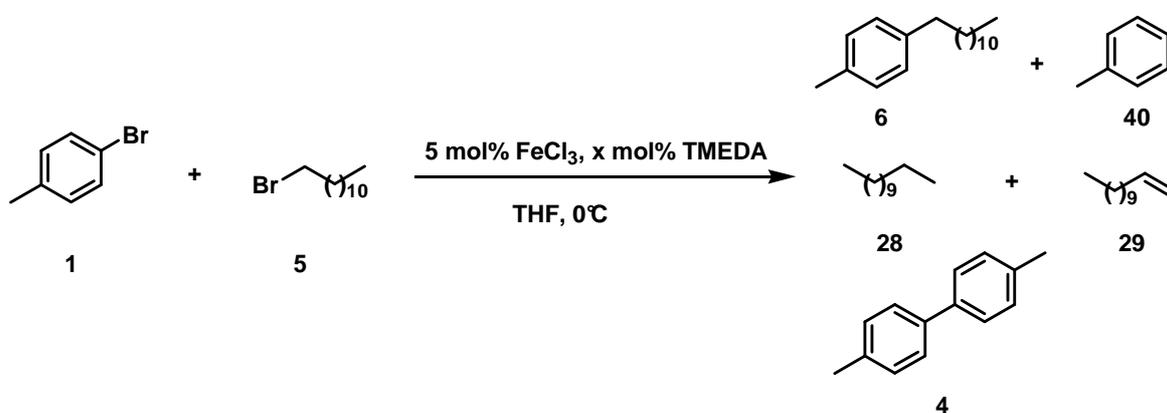
Bei der Durchführung von Eisen-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen ist ein Überschuss der Organomagnesiumverbindung zur Reduktion des eingesetzten Eisensalzes notwendig. Hierzu wurden verschiedene Experimente durchgeführt, die zur Entwicklung einer Präformierungsprozedur führten. Diese gelingt durch Umsetzen eines Gemisches aus Eisen(III)-chlorid und TMEDA mit einer Arylgrignardverbindung. Kinetische Untersuchungen zeigten, dass Reaktionszeiten von etwa 150 Minuten für eine vollständige Präformierung des Eisenkomplexes notwendig sind. Der präformierte Eisenkomplex zeigt anschließend eine hohe Aktivität in der Kupplung von sekundären als auch primären Alkylbromiden und -chloriden. Die Bildung von unerwünschten Nebenprodukten konnte durch Verwendung des präformierten Komplexes reduziert werden.



Schema 139: Präformierung von Eisen(III)-chlorid zur postulierten biarylierten Eisenspezies.

Bedeutung des Amin-Additivs

Zur mechanistischen Untersuchung der direkten Eisen-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion wurde der Einfluss des Additives analysiert. Hierbei zeigte sich, dass die Selektivität der direkten Kreuzkupplungsreaktionen unter Verwendung von Eisen(III)-chlorid insbesondere von der Menge an eingesetztem TMEDA abhängt. Dieses ist in der Lage potenziell beide Metalle (Fe, Mg) in Komplexen zu stabilisieren. Mit steigender Menge an TMEDA zeigte sich eine signifikante Zunahme der Selektivität zugunsten des Kreuzkupplungsproduktes. Reduktive Dehalogenierung (Ar-H) und Biaryl-Kupplung (Ar-Ar) konnten bei Zusatz von 120 mol% TMEDA minimiert werden.



Schema 140: Modellreaktion zur Untersuchung des TMEDA-Einflusses auf die Selektivität.

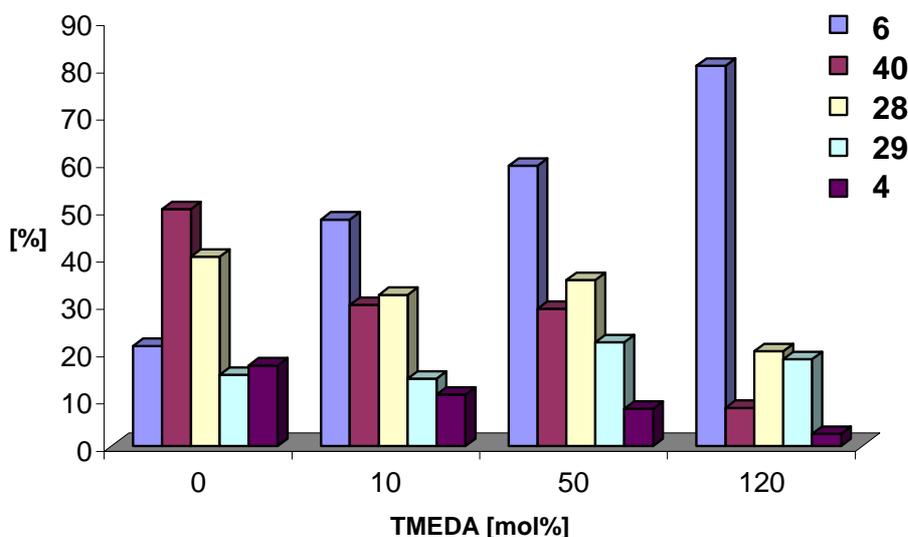
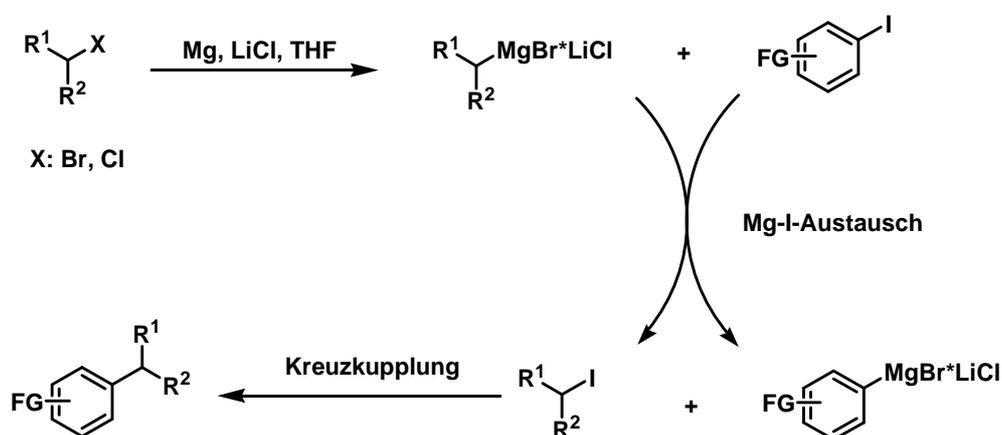


Abbildung 23: Einfluss der Menge an TMEDA auf die Selektivität.

Aufgrund der chelatisierenden Eigenschaften von TMEDA wird das Auftreten von freien Koordinationsstellen am Eisen vermindert und somit eine unerwünschte β -Hydrideliminierung erschwert. Des Weiteren konnte UV-spektroskopisch gezeigt werden, dass dem eingesetzten TMEDA auch eine stabilisierende Rolle zugesprochen werden kann. Eine „Alterung“ des aktiven Eisenkomplexes wird deutlich verlangsamt und die katalytische Aktivität über einen längeren Zeitraum bewahrt.

Magnesium-Halogen-Austauschreaktion und Kreuzkupplung

Zur Entwicklung einer Kreuzkupplungsreaktion unter besonders milden Bedingungen wurde eine Kombination aus Magnesium-Halogen-Austauschreaktion und anschließender Kreuzkupplungsreaktion untersucht. Das intermediär durch Magnesium-Halogen-Austausch gebildete Alkylidiodid dient im Folgeschritt als Kupplungspartner. Hierdurch kann auf atomökonomischem Wege das gebildete Alkylidiodid sinnvoll, ohne kompetitive Umsetzung mit zwei Elektrophilen genutzt werden. Eine Zugabe eines weiteren Kupplungspartners wird dadurch entbehrlich.

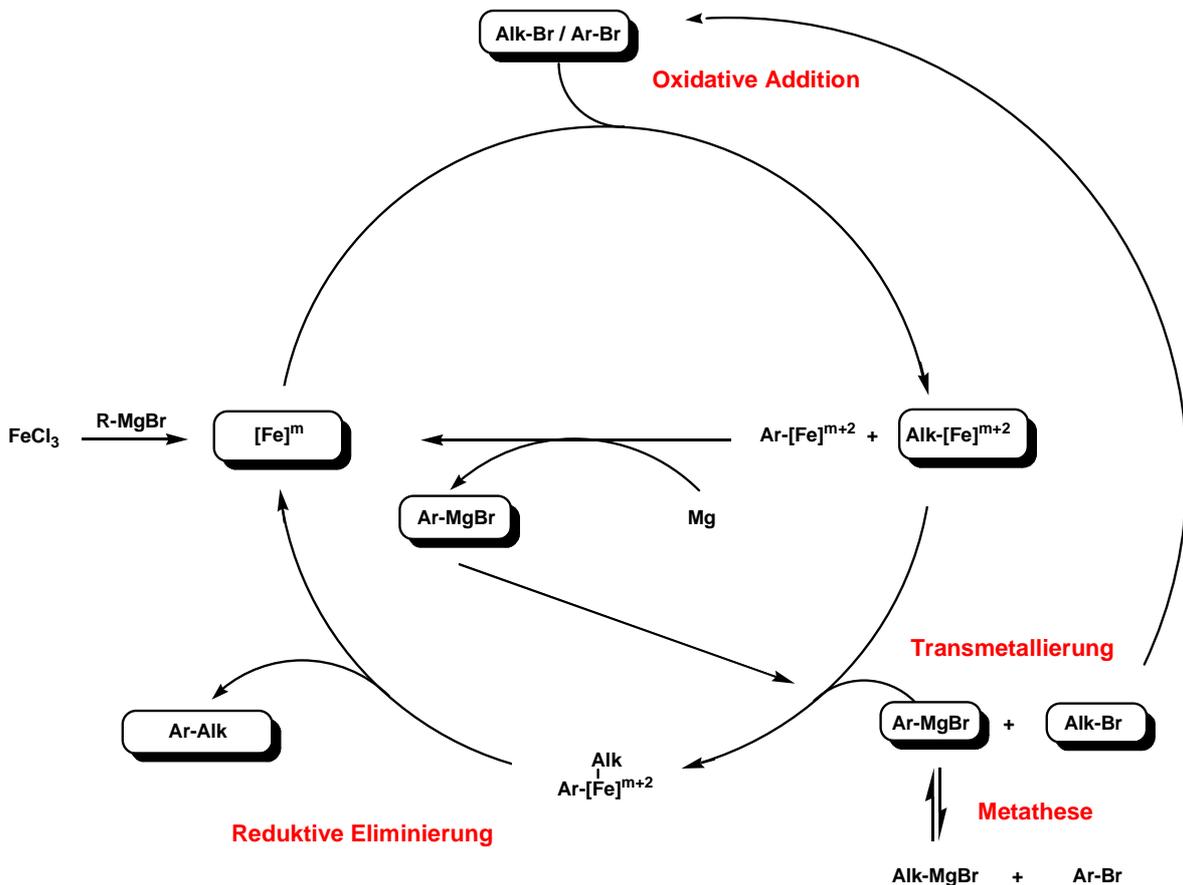


Schema 141: Magnesium-Iod-Austausch mit anschließender Kreuzkupplungs-Reaktion.

Mechanistische Untersuchungen

Untersuchungen zu den ablaufenden Elementarreaktionen unter den Bedingungen einer direkten Eisen-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion zeigten, dass die Bildung von Dialkyl und Biaryl unter den untersuchten Bedingungen kaum stattfinden. Nur die Kombination von Arylgrignardverbindung mit Alkylbromid führte zur Bildung signifikanter Mengen an Kupplungsprodukt.

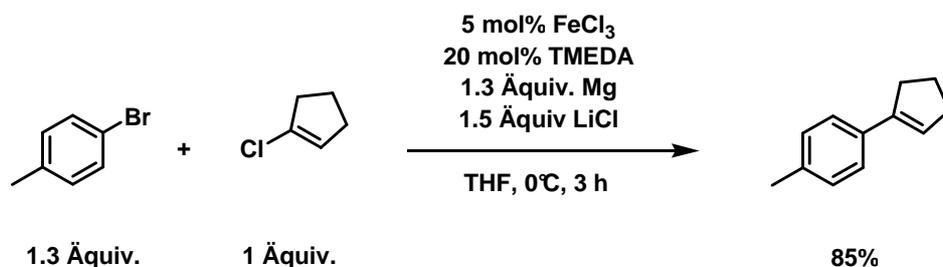
Anhand von experimentellen Beobachtungen zu intermediär ablaufenden Metathese-Reaktionen, den oben genannten Elementarreaktionen und zur oxidativen Addition konnte ein möglicher Mechanismus der direkten Eisen-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion postuliert werden.



Schema 142: Postulierter Mechanismus der direkten Eisen-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion.

Eisen-katalysierte Alkenylierung

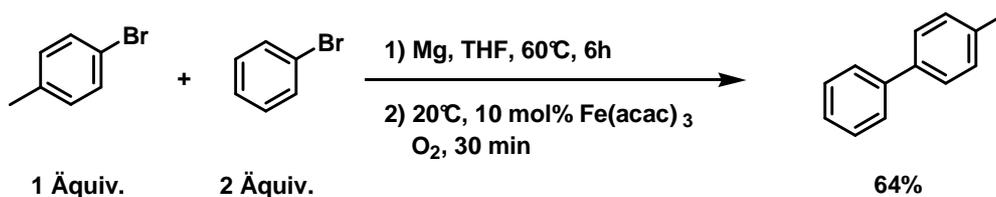
Weiterhin konnte eine besonders praktikable *direkte* Domino-Eisen-katalysierte sp^2 - sp^2 Kreuzkupplungs-Reaktion realisiert werden. Unter Verwendung von kommerziell leicht erhältlichen Arylbromiden und verschiedenen Alkenyl-elektrophilen konnten in einer „Eintopfreaktion“ verschiedene Styrol-derivate synthetisiert werden. Der eingesetzte Eisen-Katalysator katalysiert hierbei sowohl die intermediäre Bildung der Organomagnesiumverbindung als auch die anschließende Kreuzkupplungs-Reaktion. Als Elektrophile eigneten sich Alkenylbromide, -chloride und -acetate. Ein Einsatz von stöchiometrischen Mengen an LiCl zeigte insbesondere bei Verwendung von Kupplungspartnern mit polaren Funktionalitäten (z.B. OMe, CN, NMe₂) einen positiven Effekt auf die realisierten Ausbeuten.



Schema 143: Beispiel für eine *direkte* Eisen-katalysierte Alkenylierung.

Oxidative Aryl-Aryl Kupplungen

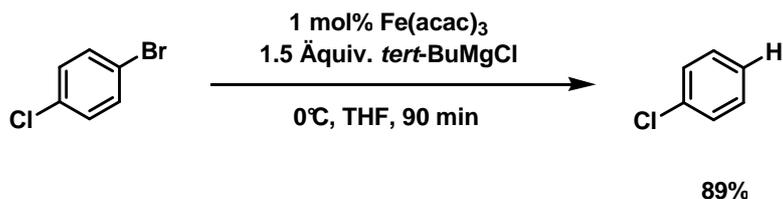
Unter Verwendung von synthetischer Luft und katalytischen Mengen an Eisen(III)-acetylacetonat gelang die oxidative Homokupplung von Phenylmagnesiumbromid mit guten Ausbeuten. Eine Weiterentwicklung führte zur Realisierung einer Eintopfprozedur ausgehend von Arylbromiden. Diese eignet sich gut zur Synthese von symmetrischen Biarylen. Durch Verwendung von zwei verschiedenen Arylbromiden gelang eine gekreuzte oxidative Kupplungsreaktion unter Bildung von unsymmetrischen Kupplungsprodukten.



Schema 144: Beispiel für eine gekreuzte Eisen-katalysierte Heterobiaryl-Kupplung.

Eisen-katalysierte Hydrodehalogenierung von Arylbromiden

Unter Verwendung von *tert*-Butylmagnesiumchlorid und katalytischen Mengen an Eisen(III)-acetylacetonat gelang die Entwicklung einer chemoselektiven Hydrodehalogenierung von Arylhalogeniden. Aufgrund der milden Reaktionsbedingungen eignet sich diese Methode auch für Substrate mit Ester- und Nitril-Funktionalitäten.



Schema 145: Beispiel für eine Eisen-katalysierte Hydrodehalogenierungsreaktion.

Mechanistisch lässt sich die Eisen-katalysierte Hydrodehalogenierung folgendermaßen erklären: Die intermediär gebildete niedervalente Eisenspezies der formalen Zusammensetzung $[\text{Fe}(\text{MgX})_2]$ insertiert oxidativ in die Aryl-Br-Bindung. Anschließend findet eine Transmetallierung unter Bildung einer alkylierten Eisenspezies statt. Diese ist thermodynamisch höchst labil und reagiert schnell unter β -Hydrideliminierung zu Isobuten und hydrodehalogenierten Aromaten.

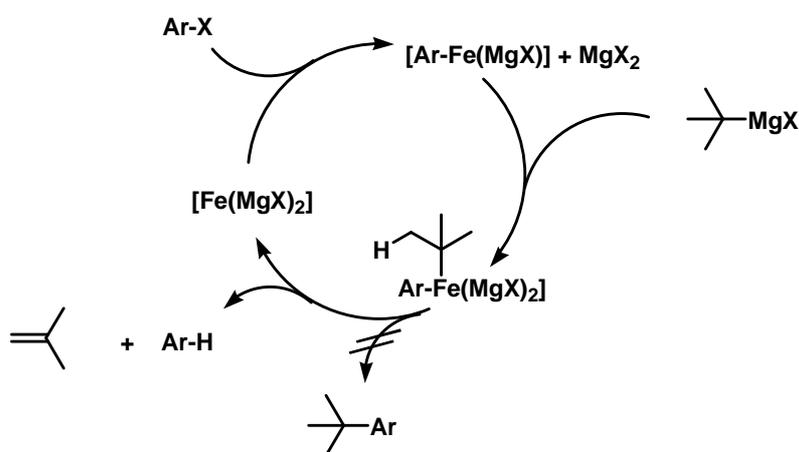
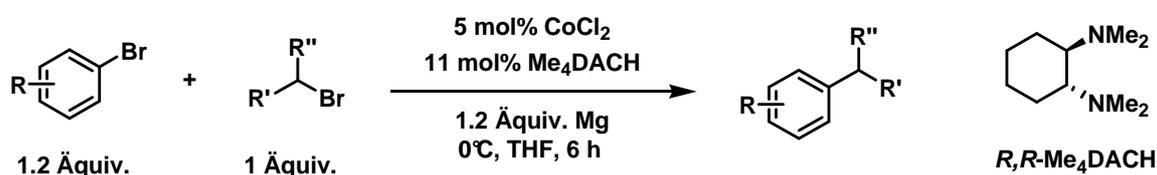


Abbildung 24: Postulierter Mechanismus der Eisen-katalysierten Hydrodehalogenierung.

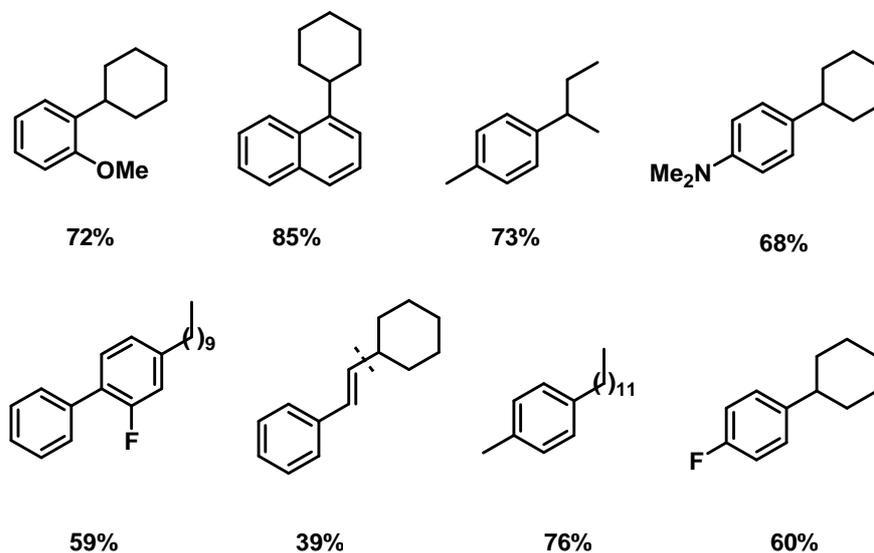
5.2 Kobalt-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion

Kupplung von Alkylbromiden mit Arylbromiden

Unter Verwendung katalytischer Mengen an Kobalt(II)-chlorid und Amin-Liganden gelang die Entwicklung einer *direkten* Kreuzkupplungsreaktion zwischen Arylbromiden und Alkylbromiden. Hierbei konnten sowohl elektronenreiche als auch elektronenarme Arylbromide mit sekundären Alkylbromiden und langkettigen primären Alkylbromiden in guten Ausbeuten gekuppelt werden. Weiterhin gelang eine *direkte* Kupplung zwischen Alkenylhalogeniden und Alkylbromiden.



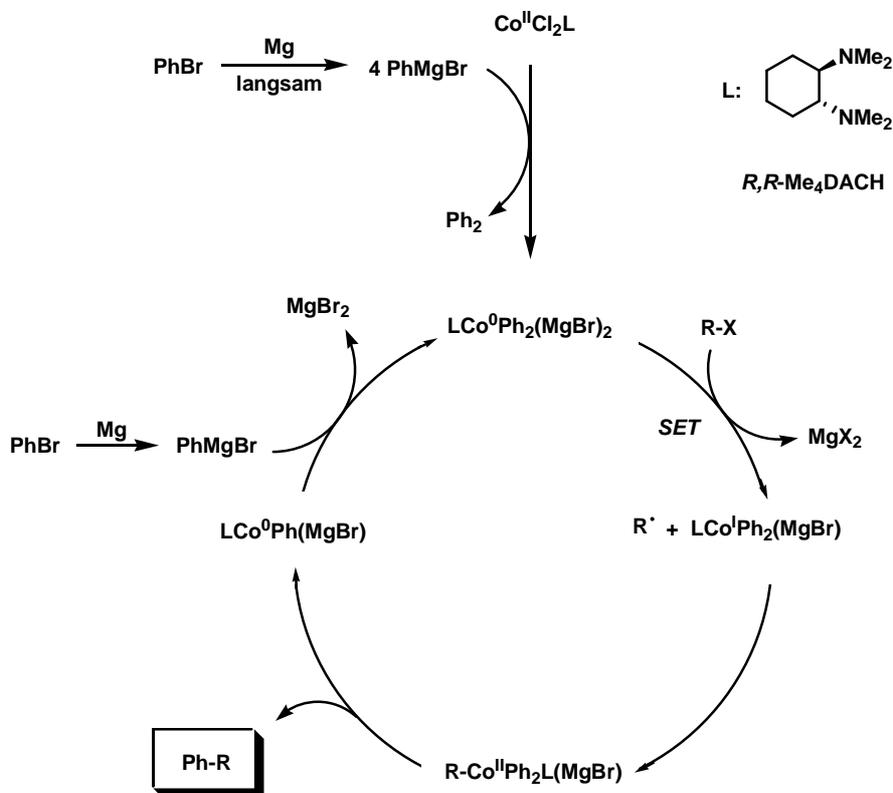
Schema 146: Allgemeine Vorschrift zur Kobalt-katalysierten Kreuzkupplung.



Schema 147: Substratpalette der *direkten* Kobalt-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion.

Mechanistische Betrachtung der direkten Kobalt-katalysierten Kreuzkupplung

Eine Untersuchung der Elementarreaktionen zeigte, dass nur die Reaktion zwischen Arylmagnesiumhalogenid und Alkylbromid unter Bildung des Kupplungsproduktes reagiert. Bei einer Reaktion zwischen Alkylmagnesiumhalogenid und Arylbromid entstehen hingegen nur geringe Mengen des Kreuzkupplungsprodukts. Dies steht im Einklang mit experimentellen Beobachtungen, wonach elektronarme Arylbromide (schnelle Magnesierung) und langkettige oder sekundäre Alkylbromide (langsamere Magnesierung) als Kupplungspartner besonders gut geeignet sind. Die hierbei intermediär gebildete Kombination aus Arylgrignardverbindung und Alkylbromid führt zu guten Ausbeuten an Kupplungsprodukt. Eine Metathese-Reaktion zwischen intermediär gebildeter Alkylgrignardverbindung und Arylbromid zur thermodynamisch stabileren Arylgrignardverbindung führt zu höheren Selektivitäten und damit entsprechend höheren Ausbeuten. Aufgrund eigener experimenteller Beobachtungen und Literaturpräzedenzen^{[58],[59]} konnte folgender Mechanismus der direkten Kobalt-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion postuliert werden.



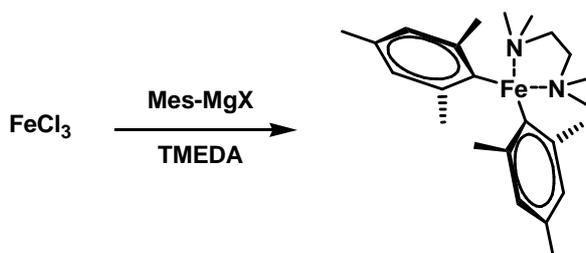
Schema 148: Postulierter Mechanismus der direkten Kobalt-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion.

6 Ausblick

Im Rahmen der Dissertation gelang die Entwicklung von direkten Eisen- und Kobalt-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen mit Aryl-, Alkyl- und Alkenylhalogeniden als Kupplungspartner. Unter ökologischen Gesichtspunkten wäre eine Kreuzkupplungsreaktion unter Verzicht auf Halogen-Abgangsgruppen wünschenswert. Dies hätte den Vorteil, dass keine halogenidhaltigen Nebenprodukte entstehen.

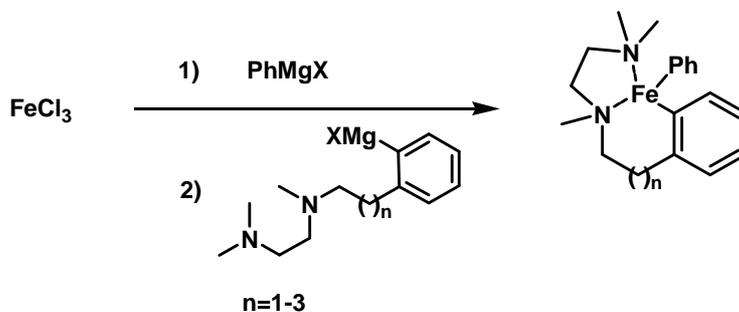
Bei der Entwicklung der Eisen-katalysierten Alkenylierungsreaktion konnten bereits erfolgreich Alkenylacetate als Kupplungspartner eingesetzt werden (siehe Kapitel 3.2.1). Zur Entwicklung einer Eisen-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion, die vollständig ohne Halogenid-Abgangsgruppen auskommt, wäre ein Einsatz von präformierten Eisenkomplexen äußerst interessant. Hierfür würde sich zum Beispiel ein präformierter, biarylierter Eisenkomplex anbieten. Im Rahmen der Dissertation gelang die Präformierung eines (nicht isolierten) Eisen-Katalysators aus Eisen(III)-chlorid, TMEDA und *p*-Tolylmagnesiumbromid. Dieser zeigte für mehrere Stunden katalytische Aktivität in der Kreuzkupplungsreaktion zwischen Phenylmagnesiumchlorid und Bromcyclohexan (siehe Kapitel 3.1.1.3). Grundsätzlich sind biarylierte Eisen(II)-Komplexe relativ labil und neigen dazu unter reduktiver Eliminierung von Biaryl zu reagieren.^[110]

Durch Präformierung des Eisen-Katalysators mit sterisch anspruchsvollen Arylsubstituenten (z.B. 2,6-Diisopropylbenzol) oder zusätzliche Koordinierung am Eisenzentrum könnte ein isolierbarer und lagerfähiger, präformierter Eisenkomplex synthetisiert werden. *Nakamura* et al. gelang kürzlich die Synthese eines Bimesityl-Eisen(II)-Komplexes, der mehrere Stunden bei Raumtemperatur gelagert werden konnte.^[40]



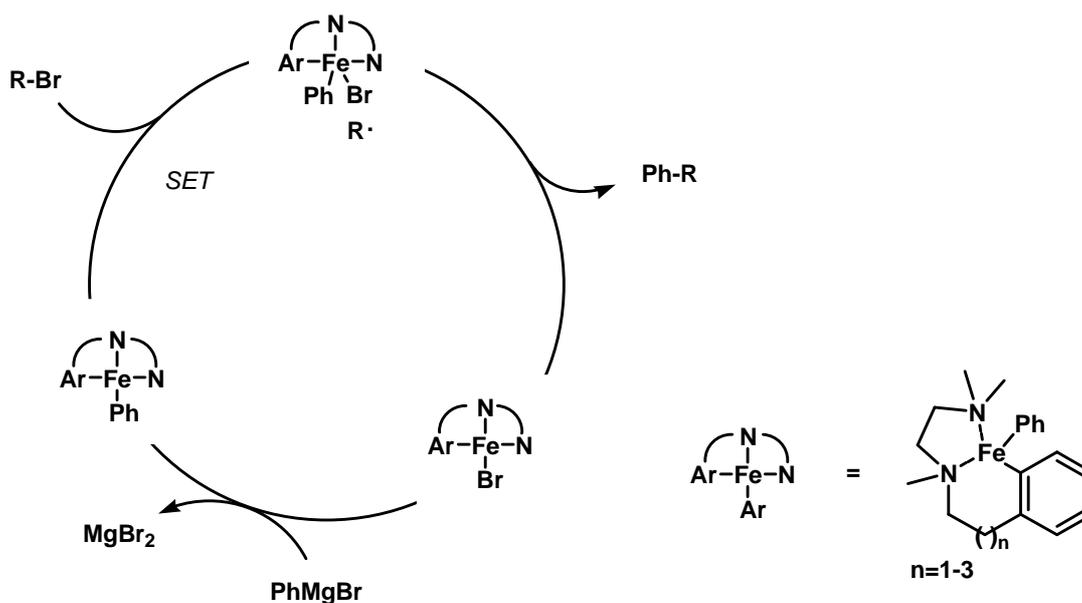
Schema 149: Synthese eines Bimesityl-Eisen(II)-Komplexes nach *Nakamura* und *Hatakeyama*.^[40]

Eine Organomagnesiumverbindung mit N,N,N',N' -Tetramethylethyldiamin-Seitenkette sollte durch Umsetzung mit Eisen(III)-chlorid die Darstellung eines besonders stabilen Eisen(II)-Komplexes ermöglichen. Zur vorherigen Reduktion des Eisens könnte zum Beispiel eine Phenylmagnesiumverbindung eingesetzt werden.



Schema 150: Postulierte Synthese eines stabilisierten Biaryl-Eisen(II)-Komplexes.

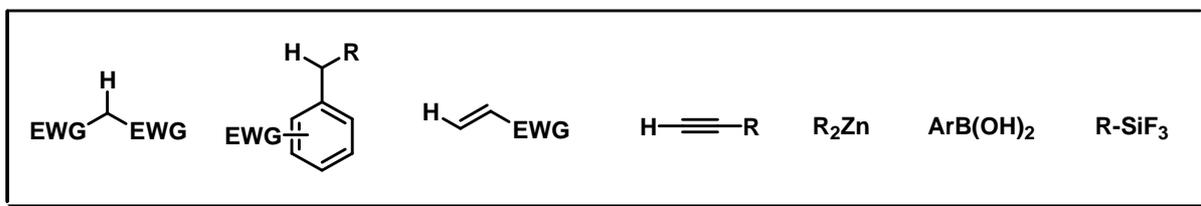
In Anlehnung an einen von *Nakamura* et al. kürzlich postulierten Mechanismus sollte durch eine solche Präformierung die Eisenspezies in allen vorkommenden Zwischenstufen des Katalysezyklus stabilisiert werden können.^[40] Dadurch könnte ein Verlust der katalytischen Aktivität aufgrund von Agglomeration verlangsamt werden. Dies würde eine Reduktion der notwendigen Katalysatormenge ermöglichen.



Schema 151: Postulierter Mechanismus unter Einsatz eines stabilisierten Eisen(II)-Katalysators.

Unter Verwendung eines präformierten Eisenkomplexes sollten auch andere Kupplungspartner als Organomagnesiumverbindungen eingesetzt werden können. Als Nukleophil würden sich unter anderem CH-acide Malonsäureester oder elektronenarme Benzylverbindungen anbieten. Auch ein Einsatz von Acrylsäureestern in einer Heck-artigen Umsetzung sollte realisierbar sein. Ein Einsatz von Alkinen würde eine Eisen-katalysierte *Sonogashira*-Kreuzkupplungsreaktion ermöglichen. Weiterhin stellen auch Organozinkate, Boronsäureester und Organotrifluorsilane interessante Nukleophile dar. Zur Verwendung dieser Nukleophile in Fe^{II}-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen ist ein Einsatz einer zusätzlichen Base notwendig.

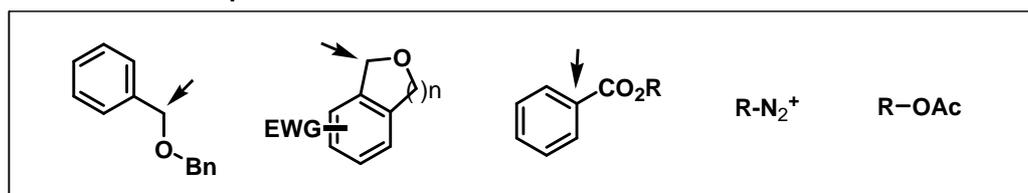
Potenzielle Nukleophile



Schema 152: Ausgewählte Beispiele für Halogenid-freie Nukleophile.

Als alternative Elektrophile könnten aktivierte Benzylether dienen, die entweder unter Abspaltung von Benzylalkoholat oder unter einer Ringöffnungsreaktion reagieren. Benzoesäuren oder aktivierte Benzoesäureester sollten in einer decarboxylierenden Kreuzkupplungsreaktion als Kupplungspartner geeignet sein. Weiterhin sind Aryldiazoniumsalze und Organoacetate (z.B. Vinylacetat) interessante Substrate zur Entwicklung einer Halogenid-freien Kreuzkupplungsreaktion.

Potenzielle Elektrophile

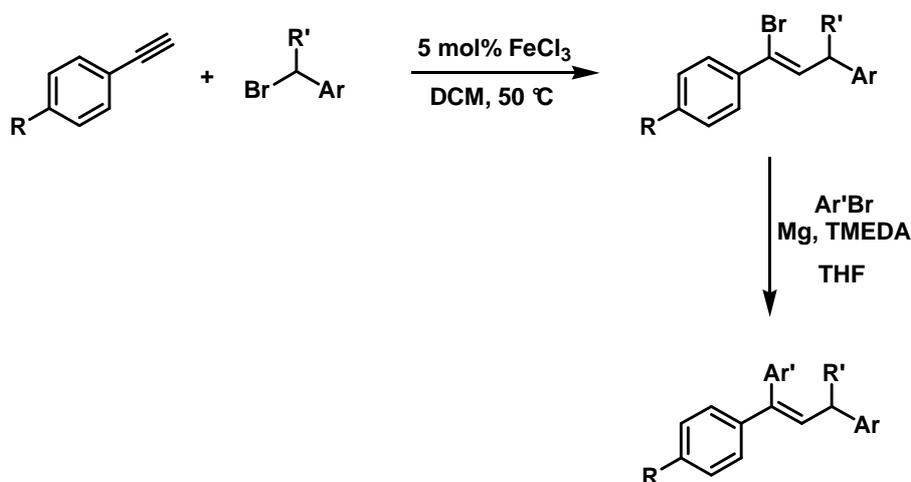


Schema 153: Ausgewählte Beispiele für Halogenid-freie Elektrophile.

Insgesamt sollten sich unter Eisen-Katalyse eine Vielzahl von Kreuzkupplungsreaktionen katalysieren lassen. Eine große Herausforderung stellt die Synthese von präformierten, isolierbaren und lagerfähigen Eisen-Katalysatoren dar. Diese würden den Einsatz in Kreuzkupplungsreaktionen deutlich erleichtern und vermutlich das Substratspektrum erweitern. Weiterhin könnte ein Einsatz eines wohldefinierten Katalysators bei der mechanistischen Untersuchung helfen.

Wenn die Realisierung von effizienten Eisen-katalysierten *Suzuki*-, *Sonogashira*- und *Heck*-Kupplungen unter Verwendung von präformierten Eisen-Komplexen gelingt, werden Eisen-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen in Zukunft eine dominierende Rolle gegenüber klassischen Palladium- oder Nickel-katalysierten Reaktionen einnehmen.

Weiterhin ist das Potenzial von Domino-Eisen-katalysierten Reaktionen noch lange nicht ausgeschöpft. Die beträchtliche Anwendungsbreite Eisen-katalysierter Kreuzkupplungen auf diverse Klassen von Elektrophilen mit teilweise hoher Chemoselektivität kann zur Entwicklung von neuen Domino-Eisen-katalysierten Reaktionen für den Aufbau komplexer Substitutionsmuster dienen. Die für eine direkte Aryl-Alkenyl-Kreuzkupplung erforderlichen Alkenylhalogenide können nach einer kürzlich veröffentlichten Methode in einer vorgelagerten Eisen-katalysierten Carbohalogenierung aus Alkinen hergestellt werden.^[118] Durch weitere Umsetzung mit Arylbromiden in Gegenwart von Magnesium kann eine neue Domino-Eisen-katalysierte Synthese von tri- und tetra-substituierter Alkene ermöglicht werden.



Schema 154: Domino-Reaktion aus Carbohalogenierung und direkter Kreuzkupplungsreaktion.

7 Experimenteller Teil

7.1 Allgemeines

Dünnschichtchromatographie

Es wurden Kieselgelplatten auf Aluminium und Kunststoff mit Fluoreszenzindikator der Firma Merck verwendet (60F₂₅₄). Zur Identifizierung diente eine UV-Lampe ($\lambda=254$ nm) und Anfärbebäder (Permanganat, Molybdätdiphosphorsäure, etc.).

Elementaranalysen

Elementaranalysen wurden an einem Gerät der Firma Elementar, Vario EL gemessen.

Schmelzpunktbestimmung

Schmelzpunkte wurden mit einem Gerät der Firma Büchi, nach Dr. Tottoli 510 unkorrigiert gemessen.

Gaschromatographie mit FID

HP6890 GC-System mit Injektor 7683B, Trägergas Wasserstoff mit FID-Detektor.

Säule: HP 35, Ph Me Siloxan, 30 m x 0.25 mm x 0.25 μ m (Filmdicke)

Standard Temperaturprogramm: 50°C, 20°C/min \rightarrow 200°C (22.5 min)

1 bar Druck, 1.4 ml/min Fluss.

Optimierungsexperimente (Reaktionskontrolle, Aminscreening, Eisensalz-Screening, Katalysatormenge, Überschuskomponente und Temperatur) wurden mittels GC-FID analysiert. Kalibriergeraden mit internem Standard (*n*-Pentadecan oder *n*-Dodecan) und isolierten Reinsubstanzen wurden vor den Messreihen aufgenommen.

Gaschromatographie mit massenselektivem Detektor

Agilent 6890N Network GC-System, Massendetektor 5975 MS, Trägergas Wasserstoff.

Säule: HP-5MS (30 m x 0.25 mm x 0.25 μ m (Filmdicke), 5% Phenylmethylsiloxan,

Standard Temperaturprogramm: 50°C (2 min), 25°C/min \rightarrow 300°C (5 min)

0.3 bar Druck, 1.6 ml/min Fluss.

IR-Spektroskopie

Proben wurden auf einem ATR-Kristall mit dem Gerät Thermo Nicolet 380 FT-IR gemessen und mit der Software EZ OMNIC ausgewertet. Die Intensität der Banden wurde mit s = stark, m = mittel und w = schwach bezeichnet. Die Position der Banden wurde in Wellenzahlen [cm^{-1}] angegeben.

UV-Spektroskopie

UV-Spektren wurden mit einem Perkin Elmer, Lambda 35, UV-VIS Spektrometer aufgenommen.

Hochauflösende Massenspektroskopie (HR-MS)

Verwendete Geräte waren Varian MAT 711, Finnigan Incos 500 und Finnigan MAT 95 ST. Wenn nicht anders beschrieben, wurde unter Elektronenstoßionisation (EI) bei 70 eV gemessen.

Kernresonanzspektroskopie

Protonen- und Kohlenstoffspektren wurden mit folgenden Spektrometern gemessen:

- 1.) Bruker DPX 300 (300MHz)
- 2.) Bruker AC 300 (300 MHz)
- 3.) Bruker DRX 500 (500 MHz)

Chemische Verschiebungen δ sind in ppm, Kopplungen in Hertz (Hz) angegeben. Als Lösungsmittel wurden deuteriertes Chloroform und deuteriertes Methanol (d^4) verwendet. Als interner Standard wurde der nicht deuterierte Anteil im Lösungsmittel verwendet. Die gewählten Nummerierungen der Atome im Molekül stimmen nicht mit der IUPAC-Nomenklatur überein.

^1H Protonenspektroskopie:

Aufspaltungsmuster werden durch „s“ für Singulett, „d“ für Dublett, „t“ für Triplett und „q“ für Quartett gekennzeichnet. Für höhere Aufspaltungsmuster wurde „m“ für Multiplett und „br“ für verbreiterte Signale angegeben. Eine zweifache Aufspaltung wie zum Beispiel Dublett von Triplets wird als „dt“ gekennzeichnet.

7.2 Arbeitsweise

Ölpumpe mit Schlenk-Hahnleiste (mit Doppelkühlfalle)

Erzieltes Vakuum maximal $3.0 \cdot 10^{-2}$ mbar.

Argon wurde als Inertgas verwendet.

Glovebox

Besonders empfindliche Chemikalien wurden in einer Glovebox der Firma MBraun unter Stickstoffatmosphäre (Reinheit 99.996%) abgewogen. Alle Reaktionen fanden außerhalb der Glovebox statt.

Flash Chromatographie

Verwendet wurde Kieselgel der Firma KMF 60 (0.040-0.063 mm; $pH = 6.5-7.5$).

Kugelrohrdestille

Zum Aufreinigen von Chemikalien wurde eine Kugelrohrdestille der Firma Büchi GKR-50 mit Membranpumpe (bis 10 mbar) verwendet.

Eisenchlorid

Es wurde Eisen(III)-chlorid von der Firma Acros Organics (98%, anhydrous, pure, 5Gr) in einer Glovebox der Firma MBraun (99.996% Stickstoff) gelagert und unmittelbar vor Reaktionsbeginn abgewogen.

Lösungsmittel

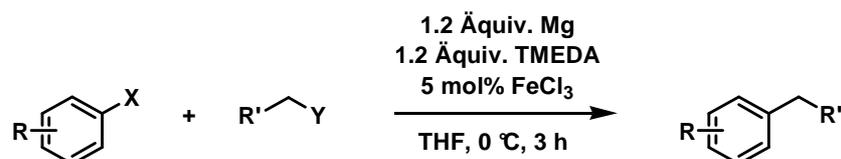
THF, 2-Me-THF und Et_2O wurden über Natrium mit Benzophenon als Indikator refluxiert und direkt vor Verwendung abdestilliert.

7.3 Experimentelle Vorschriften

7.3.1 Eisen-katalysierte sp^2 - sp^3 Kupplungen

7.3.1.1 Kupplung von Alkylbromiden mit Arylbromiden

Versuchsvorschrift (VV1) für direkte Eisen-katalysierte Kreuzkupplung

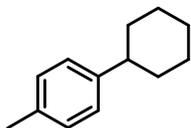


Ein 50 mL Rundkolben wird in einer Argonatmosphäre mit 58 mg (2.4 mmol, 1.2 Äquiv.) Magnesiumspänen beladen und mit einem Gummiseptum verschlossen. Eine Lösung aus 16.2 mg (0.1 mmol, 5 mol%) FeCl₃ in trockenem THF (8 mL) wird über eine Spritze zugegeben, gefolgt von 362 μ l (2.4 mmol, 1.2 Äquiv.) TMEDA. Die Mischung wird 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Arylbromid (2 mmol) und Alkylbromid (2.4 mmol) wird 3 h bei 0 °C gerührt. Nach Hydrolyse mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (5 mL) und wässriger HCl (10 %, 2 mL) wird mit Ethylacetat extrahiert (3 \times 10 mL). Die kombinierten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄), im Vakuum eingengt und säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO₂/Cyclohexan/Ethylacetat).

1-Cyclohexyl-4-methylbenzol (3)

Reaktionsvorschrift nach VV1.

Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgte mit Cyclohexan als Eluent und Molybdatophosphorsäure als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 70%

Farbloses Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.28-1.91 (m, 10H), 2.35 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 7.14 (m, 4H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 145.18, 135.20, 129.00, 126.72, 44.20, 34.62, 27.00, 26.23, 21.01

Retentionszeit GC-MS: 6.98 min

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 174 M⁺, 159, 145, 131, 118, 105, 91, 77, 65, 51

HR-MS (DI-EI): 174.141, berechnet [M]⁺ 174.1409

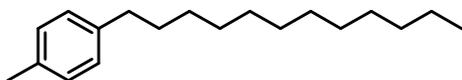
R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.50

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[28]

1-Dodecyl-4-methylbenzol (6)

Reaktionsvorschrift nach VV1.

Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgte mit Cyclohexan als Eluent und Molybdatophosphorsäure als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 80%

Farbloses Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.00 (t, 3H, J=6.9 Hz), 1.38-1.42 (m, 18H), 1.73 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.67 (t, 2H, J=7.9 Hz), 7.17 (m, 4H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 139.94, 134.95, 128.99, 128.36, 35.67, 32.08, 31.80, 29.83, 29.77, 29.70, 29.51, 22.84, 21.07, 14.23

Retentionszeit GC-MS: 9.46 min

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 260 M⁺, 147, 133, 118, 105, 91, 79, 77, 65, 55

HR-MS (DI-EI): 260.250, berechnet [M]⁺ 260.2504

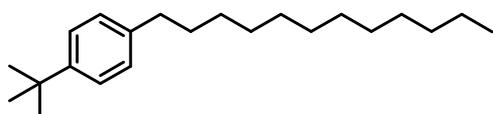
R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.55

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[34]

1-Dodecyl-4-*t*-butylbenzol (7)

Reaktionsvorschrift nach VV1.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan als Eluent und Molybdätophosphorsäure als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 81%

Farbloses Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.87 (t, 3H, J=6.9 Hz), 1.20-1.29 (m, 18H), 1.30 (s, 9H), 1.59 (m, 2H), 2.56 (t, 2H, J=7.9 Hz), 7.10 (d, 2H, J=8.2 Hz), 7.29 (d, 2H, J=8.2 Hz)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 148.30, 139.93, 128.05, 125.12, 35.49, 34.35, 31.98, 31.56, 31.47, 29.74-29.42, 22.75, 14.17

IR-Spektrum in [cm⁻¹]: 2957 (m), 2927 (s), 2853 (m), 1516 (w), 1466 (m), 1363 (w), 831 (m).

Retentionszeit GC-MS: 11.91 min

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 302 M⁺, 287, 207, 147, 132, 117, 105, 91, 57

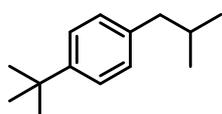
R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.59

EA (C₂₂H₃₈): C 86.8 H 12.6 (Berechnet: C 87.3 H 12.7)

1-(*i*-Butyl)-4-*t*-butylbenzol (8)

Reaktionsvorschrift nach VV1.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan als Eluent und Molybdätophosphorsäure als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 67%

Farbloses Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.90 (d, 6H, J=6.6 Hz), 1.32 (s, 9H), 1.86 (m, m), 2.45 (d, 2H, J=7.2 Hz), 7.08 (d, 2H, J=8.0 Hz), 7.30 (d, 2H, J=8.0 Hz)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 148.32, 138.61, 128.75, 124.93, 44.94, 34.33, 31.45, 30.21, 22.47

Retentionszeit GC-MS: 6.6 min

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 190 M⁺, 175, 159, 147, 132, 117, 105, 91, 77, 66, 57

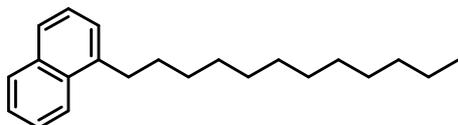
R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.51

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[119]

1-Dodecyl-naphthalin (9)

Reaktionsvorschrift nach VV1.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan als Eluent und Molybdätdi-phosphorsäure als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 75%

Farbloses Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.87 (t, 3H, J=6.8 Hz), 1.26-1.37 (m, 18H), 1.72 (m, 2H), 3.03 (t, 2H, J=8.0 Hz), 7.26-7.68 (m, 3H), 7.76 (d, 1H), 7.81 (m, 2H), 8.05 (d, 1H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 139.10, 133.97, 132.02, 128.80, 127.95, 126.44, 125.88, 125.60, 125.39, 123.97, 33.22, 32.03, 30.96, 29.96, 29.77 (br), 29.47, 22.80, 14.22

Retentionszeit GC-MS: 11.21 min

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 296 M⁺, 167, 154, 141, 128, 115, 91, 77, 55

HR-MS (DI-EI): 296.250, berechnet [M]⁺ 296.2504

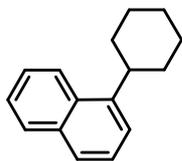
R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.56

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[120]

1-Cyclohexylnaphthalin (10)

Reaktionsvorschrift nach VV1.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan als Eluent und Molybdätophosphorsäure als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 67%

Farbloses Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.26-1.47 (m, 1H), 1.47-1.70 (m, 4H), 1.79-2.19 (m, 5H), 3.36 (m, 1H), 7.39-7.57 (m, 4H), 7.76 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.84 (m, 1H), 8.05 (d, 1H, J=8.2 Hz)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 143.87, 133.99, 131.42, 129.00, 126.28, 125.73, 125.65, 125.27, 123.27, 122.33, 39.35, 34.29, 27.37, 26.62

IR-Spektrum in [cm⁻¹]: 3047 (m), 2920 (s), 2828 (s), 1916 (w), 1595 (s), 1506 (s), 1447 (s), 1394 (s), 1265 (m), 987 (s), 768 (s), 728 (s)

Retentionszeit GC-MS: 9.26 min

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 210 M⁺, 204, 181, 167, 153, 141, 128, 115, 101, 89, 77, 67, 51

HR-MS (DI-EI): 210.141, berechnet [M]⁺ 210.1409

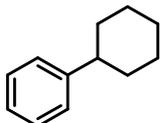
R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.46

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[28]

Cyclohexylbenzol (11)

Reaktionsvorschrift nach VV1.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan als Eluent und Molybdätophosphorsäure als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 77%

Farbloses Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.27-1.53 (m, 5H), 1.7-1.84 (m, 5H), 2.49 (m, 1H), 7.16-7.32 (m, 5H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 148.11, 128.28, 126.83, 125.77, 44.61, 34.43, 26.94, 26.19

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 160 M⁺, 154, 129, 117, 104, 91, 82, 78, 74, 65, 57, 51

IR-Spektrum in [cm⁻¹]: 3020 (w), 2923 (s), 2846 (s), 1444 (m), 750 (m), 697 (s)

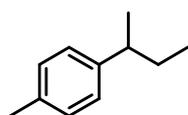
R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.47

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[121]

1-(*i*-Butyl)-4-methylbenzol (12)

Reaktionsvorschrift nach VV1.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan als Eluent und Molybdätophosphorsäure als Anfärbereagenz. Lösungsmittel wurde bei 80 mbar und 40°C am Rotationsverdampfer entfernt.



Ausbeute: 62%

Farbloses Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.81 (t, 3H, J=7.3 Hz), 1.21 (d, 3H, J=7.0 Hz), 1.57 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 7.08 (m, 4H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 128.91, 126.90, 41.24, 31.30, 21.94, 12.27

Retentionszeit GC-MS: 5.05 min

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 148 M⁺, 133, 119, 105, 91, 77, 65, 51

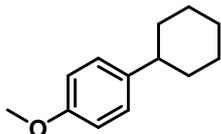
R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.63

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[122]

1-Cyclohexyl-4-methoxybenzol (13)

Reaktionsvorschrift nach VV1.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan/Ethylacetat (99/1) als Eluent und Molybdätophosphorsäure als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 65%

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.28-1.1.47 (m, 5H), 1.74-1.88 (m, 5H), 2.47 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 6.85 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.15 (d, 2H, J=8.3 Hz)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 157.67, 140.39, 127.64, 113.67, 55.24, 43.72, 34.76, 27.16, 26.21

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 190 M⁺, 161, 147, 134, 121, 115, 108, 103, 91, 82, 77, 65, 51

IR-Spektrum in [cm⁻¹]: 3018 (w), 2920 (s), 2848 (s), 1447 (m), 1242 (s), 1034 (m), 806 (m)

HR-MS (DI-EI): 190.135, berechnet [M]⁺ 190.1358

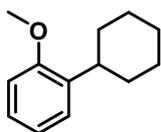
R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.35

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[28]

1-Cyclohexyl-2-methoxybenzol (14)

Reaktionsvorschrift nach VV1.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan/Ethylacetat (99/1) als Eluent und Molybdätophosphorsäure als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 66%

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.29-1.86 (m, 10H), 2.98 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 7.15-7.29 (m, 4H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 156.71, 136.26, 126.49, 120.56, 110.34, 55.38, 36.76, 33.24, 27.13, 26.47

Retentionszeit GC-MS: 7.56 min

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 190 M⁺, 161, 147, 134, 121, 115, 108, 103, 91, 82, 77, 65, 51

IR-Spektrum in [cm⁻¹]: 3018 (w), 2924 (s), 2848 (s), 1490 (s), 1463 (s), 1237 (s), 1053 (m), 1031 (m), 749 (s)

HR-MS (DI-EI): 190.135, berechnet $[M]^+$ 190.1358

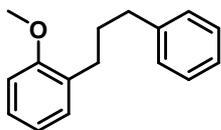
R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.35

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[123]

1-Methoxy-2-(3-phenylpropyl)benzol (15)

Reaktionsvorschrift nach VV1.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan/Ethylacetat (99/1) als Eluent und Molybdätdiphosphorsäure als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 74%

Farbloser amorpher Feststoff

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.92 (m, 2H), 2.66 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 6.86 (m, 2H), 7.14-7.27 (m, 7H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 129.79, 128.43, 128.21, 126.94, 125.59, 120.31, 110.22, 55.23, 35.75, 31.32, 29.94

IR-Spektrum in [cm⁻¹]: 2936 (m), 2835 (m), 1494 (s), 1464 (m), 1245 (s), 1033 (m), 750 (s)

Retentionszeit GC-MS: 8.97 min

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 226 M⁺, 135, 121, 108, 91, 77, 65, 51

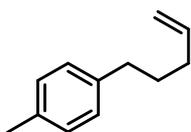
HR-MS (DI-EI): 226.136, berechnet $[M]^+$ 226.1358

R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.44

1-Methyl-4-pent-4-enylbenzol (16)

Reaktionsvorschrift nach VV1.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan als Eluent und Kaliumpermanganatlösung als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 51%

Leicht gelbliches Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.73 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.60 (t, 2H, J=7.7 Hz), 5.00 (m, 2H), 5.85 (m, 1H), 7,11 (m, 4H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 139.40, 138.71, 135.11, 128.98, 128.35, 114.65, 34.89, 33.33, 30.77, 21.02

Retentionszeit GC-MS: 5.97 min

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 160 M⁺, 145, 131, 118, 105, 91, 77, 65, 51

IR-Spektrum in [cm⁻¹]: 3015 (w), 2919 (s), 2846 (s), 1721 (m, br), 1454 (m)

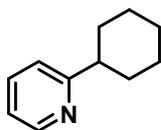
R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.46

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[124]

2-Cyclohexylpyridin (18)

Reaktionsvorschrift nach VV1.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan/Ethylacetat (5/1) als Eluent und Molybdätophosphorsäure als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 58%

Gelbliches Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.25-1.96 (m, 10H), 2.69 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.59 (t, 1H, J=4.6 Hz), 8.51 (d, 1H, J=4.6 Hz)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 166.50, 149.02, 136.36, 121.00, 46.57, 32.93, 26.59, 26.08

Retentionszeit GC-MS: 6.56 min

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 161 M⁺, 146, 132, 117, 106, 93, 79, 65, 51

IR-Spektrum in [cm⁻¹]: 3369 (w, br), 3046 (w), 2922 (s), 2848 (s), 1682 (m), 1584 (m), 1456 (m), 990 (m), 790 (w), 743 (w)

HR-MS (DI-EI): 161.119, berechnet [M]⁺ 161.1204

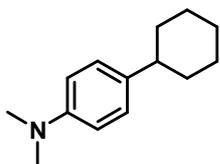
R_f (Ethylacetat, SiO₂): 0.52

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[125]

N,N-Dimethylamino-4-cyclohexylbenzol (72)

Reaktionsvorschrift nach VV1.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan/Ethylacetat (9/1) als Eluent und Molybdätophosphorsäure als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 72%

Farbloses Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.25-1.46 (m, 5H), 1.72-1.85 (m, 5H), 2.42 (m, 1H), 2.92 (s, 6H), 6.72 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.10 (d, 2H, J=8.7 Hz)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 148.94, 136.76, 127.31, 113.07, 43.51, 40.99, 34.73, 27.04, 26.25

Retentionszeit GC-MS: 8.62 min

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 203 M⁺, 188, 174, 160, 146, 134, 118, 103, 91, 77, 65, 51

IR-Spektrum in [cm⁻¹]: 3018 (w), 2918 (s), 2846 (s), 1612 (s), 1520 (s), 1446 (s), 1340 (s), 1162 (s), 947 (m), 811 (s)

HR-MS (DI-EI): 203.156, berechnet [M]⁺ 203.1674

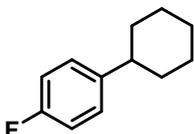
R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.08

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[126]

1-Cyclohexyl-4-fluorbenzol (48)

Reaktionsvorschrift nach VV1.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan als Eluent und Molybdätophosphorsäure als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 48%

Farbloses Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.07-1.96 (m, 10H), 2.47 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.15 (m, 2H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 128.12, 128.02, 126.66, 115.05, 114.78, 43.86, 34.67, 26.89, 26.11

IR-Spektrum in [cm⁻¹]: 2924 (m), 2851 (m), 1516 (s), 1449 (m), 1225 (m), 1158 (m), 827 (s).

Retentionszeit GC-MS: 6.45 min

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 178 M⁺, 149, 135, 122, 109, 96, 83, 77, 67, 51

HR-MS (DI-EI): Zu hohe Flüchtigkeit (b.p.); nicht detektierbar

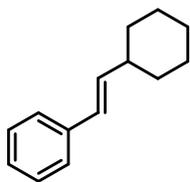
R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.45

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[127]

(2-Cyclohexylvinyl)benzol (19)

Reaktionsvorschrift nach VV1.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan als Eluent und Kaliumpermanganat-Lösung als Anfärbereagens.



Ausbeute: 54% (*E/Z* = 0.35/0.65)

Farbloses Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.10-1.42 (m, 5H) 1.62-1.88 (m, 5H), 2.12 (m, 1H), 6.21 (d, 0.65H), 6.15 (d, 0.35H), 6.32 (s, 0.65H), 6.38 (s, 0.35H), 7.18-7.37 (m, 5H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 138.08, 138.88, 128.47, 127.23, 126.74, 125.95, 41.19, 33.29, 32.99, 26.21, 26.08

Retentionszeit GC-MS: 7.86

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 186 M⁺, 143, 129, 115, 104, 91, 77, 67, 51

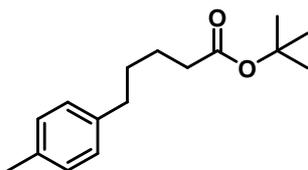
HR-MS (DI-EI): 186.141, berechnet [M]⁺ 186.1409

R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.50

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^{[128],[129]}

5-*p*-Tolylpentansäure-*t*-butylester (21)

Modifizierte Reaktionsvorschrift nach VV1 mit 1.6 Äquiv. Mg-Späne, 20 mol% TMEDA, 10 h. Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan als Eluent und Molybdätdiphosphorsäure als Anfärbereagens.



Ausbeute: 38%

Farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.43 (s, 9H), 1.62 (m, 4H), 2.22 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 7.07 (m, 4H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 128.97, 128.26, 35.44, 35.18, 31.03, 28.12, 24.75, 20.99

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 248 M⁺, 207, 192, 175, 156, 145, 131, 118, 105, 91, 77, 65, 57, 51

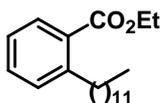
IR-Spektrum in [cm⁻¹]: 3014 (w), 1928(m), 2857(m), 1730 (s), 1514 (m), 1453 (m), 1365 (m), 1249 (m), 1156 (s, br), 805 (m)

HR-MS (DI-EI): Zersetzung, extrem schwache Intensität

R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.20

2-Dodecylbenzoesäureethylester (51)

Modifizierte Reaktionsvorschrift nach VV1 mit 1.6 Äquiv. Mg-Späne, 20 mol% TMEDA, 10 h. Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan als Eluent und Molybdätophosphorsäure als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 51%

Farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.88 (m, 3H), 1.15-1.44 (m, 21H), 1.58 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.84 (m, 1H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 168.29, 144.73, 131.77, 130.89, 130.52, 129.50, 125.63, 51.88, 34.47, 31.93, 31.85, 29.77, 29.67, 29.54, 29.37, 22.70, 14.13

Retentionszeit GC-MS: 10.62

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 318 M⁺, 301, 289, 273, 260, 146, 207, 177, 164, 149, 131, 118, 105, 91, 77, 67, 55

HR-MS (DI-EI): 318.256, berechnet [M]⁺ 318.2559

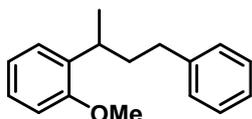
R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.10

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[130]

1-Methoxy-2-(4-phenylbutan-2-yl)benzol (59)

Reaktionsvorschrift nach VV1.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan/Ethylacetat (9/1) als Eluent und Molybdätdiphosphorsäure als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 78%

Farbloses Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.20-7.06 (m, 7H), 6.88 (d, 1H, 7.5 Hz), 6.79 (d, 1H, 8.1 Hz), 4.74 (s, 3H), 3.17 (q, 1H, 7.2 Hz), 2.56-2.38 (m, 2H), 1.96-1.70 (m, 2H), 1.17 (d, 3H, 6.9 Hz)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 157.1, 135.5, 125.5, 128.4, 128.1, 126.8, 126.6, 125.5, 120.6, 110.5, 55.3, 38.9, 34.0, 31.8, 21.0

IR in [cm⁻¹]: 3061 (m), 3025 (m), 2953 (s), 2832 (m), 2358 (w), (1598 (s), 1580 (m), 1490 (s), 1455 (s), 1355 (w), 1287 (m), 1238 (s), 1179 (w), 1120 (m), 1088 (m), 1053 (m), 1029 (s), 911 (w), 796 (m), 750 (s), 697 (s),

Retentionszeit GC-MS: 8.90 min

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 240 M⁺, 135, 121, 105, 91, 77, 65, 51

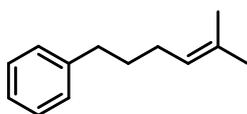
R_f (Cyclohexan/Ethylacetat: 9/1, SiO₂): 0.01

HR-MS (DI-EI): 240.151, berechnet [M]⁺ 240.1514

2-Methyl-6-phenyl-2-hexen (23)

Reaktionsvorschrift nach VV1.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan als Eluent und Kaliumpermanganat-Lösung als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 52%

Farbloses Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.58 (s, 3H), 1.60-1.72 (m, 5H), 2.00 (q, 2H, J=7.2 Hz), 2.59 (t, 2H, J=7.7 Hz), 5.13 (m, 1H), 7.10-7.33 (m, 5H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 142.76, 131.78, 128.47, 128.25, 125.61, 124.39, 35.55, 31.62, 27.69, 25.78, 17.78

Retentionszeit GC-MS: 6.45

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 174 M⁺, 145, 131, 104, 91, 69, 55, 41

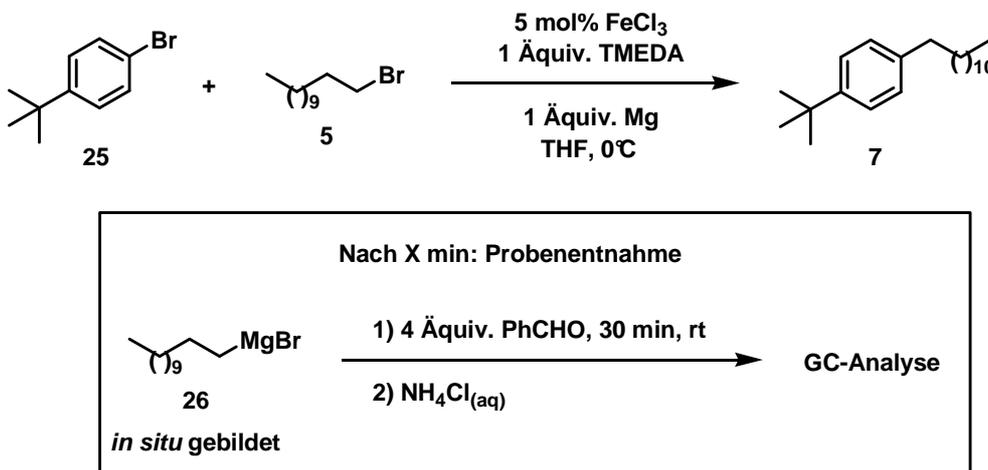
HR-MS (DI-EI): 174.141, berechnet [M]⁺ 174.1409

R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.40

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[131]

Optimierungsexperimente zur direkten Eisen-katalysierten Kreuzkupplung

Kinetische Untersuchungen



240 mg (10 mmol, 1 Äquiv.) Magnesiumspäne werden mit 40 mL trockenem THF, 81 mg (0.5 mmol, 5 mol%) Eisen(III)-chlorid und 1.81 mL (12 mmol, 1.2 Äquiv.) TMEDA versetzt und für 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Gemisch im Eisbad auf 0 °C gekühlt und 2.76 mL (10 mmol, 1 Äquiv.) *n*-Pentadecan (über Na absolutiert), 2.39 mL (10 mmol, 1 Äquiv.) Dodecylbromid und 1.73 mL (10 mmol, 1 Äquiv.) 4-*tert*-Butylbrombenzol zugegeben. Zur Reaktionskontrolle wurden zu bestimmten Zeiten jeweils 0.2 mL der Reaktionslösung entnommen, direkt mit 1 mL gesättigter Ammoniumchloridlösung hydrolysiert und mit 3x2 mL Ethylacetat extrahiert. Gleichzeitig wurden Proben zu jeweils 0.2 mL entnommen und mit 20 µL (0.2 mmol) Benzaldehyd (frisch destilliert) versetzt. Nach 30 Minuten erfolgte Hydrolyse mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und Extraktion mit 3x2 mL Ethylacetat. Die kombinierten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄) und nach Zugabe von *n*-Pentadecan als internem Standard gaschromatographisch untersucht.

Lösungsmittelscreening



29 mg (1.2 mmol, 1.2 Äquiv.) Magnesium werden mit 8.11 mg (0.05 mmol, 5 mol %) FeCl₃ in einem ausgeheiztem Kolben inertisiert und mit 2 mL trockenem Lösungsmittel versetzt. Dann werden 181 µL (1.2 mmol, 1.2 Äquiv.) TMEDA zugegeben und die gelbe Mischung für 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 123 µL (1.0 mmol) *p*-Tolylbromid und 148 µL (1.2 mmol, 1.2 Äquiv.) Cyclohexylbromid werden die Reaktionsgefäße im Wasserbad bei 20°C für 2 Stunden gerührt. Nach Hydrolyse mit gesättigter Ammoniumchloridlösung wird mit Cyclohexan extrahiert und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

	Tetrahydrofuran	2-Me-THF	Dioxan	Cyclohexan	MTBE
3 [%]	62	65	10	0	0
4 [%]	9	6	0	0	0

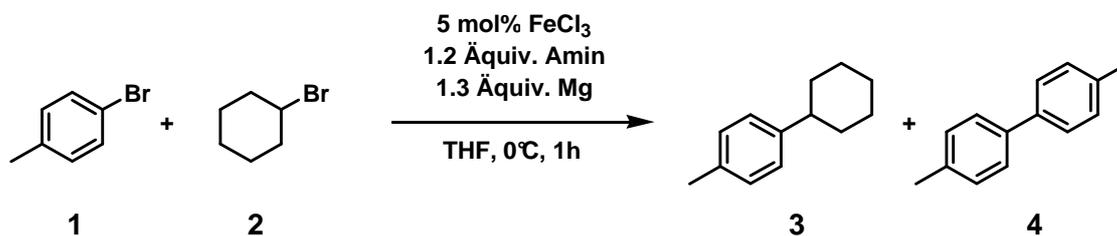
Untersuchung zur Temperaturabhängigkeit



29 mg (1.2 mmol, 1.2 Äquiv.) Magnesiumspäne werden mit 8.1 mg (0.05 mmol, 5 mol%) FeCl₃ in einem ausgeheiztem Kolben abgewogen und mit 2 mL trockenem THF versetzt. Dann werden 181 µL (1.2 mmol, 1.2 Äquiv.) TMEDA zugegeben und die gelbe Mischung für 45 Minuten gerührt. Nach Zugabe von 123 µL (1 mmol, 1 Äquiv.) *p*-Tolylbromid und 148 µL (1.2 Äquiv.) Cyclohexylbromid werden die Reaktionsgefäße bei 0 °C, 20 °C und 45 °C für 2 Stunden gerührt. Nach Quenchen mit gesättigter Ammoniumchloridlösung wird mit Cyclohexan extrahiert und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

	0°C	20°C	45°C
3 [%]	70	62	53
4 [%]	9	9	10

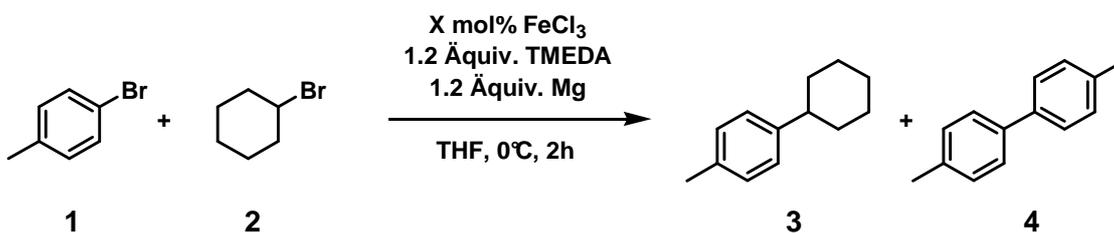
Amin-Screening



32 mg (1.3 mmol, 1.3 Äquiv.) Magnesiumspäne werden mit 8.1 mg (0.05 mmol, 5 mol%) FeCl₃ in einem ausgeheiztem Kolben abgewogen und mit 2 mL trockenem Lösungsmittel versetzt. Dann wird das Amin (1.2 mmol, 1.2 Äquiv.) zugegeben und die gelbe Mischung für 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 123 µL (1.0 mmol, 1 Äquiv.) *p*-Tolylbromid und 159 µL (1.3 mmol, 1.3 Äquiv.) Cyclohexylbromid werden die Reaktionsgefäße im Eisbad bei 0 °C für 1 Stunde gerührt. Nach Quenchen mit gesättigter Ammoniumchloridlösung wird mit Cyclohexan extrahiert und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Aminadditiv	3 [%]	4 [%]
Kein	27	8
<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylendiamin	67	8
Pyridin	0	0
1,10-Phenanthrolin	0	0
<i>N,N</i> -Dimethylanilin	31	9
Triethylamin	32	15
<i>trans</i> -Tetramethyldiaminocyclohexan	38	12
<i>trans</i> -1,2-Diaminocyclohexan	0	0

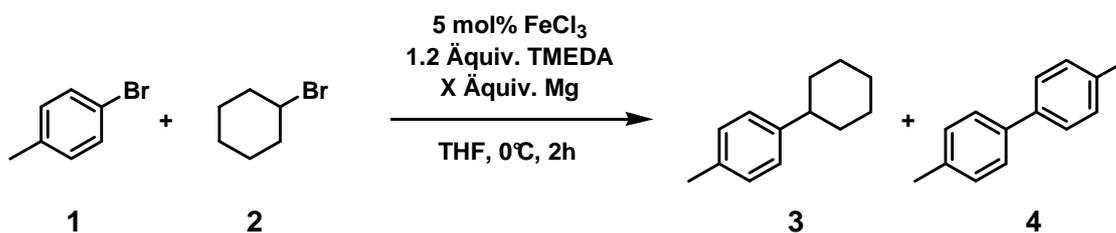
Katalysatormenge



29 mg (1.2 mmol, 1.2 Äquiv.) Magnesiumspäne werden mit X mg FeCl₃ in einem ausgeheiztem Kolben abgewogen und mit 2 mL trockenem THF versetzt. Dann werden 181 µL (1.2 mmol, 1.2 Äquiv.) TMEDA zugegeben und die gelbe Mischung für 45 Minuten gerührt. Nach Zugabe von 123 µL (1 mmol, 1 Äquiv.) *p*-Tolylbromid und 148 µL (1.2 Äquiv.) Cyclohexylbromid werden die Reaktionsgefäße bei 0 °C für 2 Stunden gerührt. Nach Hydrolyse mit gesättigter Ammoniumchloridlösung wird mit Cyclohexan extrahiert und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

	5 mol%	7.5 mol%	10 mol%	15 mol%
3 [%]	70	72	73	69
4 [%]	9	14	14	14

Untersuchung des Einfluß der Überschuskomponente auf die Ausbeute



X mg Magnesiumspäne werden mit 8.1 mg (0.05 mmol, 5 mol%) FeCl₃ in einem ausgeheiztem Kolben abgewogen und mit 2 mL trockenem THF versetzt. Dann werden 181 µL (1.2 mmol, 1.2 Äquiv.) TMEDA zugegeben und die gelbe Mischung für 45 Minuten gerührt. Nach Zugabe von *p*-Tolylbromid und Cyclohexylbromid werden die Reaktionsgefäße bei 0 °C für 2 Stunden g gerührt. Nach Hydrolyse mit gesättigter Ammoniumchloridlösung wird mit Cyclohexan extrahiert und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Aryl-Br zu Alkyl-Br	1 : 1.5	1 : 1.2	1 : 1	1.2 : 1	1.5 : 1
3 [%]	70	70	62	70	73
4 [%]	8	9	11	10	20

Präformierungszeit



29 mg (1.2 mmol, 1.2 Äquiv.) Magnesiumspäne werden mit 8.1 mg (0.05 mmol, 5 mol%) FeCl₃ in einem ausgeheiztem Kolben inertisiert und mit 2 mL trockenem THF versetzt. Dann werden 181 µL (1.2 mmol, 1.2 Äquiv.) TMEDA zugegeben und die gelbe Mischung für X Minuten gerührt.

Nach Zugabe von 123 µL (1 mmol, 1 Äquiv.) *p*-Tolylbromid und 148 µL (1.2 mmol, 1.2 Äquiv.) Cyclohexylbromid werden die Reaktionsgefäße bei 0°C für 2 Stunden gerührt. Nach Quenchen mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und 5 %iger Salzsäure wird mit Cyclohexan extrahiert und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum wieder entfernt.

	15 min	30 min	45 min	60 min	120 min
3 [%]	73	75	70	60	60
4 [%]	8	9	9	9	9

Eisensalz- und Temperaturscreening

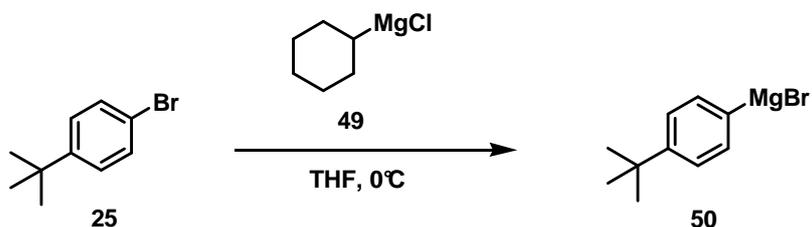


31 mg (1.3 mmol, 1.3 Äquiv.) Magnesiumspäne und 8.1 mg (0.05 mmol, 5 mol%) eines Eisensalzes werden in einem ausgeheizten 10 mL Rundkolben mit Teflon-Rührfisch unter Argonatmosphäre gegeben. Hierzu werden 4 mL trockenes Tetrahydrofuran und 181 μL (1.2 mmol) TMEDA zugegeben und die gelb-braune Mischung für 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 123 μL (1 mmol, 1 Äquiv.) *p*-Tolylbromid und 287 μl (1.2 mmol, 1.2 Äquiv.) Dodecylbromid zugegeben und die Reaktionsmischung für 8 Stunden im Kältebad (Kryostat) bei konstanter Temperatur (-20 $^\circ\text{C}$, 0 $^\circ\text{C}$, 20 $^\circ\text{C}$) gerührt. Die schwarz-braun gefärbte Reaktionsmischung wird nachfolgend mit 3 mL gesättigter Ammoniumchloridlösung und 1 mL 10%iger Salzsäurelösung gequenchet und mit Ethylacetat (3x5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und nach Zugabe von Pentadecan als internen Standard gaschromatographisch untersucht.

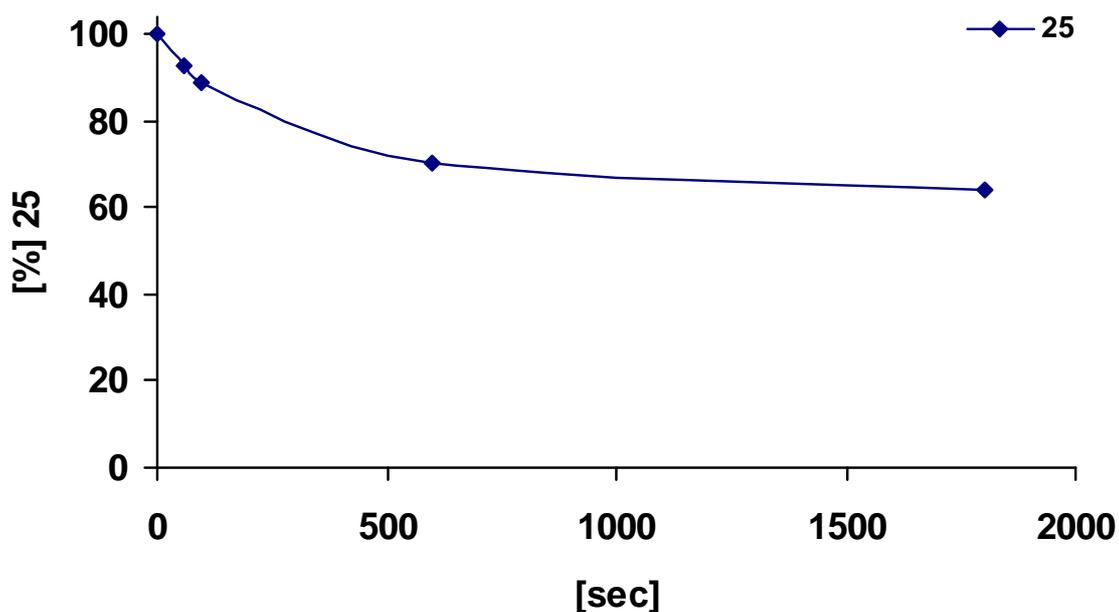
T[$^\circ\text{C}$]	[Fe] ^[a]	6 [%]	4 [%]
0	FeCl ₃	80	8
	FeCl ₂	80	8
	FeI ₂	3	1
	FeF ₂	1	0
	Fe(acac) ₃	72	9
	Fe(bzac) ₃	73	6
	Fe(II)(pc)	11	4
	Fe-Pulver	1	0
	(FeCl ₃) ₂ (tmeda) ₃ ^[b]	46	25

[a] bzac = Benzoylacetat, pc = Phthalocyanin; [b] Ohne zusätzliches TMEDA.

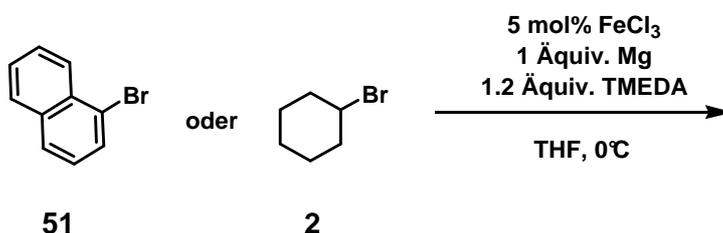
Untersuchung der Metathesereaktion



In einem ausgeheizten 10 mL Rundkolben werden 5 mL (5 mmol, 1 Äquiv.) Cyclohexylmagnesiumchlorid-Lösung (in THF, 1.0 M) gegeben und im Eisbad gekühlt. Hierzu werden anschließend 860 μL (5 mmol, 1 Äquiv.) 4-*tert*-Butylbromobenzol zugegeben und nach den unten angegebenen Zeiten Proben zu je 500 μL entnommen. Diese werden mit je 2 mL gesättigter NH_4Cl -Lösung hydrolysiert und mit Ethylacetat (2x2 mL) extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird 12 μL (0.055 mmol) Hexamethyldisiloxan zugegeben und die Probe NMR-spektroskopisch untersucht (HMDS als 2 Protonen Äquivalent).



Experimente zur Eisen-katalysierten Grignardbildung

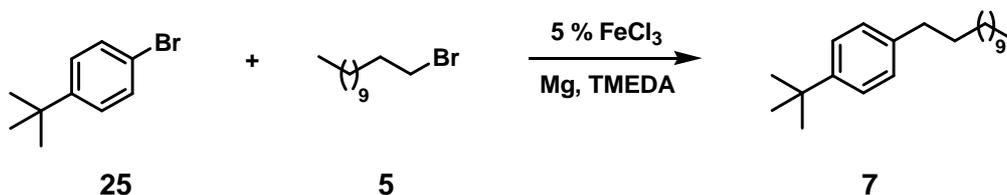


24 mg Magnesiumspäne wurden in ein ausgeheiztes Reagenzglas mit Septum und Rührfisch gegeben und mit 4 mL einer Lösung aus 8.1 mg (0.05 mmol, 5 mol%) FeCl₃ in THF versetzt. Anschließend wurden 181 µL (1.2 mmol, 1.2 Äquiv.) TMEDA zugeben und für 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Im Eisbad wurde das Gemisch gekühlt und anschließend 139 µl (1 mmol, 1 Äquiv.) 1-Bromnaphthalin oder 123 µl (1 mmol, 1 Äquiv.) Bromcyclohexan unter Rühren zugegeben. Proben zu je 50 µL wurden nach 0 min, 20 min, 40 min, 60 min und 120 min entnommen und gaschromatographisch untersucht.

Experimente zum Einfluss der TMEDA-Menge

31 mg (1.3 mmol, 1.3 Äquiv.) Magnesiumspäne wurden in ein ausgeheiztes Reagenzglas mit Septum und Rührfisch gegeben und mit 4 mL einer Lösung aus 8.1 mg (0.05 mmol, 5 mol%) FeCl₃ in THF versetzt. Anschließend wurden x µL TMEDA (0, 10, 50, 120 mol%) zugegeben und für 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Im Eisbad wurde auf 0 °C gekühlt und dann 123 µL (1 mmol, 1 Äquiv.) *p*-Tolylbromid und 310 µl (1.3 mmol, 1.3 Äquiv.) 1-Bromdodecan zugeben. Nach 3 Stunden bei 0 °C wurde *n*-Pentadecan als interner Standard zugegeben und die Reaktionsmischung gaschromatographisch untersucht.

Temperaturprofil

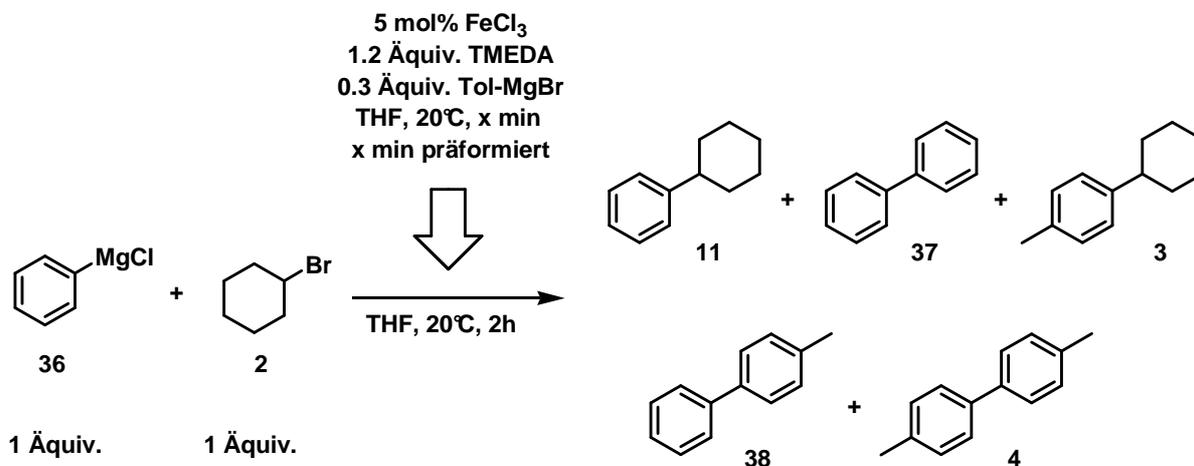


480 mg (20 mmol, 1 Äquiv.) Magnesiumspäne wurden mit 80 mL trockenem THF, 162 mg (1 mmol, 5 mol%) Eisen(III)-chlorid und 3.6 mL (12 mmol, 1.2 Äquiv.) TMEDA versetzt und für 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt (100 mL Rundkolben mit internem Thermometer). Anschließend wurde das Gemisch im Eisbad (500 mL Wasser-Eisbad) auf 0 °C gekühlt und 2.39 mL (10 mmol, 1 Äquiv.) Dodecylbromid und 1.73 mL (10 mmol, 1 Äquiv.) 4-*tert.*-Butylbrombenzol zugegeben. Es konnte ein Temperaturanstieg von < 3.5°C zum Zeitpunkt maximalen Umsatzes (nach 25 min) beobachtet werden.

Vorschrift zur Präformierung von Eisen(III)chlorid

Ein 5 mL Rundkolben wird in einer Argonatmosphäre mit 8.1 mg (0.05 mmol) FeCl₃ beladen und mit einem Gummiseptum verschlossen. Anschließend werden 2 mL absolutiertes THF über eine Spritze zugegeben, gefolgt von 181 µl (1.2 mmol) TMEDA. Die Mischung wird bei Raumtemperatur mit 0.2 mmol Tolylmagnesiumbromidlösung (1M, in THF) versetzt und 150 Minuten gerührt. Anschließend kann der präformierte Katalysator mit einer Spritze zum gewünschten Reaktionsansatz zugegeben werden.

Alterung von präformierten Eisenkomplexen

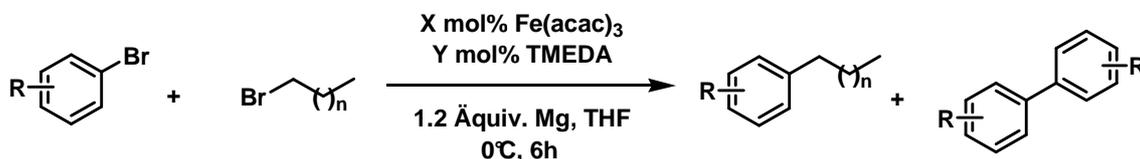


8.1 mg (0.05 mmol) Eisen(III)-chlorid wurden in 5 mL THF gelöst und mit 181 μL (1.2 mmol) TMEDA bei Raumtemperatur versetzt. Anschließend wurden 300 μL (0.3 mmol) einer Tolylmagnesiumbromidlösung (1M, in THF) zugetropft und das Reaktionsgemisch bei 20°C gerührt. Nach unterschiedlichen Zeiten wurden jeweils 500 μL der Lösung entnommen und mit je 555 μL (0.1 mmol) PhMgCl (1.8 M, in THF) und 13 μL (0.1 mmol) Cyclohexylbromid versetzt. Nach 2 Stunden Reaktionszeit bei 20°C wurde mit gesättigter Ammoniumchlorid Lösung hydrolysiert und mit 5 mL Ethylacetat extrahiert. Nach Phasentrennung wurde das Gemisch gaschromatographisch unter Zusatz von *n*-Pentadecan als internen Standard analysiert.

$t_{\text{Präformierung}}$ [min]	36 / 2	11 [%]	37 [%]	3 [%]	38 [%]	4 [%]	Farbe
3	1/1	68	7	19	3	4	gelb, klar
20	1/1	65	14	13	6	4	hell braun
150	1/1	74	12	8	4	9	dunkel braun
230	1/1	74	13	7	4	8	dunkel braun
570	1/1	78	13	0	0	12	hell braun

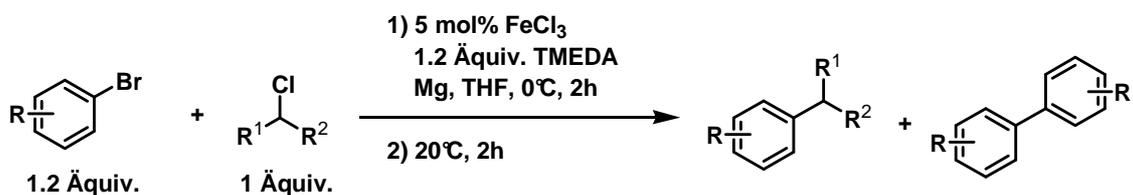
Verwendung von Eisen(III)-acetylacetonat

Allgemeine Vorschrift zu den durchgeführten Optimierungsexperimenten



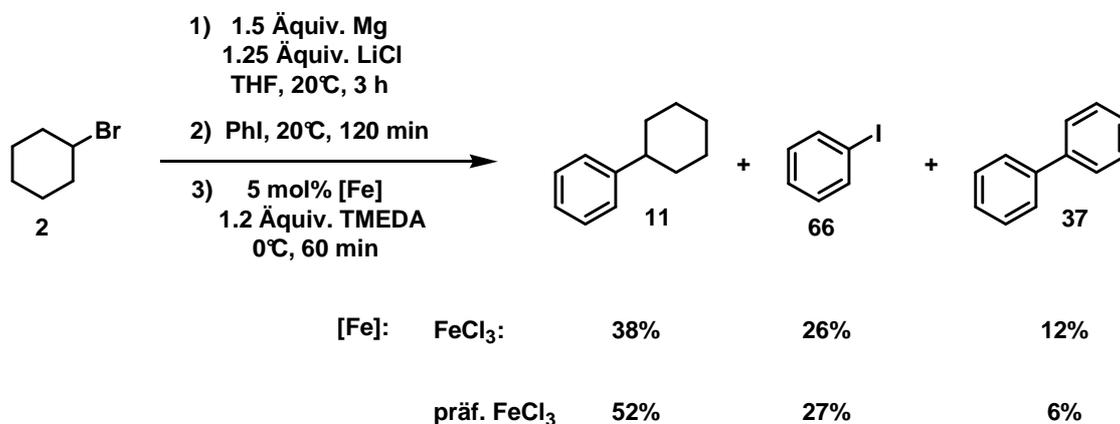
Ein 25 mL Rundkolben wird in einer Argonatmosphäre mit 58 mg (2.4 mmol, 1.2 Äquiv.) Magnesiumspänen und X mg Fe(acac)₃ beladen und mit einem Gummiseptum verschlossen. Anschließend werden 8 mL absolutiertes THF über eine Spritze zugegeben, gefolgt von Y µl TMEDA. Die Mischung wird 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Gemisch im Eisbad gekühlt und mit Arylbromid und Alkylbromid versetzt. Nach 6 h bei 0 °C wird mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (5 mL) hydrolysiert und mit Ethylacetat extrahiert (3 × 5 mL). Die kombinierten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄), im Vakuum eingengt und nach Zugabe von äquimolaren Mengen an Pentadecan gaschromatographisch untersucht.

7.3.1.2 Kupplung von Organochloriden



Ein 50 mL Rundkolben wird in einer Argonatmosphäre mit 58 mg (2.4 mmol, 1.2 Äquiv.) Magnesiumspänen beladen und mit einem Gummiseptum verschlossen. Eine Lösung aus 16.2 mg (0.1 mmol, 5 mol%) FeCl₃ in trockenem THF (8 mL) wird über eine Spritze zugegeben, gefolgt von 362 µl (2.4 mmol, 1.2 Äquiv.) TMEDA. Die Mischung wird 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Arylbromid (2.4 mmol, 1.2 Äquiv.) und Alkylchlorid (2 mmol, 1 Äquiv.) wird 2 h bei 0 °C und anschließend 2 h bei 20°C gerührt. Nach Hydrolyse mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (5 mL) und wässriger HCl (10 %, 2 mL) wird mit Ethylacetat extrahiert (3 × 10 mL). Die kombinierten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄), im Vakuum eingeeengt und säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO₂/Cyclohexan /Ethylacetat).

7.3.1.3 Magnesium-Halogen-Austauschreaktion und Kreuzkupplung

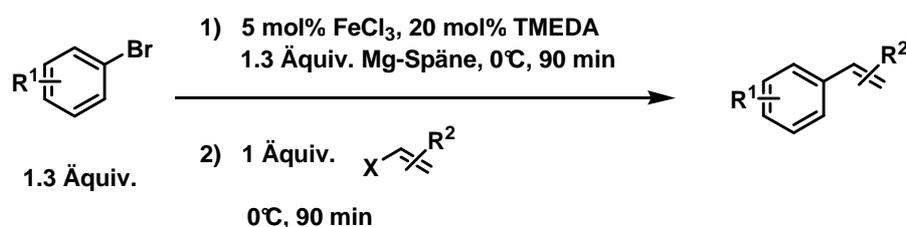


Ein 10 mL Rundkolben wird in einer Argonatmosphäre mit 36 mg (1.5 mmol, 1.5 Äquiv.) Magnesiumspänen und mit 53 mg (1.25 mmol, 1.25 Äquiv.) LiCl beladen und mit einem Gummiseptum verschlossen. 4 mL absolutiertes THF werden über eine Spritze zugegeben, gefolgt von 123 µL (1 mmol, 1 Äquiv.) Bromcyclohexan. Die Mischung wird 3 Stunden bei 20°C im Wasserbad gerührt. Anschließend werden 111 µL (1 mmol, 1 Äquiv.) Iodobenzol zugegeben und für weitere 120 min bei 20°C gerührt. Das Gemisch wird im Eisbad gekühlt und mit 181 µL (1.2 mmol, 1.2 Äquiv.) TMEDA versetzt. Anschließend werden 0.05 mmol FeCl₃ bzw. präformiertes FeCl₃ (siehe Vorschrift zur Präformierung mit TolMgBr) zugegeben und das Gemisch 60 Minuten bei 0°C gerührt. Nach Hydrolyse mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (5 mL) wird mit Ethylacetat extrahiert (3 × 5 mL). Die kombinierten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄) und nach Zugabe von *n*-Pentadecan als internem Standard gaschromatographisch untersucht.

7.3.2 Eisen-katalysierte sp²-sp² Kreuzkupplung

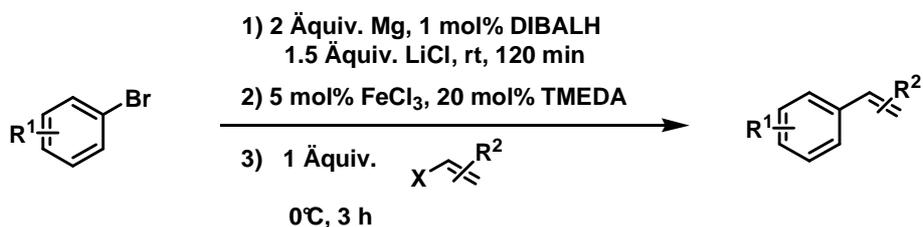
7.3.2.1 Eisen-katalysierte Alkenylierung

Versuchsvorschrift 2 (VV2) für Eisen-katalysierte Alkenylierung



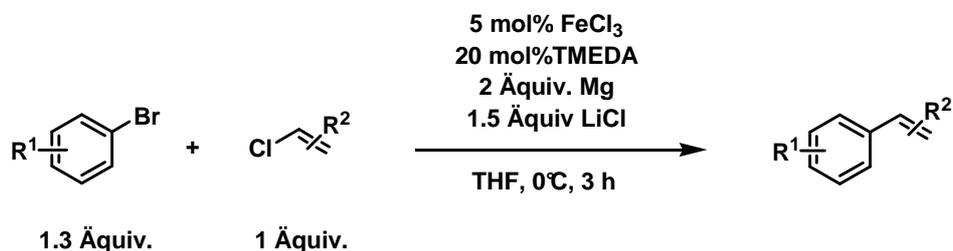
In einen 10 mL Kolben werden 62 mg (2.6 mmol, 1.3 Äquiv.) Magnesiumspäne eingewogen. Nach Zugabe einer Lösung von 16.2 mg (0.1 mmol, 5 mol%) Eisen(III)-chlorid in 6 mL absolutem THF wird 60 µL (0.4 mmol, 20 mol%) TMEDA zugegeben und die hell gelbe Mischung im Eisbad 10 Minuten gerührt. Anschließend werden Arylbromid (1.3 Äquiv.) zugeben und weiter im Eisbad gerührt. Nach 90 Minuten wird das Vinylelektrophil (1 Äquiv.) mit einer Spritze schnell zugeben und weitere 90 Minuten im Eisbad gerührt. Das Reaktionsgemisch wird durch Zugabe von 2 mL gesättigter Natriumcarbonat Lösung gequencht und 3x5 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und säulenchromatographisch aufgereinigt. (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, Anfärbereagenz: KMnO₄)

Versuchsvorschrift 3 (VV3) zur LiCl-vermittelten Alkenylierung



In einen 10 mL Kolben werden 48 mg (2 mmol, 2 Äquiv.) Magnesiumspäne eingewogen und mit 3 mL (1.5 mmol, 1.5 Äquiv.) einer LiCl/THF-Lösung (0.5 M) versetzt. Anschließend werden 10 µL (0.001 mmol, 1 mol%) DIBALH-Lösung (1 M) zugeben und 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 1.3 mmol Arylbromid wird 120 Minuten bei 20°C im Wasserbad gerührt und schließlich 500 µL einer THF-Lösung aus 8.1 mg (0.05 mmol, 5 mol%) FeCl₃ und 30 µL (0.2 mmol, 20 mol%) TMEDA und 1.0 mmol Alkenylelektrophil zugeben und das Reaktionsgemisch für 3 Stunde bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird durch Zugabe von 2 mL gesättigter Natriumcarbonat Lösung gequenchet und mit 3x5 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und säulenchromatographisch aufgereinigt. (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, Anfärbereagenz: KMnO₄)

Versuchsvorschrift 4 (VV4) zur direkten Eisen-katalysierten Kreuzkupplung mit Alkenylchloriden

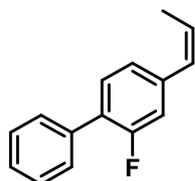


In einen 10 mL Kolben werden 48 mg (2 mmol, 2 Äquiv.) Magnesiumspäne eingewogen und mit 3 mL einer LiCl/THF Lösung (1.5 mmol LiCl) versetzt. Anschließend werden 10 µL einer 1 mmol/mL konzentrierten DIBALH-Lösung zugeben und 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 1.3 mmol Arylbromid, 1.0 mmol Alkenylelektrophil und 500 µL einer THF-Lösung aus 8.1 mg (5 mol%) FeCl₃ und 30 µL (20 mol%) TMEDA wird das Reaktionsgemisch für 3 Stunde bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird durch Zugabe von 2 mL gesättigter Natriumcarbonat Lösung gequencht und mit 3x5 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und säulenchromatographisch aufgereinigt. (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, Anfärbereagenz: KMnO₄).

2-Fluor-4-propenylbiphenyl (83)

Reaktionsvorschrift nach VV2.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan als Eluent und Kaliumpermanganat-Lösung als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 58%

Farbloses Öl

Z/E: 0.7 / 0.3 (über $^1\text{H-NMR}$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2.0 (m, 3H), 5.95 (m, 0.7H), 6.4 (m, 0.3H), 6.49 (m, 1H), 7.18 - 7.60 (8H, m)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 159.7 (d) , 138.9, 135.8, 130.9-127.2(m) , 125.0, 124.4, 122.0, 116.2 (d), 113.0 (d), 18.5, 14.8

Retentionszeit GC-MS: 8.10 min

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 212 M^+ , 196, 185, 170, 135, 115, 78, 51

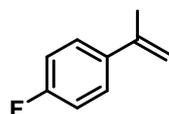
R_f (Cyclohexan, SiO_2): 0.33

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[132]

1-Fluor-4-isopropenylbenzol (77)

Reaktionsvorschrift nach VV2.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan als Eluent und Kaliumpermanganat-Lösung als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 67%

Farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2.14 (s, 3H), 5.07 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 7.0 (t, 2H), 7.44 (m, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 163.9, 160.6, 142.2, 137.3, 127.1, 127.0, 115.1, 114.8, 112.2, 21.9

Retentionszeit GC-MS: 3.90 min

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 212 M⁺, 196, 185, 170, 135, 115, 78, 51

IR-Spektrum in [cm⁻¹]: 2920 (m), 2852 (w), 1599 (m), 1508 (s), 1232 (s), 1160 (s), 891 (m), 836 (s)

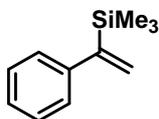
R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.40

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[133]

4-(1-Trimethylsilyl-vinyl)benzol (73)

Reaktionsvorschrift nach VV2.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan als Eluent und Kaliumpermanganat-Lösung als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 82%

Farbloses Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.24 (s, 9H), 5.67 (d, 1H, J=3.0 Hz), 5.88 (d, 1H, J=3.0 Hz), 7.28 (m, 5H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 153.5, 144.8, 128.1, 127.1, 126.7, 126.2, -0.85

Retentionszeit GC-MS: 5.19 min

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 176 M⁺, 161, 145, 135, 103, 73, 58, 51

IR-Spektrum in [cm⁻¹]: 3055 (m), 2952 (s), 1488 (s), 1440 (m), 1403 (s), 1246 (s), 1070 (m), 1027 (m), 929 (s), 909 (s), 824 (br, s), 757 (br, s), 697 (br, s)

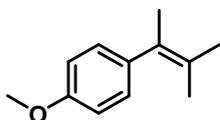
R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.43

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[134]

1-(1,2-Dimethyl-propenyl)-4-methoxybenzol (88)

Reaktionsvorschrift nach VV3.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan als Eluent und Kaliumpermanganat-Lösung als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 68%

Farbloses Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.65 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.88 (d, 2H, J=9.2 Hz), 7.09 (d, 2H, J=9.2 Hz)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 157.5, 137.7, 129.4, 126.9, 113.4, 113.2, 55.1, 22.1, 20.9, 20.6

Retentionszeit GC-MS: 6.30 min

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 176 M⁺, 161, 145, 115, 91, 79, 65

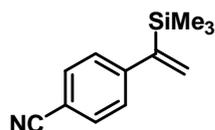
R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.15

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[135]

4-(1-Trimethylsilyl-vinyl)benzonitril (89)

Reaktionsvorschrift nach VV3.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan/Ethylacetat (8/1) als Eluent und Kaliumpermanganat-Lösung als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 51%

Farbloses Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.18 (s, 9H), 5.75 (d, 1H, J=2.7 Hz), 5.84 (d, 1H, J=2.7 Hz), 7.23 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.60 (d, 2H, J=8.3 Hz)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 152.6, 149.9, 132.0, 129.0, 127.4, 119.1, 109.9, -1.0

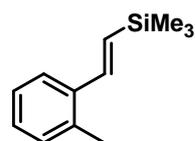
R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.1

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[136]

2-(2-Trimethylsilyl-vinyl)methylbenzol (79)

Reaktionsvorschrift nach VV3.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan als Eluent und Kaliumpermanganat-Lösung als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 81%

Farbloses Öl.

Z/E: 0.42 / 0.52 (über ¹H-NMR)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.23 (s, 9H), 2.43 (s, 3H), 6.41 (s, 0.42H), 7.47 (s, 0.52H), 7.14-7.26 (m, 4H), 7.57 (m, 1H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 141.4, 137.7, 135.3, 131.4, 130.4, 127.8, 126.1, 125.3, 19.6, -1.0

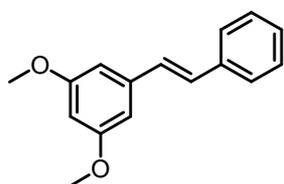
R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.1

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[137]

1,3-Dimethoxy-5-styrylbenzol (90)

Reaktionsvorschrift nach VV3.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan als Eluent und Kaliumpermanganat-Lösung als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 71%

Farbloser kristalliner Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 3.92 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.88 (d, 1H, 8 Hz), 7.07 (t, 4H, 10 Hz), 7.28 (m, 1H), 7.38 (t, 2H, 8 Hz), 7.53 (d, 2H, 8 Hz)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 149.10, 148.92, 137.52, 130.44, 128.69, 128.47, 127.32, 126.81, 126.29, 119.92, 111.17, 108.67, 55.95, 55.68

Retentionszeit GC-MS: 10.06 min

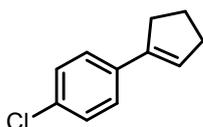
LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 240 M⁺, 225, 210, 181, 152, 135, 91, 79

R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.05

mp: 54°C (in MeOH umkristallisiert)

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[138]

1-Chlor-4-cyclopentenylbenzol (93)



Ausbeute: 56%

Farbloses Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2.04 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.24-7.39 (m, 4H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 128.3, 126.7, 33.39, 33.17, 23.32

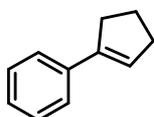
R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.50

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[139]

Cyclopentenylbenzol (87)

Reaktionsvorschrift nach VV 4.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan als Eluent und Kaliumpermanganat-Lösung als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 81%

Farbloses Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2.08 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 6.20 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.50 (d, 2H, 8 Hz)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 142.47, 136.85, 128.29, 126.84, 126.11, 125.58, 33.39, 33.21, 23.40

Retentionszeit GC-MS: 6.01 min

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 144 M⁺, 130, 115, 91, 77, 51

HR-MS (EI, 70 eV): zu flüchtig.

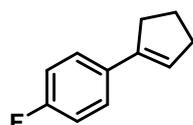
R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.45

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[140]

1-Fluor-4-cyclopentenylbenzol (94)

Reaktionsvorschrift nach VV4:

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan als Eluent und Kaliumpermanganat-Lösung als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 58%

Farbloses Öl

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 162 M⁺, 147, 133, 121, 109, 96, 83, 66

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2.03 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 6.11 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.40 (m, 2H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 163.51, 160.25, 141.37, 133.01, 127.09, 126.99, 125.75, 115.19, 114.91, 33.37, 23.38

Retentionszeit GC-MS: 6.02 min

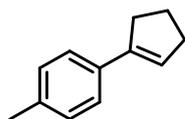
R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.40

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[141]

1-Methyl-4-cyclopentenylbenzol (92)

Reaktionsvorschrift nach VV 4.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan als Eluent und Kaliumpermanganat-Lösung als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 85%

Farbloses Öl

Retentionszeit GC-MS: 6.60 min

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 158 M⁺, 142, 131, 118, 91, 71, 51

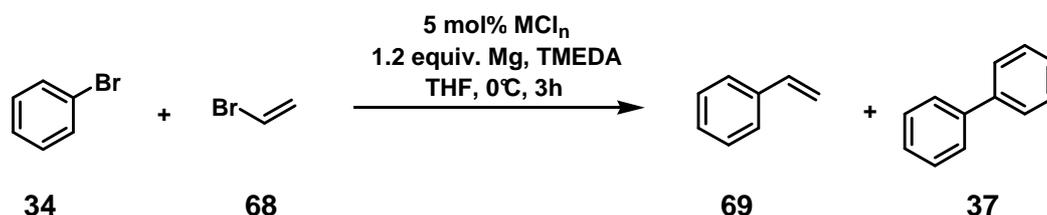
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2.08 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.53 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 6.14 (m, 1H), 7.13 (d, 2H, 8 Hz), 7.35 (d, 2H, 8 Hz)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 142.3, 136.4, 134.0, 128.9, 125.4, 125.0, 33.3, 33.2, 23.3, 21.1

R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.40

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[142]

Metallsalzscreening zur direkten Alkenylierung

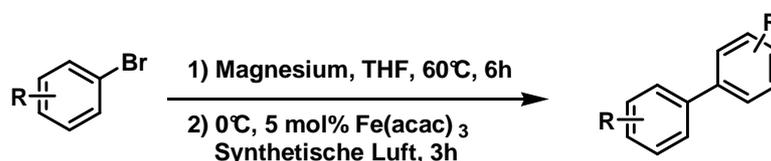


28 mg (1.2 mmol, 1.2 Äquiv.) Magnesiumpulver und 0.05 mmol MCl_x (5 mol%) werden zusammen in einen Glaskolben eingewogen und interisiert (Argon). Anschließend werden 4 mL absolutiertes THF und 181 μ L (1.2 Äquivalente, 1.2 mmol) TMEDA (je nach Ansatz) zugegeben und die Reaktionsansätze 5 Minuten im Eisbad gerührt. Dann werden 1 mL (1 mmol) Vinylbromid-Lösung (THF, 1 M) und 106 μ L (1 mmol, 1 Äquiv.) Brombenzol zugeben und das Gemisch drei Stunden bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird durch Zugabe von 2 mL gesättigter Natriumcarbonat Lösung gequencht und mit 3x5 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und gaschromatographisch (GC-FID, internem Standard) analysiert.

Eintrag	MCl_n	TMEDA [mol%]	69 [%]	37 [%]
1	$CrCl_3$	0	10	1
2		120	24	1
3	$MnCl_2$	0	7	1
4		120	6	1
5	$FeCl_3$	0	28	2
6		120	27	1
7	$CoCl_2$	0	38	5
8		120	29	6

7.3.2.1 Oxidative Aryl-Aryl Kupplungen

Versuchsvorschrift (VV 5) zur oxidativen Eisen-katalysierten Biarylkupplung

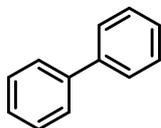


In einen 10 mL Rundkolben wurden 52 mg (2.2 mmol, 1.2 Äquiv.) Magnesiumspäne eingewogen, der Kolben mit einem Gummiseptum verschlossen und inertisiert (Argon). Hierzu wurden 4 mL trocknes THF und 2 mmol Arylbromid zugegeben und das Gemisch auf 60°C erwärmt. Nach 6 Stunden wurde das Gemisch auf 0°C gekühlt und 0.5 mL einer Fe(acac)₃-Lösung (0.1 mmol, 5 mol%, in THF) mit einer Spritze in einer Portion zugegeben. Über eine Kanüle wurde anschließend synthetische Luft eingeleitet (etwa 20 mL/min) Nach 3 Stunden bei 0°C wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (2 mL) gequenchet und anschließend mit Ethylacetat extrahiert (3 × 4 mL). Das Reaktionsgemisch wurde unter verminderten Druck eingeeengt und säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat)

Biphenyl (37)

Reaktionsvorschrift nach VV5:

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan/Ethylacetat (9/1) als Eluent.



Ausbeute: 74%

Farbloser Feststoff

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.66 (m, 4H, 7.2 Hz, 1.5 Hz), 7.54 (tt, 4H, 7.2 Hz, 1.5 Hz), 7.41 (tt, 2H, 2.1 Hz, 7.5 Hz)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 141.1, 128.7, 127.2, 127.1

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 154 M+, 128, 102, 76, 51, 27

IR in [cm⁻¹]: 3060 (m), 3031 (m), 1942 (w), 1874 (w), 1816 (w), 1596 (m), 1479 (m), 1427 (s), 1343 (m), 1310 (w), 1216 (w), 1180 (w), 1168 (m), 1113 (w), 1090 (m), 1040 (m), 1006 (m), 901 (s), 760 (s), 725 (s), 692 (s)

R_f (Cyclohexan/Ethylacetat 9:1, SiO₂): 0.60

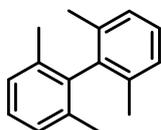
mp: 65°C (aus MeOH umkristallisiert)

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^{[143],[144]}

2,2',6,6'-Tetramethylbiphenyl (95)

Reaktionsvorschrift nach VV5:

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan/Ethylacetat (99:1) als Eluent.



Ausbeute: 49%

Farbloser Feststoff

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.30-7.17 (m, 6H), 1.96 (s, 12H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 139.9, 135.4, 127.4, 126.8, 19.8

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 210 M+, 195, 180, 165, 152, 141, 128, 115, 103, 89, 77, 63, 51

IR in [cm⁻¹]: 3014 (m), 2935 (m), 2918 (m), 2851 (m), 2360 (m), 2335 (w), 1921 (w), 1850 (w), 1773 (w), 1582 (w), 1461 (s), 1439 (m), 1375 (m), 1162 (m), 1107 (m), 1033 (m), 1002 (s), 982 (w), 763 (s), 748 (s), 729 (w), 697 (w), 667 (w)

R_f (Cyclohexan/Ethylacetat 99:1, SiO₂): 0.5

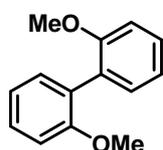
mp: 65°C (aus MeOH umkristallisiert)

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[145]

2,2'-Dimethoxybiphenyl (96)

Reaktionsvorschrift nach VV5:

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan/Ethylacetat (5/1) als Eluent.



Ausbeute: 59%

Farbloser Feststoff

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.53 (dt, 2H, 1.8 Hz, 7.8 Hz), 7.24 (td, 2H, 1.5 Hz, 7.2 Hz), 6.95-7.02 (m, 4H), 3.76 (s, 6H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 157.0, 131.4, 128.5, 127.8, 120.3, 111.0, 55.6

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 214 M+, 199, 184, 168, 155, 139, 128, 115, 102, 89, 75, 63, 51

IR in [cm⁻¹]: 3046 (w), 3022 (m), 2959 (s), 2912 (s), 2833 (s), 2036 (w), 1953 (w), 1913 (w), 1795 (w), 1588 (s), 1479 (s), 1454 (s), 1427 (s), 1293 (s), 1283 (s), 1427 (s), 1226 (s), 1163 (s), 1125 (s), 1018 (s), 999 (s), 935 (m), 863 (m), 809 (m), 784 (s), 763 (s), 712 (s)

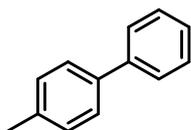
R_f (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1, SiO₂): 0.3

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[146]

4-Methylbiphenyl (38)

Reaktionsvorschrift nach VV5:

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan/Ethylacetat (5/1) als Eluent.



Ausbeute: 64%

Farbloser Feststoff

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.48 (t, 2H, 5.4 Hz, H-2), 7.42-7.31 (m, 3H, H-3,6), 7.23 (t, 1H, 7.2 Hz, H-4), 7.18-7.14 (m, 2H, H-7), 2.30 (s, 3H, H-9)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 141.1, 138.3, 137.0, 129.5, 128.7, 127.1, 127.0, 121.1

Retentionszeit GC-MS: 6.01 min

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 154 M⁺, 128, 102, 76, 51, 27

IR in [cm⁻¹]: 168 M⁺, 152, 139, 115, 102, 91, 87, 82, 77, 63, 51

R_f (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1, SiO₂): 0.60

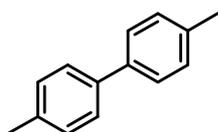
mp: 46°C (aus MeOH umkristallisiert)

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[147]

4,4'-Dimethylbiphenyl (4)

Reaktionsvorschrift nach VV5:

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan/Ethylacetat (5/1) als Eluent.



Ausbeute: 69%

Farbloser Feststoff

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.52 (d, 4H, 8.1 Hz), 7.28 (d, 4H, 8.1 Hz), 2.43 (s, 6H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 138.3, 136.7, 129.4, 126.8, 21.1

Retentionszeit GC-MS: 6.01 min

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 167M⁺, 152, 139, 128, 115, 102, 91, 82, 76, 70, 63, 51

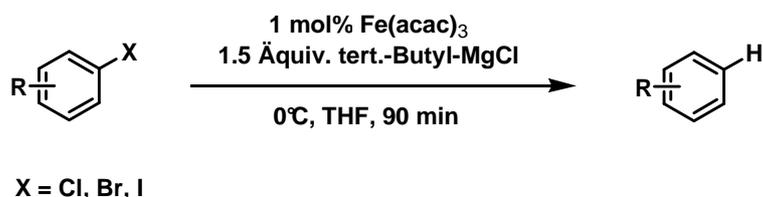
IR in [cm⁻¹]: 3022 (m), 2922 (s), 1500 (s), 1452 (w), 1429 (w), 1310 (w), 1259 (s), 1123 (m), 1089 (m), 1028 (s), 905 (s), 838 (m), 801 (s), 724 (m), 698 (m)

R_f (Cyclohexan/Ethylacetat 9:1, SiO₂): 0.68

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^{[148],[149]}

7.3.2 Eisen-katalysierte Hydrodehalogenierung von Arylhalogeniden

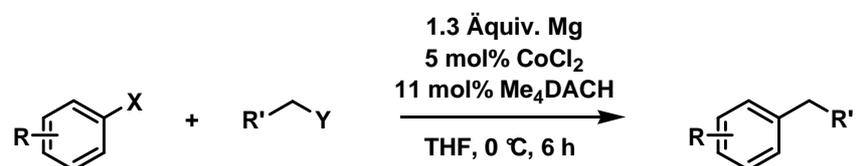
Versuchsvorschrift 6 (VV 6) zur Eisen-katalysierten Hydrodehalogenierung



In einen 10 mL Rundkolben wurden 1 mmol Arylhalogenid eingewogen, der Kolben mit einem Gummiseptum verschlossen und inertisiert (Argon). Eine Fe(acac)_3 -Lösung (3.5 mg, 1 mol%) in trockenem THF (4 mL) wurde zugegeben und das Gemisch für 5 Minuten im Eisbad gerührt. Anschließend wurden 1.5 Äquivalente *tert*-Butylmagnesiumchlorid (1.7 M, 0.9 mL) mit einer Spritze in einer Portion schnell zugegeben. Nach 90 Minuten bei 0°C wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (2 mL) gequench und anschließend mit Ethylacetat extrahiert (3×4 mL). Das Reaktionsgemisch wurde mittels GC-FID mit internem Standard (Pentadecan) untersucht und mit analytisch reinen Vergleichssubstanzen verglichen.

7.3.3 Kobalt-katalysierte Kreuzkupplung

Versuchsvorschrift 7 (VV 7) für direkte Kobalt-katalysierte Kreuzkupplung

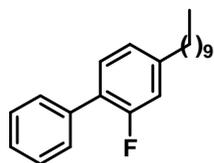


Ein 50 mL Rundkolben wird in einer Argonatmosphäre mit Magnesiumspänen (63 mg, 2.6 mmol) beladen und mit einem Gummiseptum verschlossen. Eine Lösung aus CoCl₂ (13 mg, 0.1 mmol, 5 mol%) und 38 µL Me₄DACH in trockenem THF (8 mL) wird über eine Spritze zugegeben. Die Mischung wird 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Arylbromid (2.4 mmol) und Alkylbromid (2 mmol) wird 6 h bei 0 °C gerührt. Nach Hydrolyse mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (5 mL) und wässriger HCl (10 %, 2 mL) wird mit Ethylacetat extrahiert (3 × 5 mL). Die kombinierten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄), im Vakuum eingeeengt und säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO₂/Cyclohexan/Ethylacetat).

4-Decyl-2-fluorbiphenyl (119)

Reaktionsvorschrift nach VV7.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan als Eluent und Molybdatophosphorsäure als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 59%

Farbloses Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.89 (t, 3H), 1.28 (m, 14H), 1.65 (m, 2H), 2.64 (t, 2H, J=7Hz), 7.00 (m, 2H), 7.28-7.60 (m, 6H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): (d: 158.03, 161.31) , 144.64, 135.98, 130.37, 128.97, 128.4, 127.370, 124.39, (d: 115.73, 116.02), 35.47, 31.94, 31.19, 29.65-29.30, 22.72, 14.15

IR in [cm⁻¹]: 3032 (w), 2919 (s), 2852 (s), 1623 (m), 1580 (m), 1558 (m), 1515 (m), 1482 (s), 1464 (s), 1415 (s), 1266 (m), 1229 (m), 1127 (s), 1074 (m), 1009 (m), 948 (m), 912 (m), 867 (m), 824 (s), 763 (s).

Retentionszeit GC-MS: 10.9 min

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 312 M⁺, 281, 207, 198, 185, 165, 152, 133, 83, 67, 55

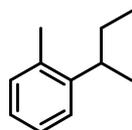
HR-MS (DI-EI): 312.255, berechnet [M]⁺ 312.225

R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.50

2-Methyl-s-butylbenzol (120)

Reaktionsvorschrift nach VV7.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan als Eluent und Molybdatophosphorsäure als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 52%

Farbloses Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.87 (t, 3H, J=7.3 Hz), 1.22 (d, 3H, J=9.9 Hz), 1.62 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.89 (m, 1H), 7.04-7.23 (m, 4H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 145.87, 135.45, 130.12, 126.11, 125.36, 125.23, 36.17, 30.55, 21.18, 19.61, 12.30

IR in [cm⁻¹]: 2957 (s), 2921 (s), 2866 (m), 1486 (m), 1455 (s), 1374 (m), 755 (s), 726 (s)

Retentionszeit GC-MS: 5.08 min

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 148 M⁺, 119, 115, 105, 91, 77, 65, 51

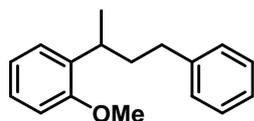
R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.60

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[150]

1-Methoxy-2-(4-phenylbutan-2-yl)benzol (59)

Reaktionsvorschrift nach VV7.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan/Ethylacetat (9/1) als Eluent und Molybdätdiäthylphosphorsäure als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 40%

Farbloses Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.20-7.06 (m, 7H), 6.88 (d, 1H, 7.5 Hz), 6.79 (d, 1H, 8.1 Hz), 4.74 (s, 3H), 3.17 (q, 1H, 7.2 Hz), 2.56-2.38 (m, 2H), 1.96-1.70 (m, 2H), 1.17 (d, 3H, 6.9 Hz)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 157.1, 135.5, 125.5, 128.4, 128.1, 126.8, 126.6, 125.5, 120.6, 110.5, 55.3, 38.9, 34.0, 31.8, 21.0

IR in [cm⁻¹]: 3061 (m), 3025 (m), 2953 (s), 2832 (m), 2358 (w), (1598 (s), 1580 (m), 1490 (s), 1455 (s), 1355 (w), 1287 (m), 1238 (s), 1179 (w), 1120 (m), 1088 (m), 1053 (m), 1029 (s), 911 (w), 796 (m), 750 (s), 697 (s),

Retentionszeit GC-MS: 8.90 min

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 240 M⁺, 135, 121, 105, 91, 77, 65, 51

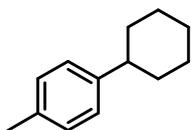
R_f (Cyclohexan/Ethylacetat: 9/1, SiO₂): 0.01

HR-MS (DI-EI): 240.151, berechnet [M]⁺ 240.1514

1-Cyclohexyl-4-methylbenzol (3)

Reaktionsvorschrift nach VV7.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan als Eluent und Molybdätophosphorsäure als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 66%

Farbloses Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.28-1.91 (m, 10H), 2.35 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 7.14 (m, 4H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 145.18, 135.20, 129.00, 126.72, 44.20, 34.62, 27.00, 26.23, 21.01

Retentionszeit GC-MS: 6.98 min

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 174 M⁺, 159, 145, 131, 118, 105, 91, 77, 65, 51

HR-MS (DI-EI): 174.141, berechnet [M]⁺ 174.1409

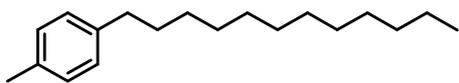
R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.50

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[28]

1-Dodecyl-4-methylbenzol (6)

Reaktionsvorschrift nach VV7.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan als Eluent und Molybdätophosphorsäure als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 76%

Farbloses Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.00 (t, 3H, J=6.9 Hz), 1.38-1.42 (m, 18H), 1.73 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.67 (t, 2H, J=7.9 Hz), 7.17 (m, 4H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 139.94, 134.95, 128.99, 128.36, 35.67, 32.08, 31.80, 29.83, 29.77, 29.70, 29.51, 22.84, 21.07, 14.23

Retentionszeit GC-MS: 9.46 min

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 260 M⁺, 147, 133, 118, 105, 91, 79, 77, 65, 55

HR-MS (DI-EI): 260.250, berechnet [M]⁺ 260.2504

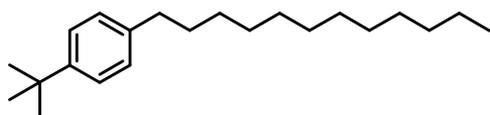
R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.55

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[34]

1-Dodecyl-4-*t*-butylbenzol (7)

Reaktionsvorschrift nach VV7.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan als Eluent und Molybdatophosphorsäure als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 53%

Farbloses Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.87 (t, 3H, J=6.9 Hz), 1.20-1.29 (m, 18H), 1.30 (s, 9H), 1.59 (m, 2H), 2.56 (t, 2H, J=7.9 Hz), 7.10 (d, 2H, J=8.2 Hz), 7.29 (d, 2H, J=8.2 Hz)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 148.30, 139.93, 128.05, 125.12, 35.49, 34.35, 31.98, 31.56, 31.47, 29.74-29.42, 22.75, 14.17

IR in [cm⁻¹]: 2957 (m), 2927 (s), 2853 (m), 1516 (w), 1466 (m), 1363 (w), 831 (m)

Retentionszeit GC-MS: 11.91 min

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 302 M⁺, 287, 207, 147, 132, 117, 105, 91, 57

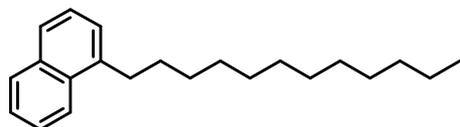
R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.59

EA (C₂₂H₃₈): C 86.8 H 12.6 (berechnet: C 87.3 H 12.7)

1-Dodecyl-naphthalin (9)

Reaktionsvorschrift nach VV7.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan als Eluent und Molybdatophosphorsäure als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 68%

Farbloses Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.87 (t, 3H, J=6.8 Hz), 1.26-1.37 (m, 18H), 1.72 (m, 2H), 3.03 (t, 2H, J=8.0 Hz), 7.26-7.68 (m, 3H), 7.76 (m, 1H), 7.81 (m, 2H), 8.05 (m, 1H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 139.10, 133.97, 132.02, 128.80, 127.95, 126.44, 125.88, 125.60, 125.39, 123.97, 33.22, 32.03, 30.96, 29.96, 29.77 (br) , 29.47, 22.80, 14.22

Retentionszeit GC-MS: 11.21 min

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 296 M⁺, 167, 154, 141, 128, 115, 91, 77, 55

HR-MS (DI-EI): 296.250, berechnet [M]⁺ 296.2504

R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.56

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[120]

1-Cyclohexylnaphthalin (10)

Reaktionsvorschrift nach VV7.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan als Eluent und Molybdätophosphorsäure als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 85%

Farbloses Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.26-1.47 (m, 1H), 1.47-1.70 (m, 4H), 1.79-2.19 (m, 5H), 3.36 (m, 1H), 7.39-7.57 (m, 4H), 7.76 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.84 (m, 1H), 8.05 (d, 1H, J=8.2 Hz)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 143.87, 133.99, 131.42, 129.00, 126.28, 125.73, 125.65, 125.27, 123.27, 122.33, 39.35, 34.29, 27.37, 26.62

IR in [cm⁻¹]: 3047 (m), 2920 (s), 2828 (s), 1916 (w), 1595 (s), 1506 (s), 1447 (s), 1394 (s) 1265 (m), 987 (s), 768 (s), 728 (s)

Retentionszeit GC-MS: 9.26 min

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 210 M⁺, 204, 181, 167, 153, 141, 128, 115, 101, 89, 77, 67, 51

HR-MS (DI-EI): 210.141, berechnet [M]⁺ 210.1409

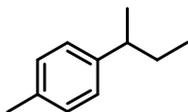
R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.46

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[28]

1-(2-Butyl)-4-methylbenzol (12)

Reaktionsvorschrift nach VV7.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan als Eluent und Molybdätophosphorsäure als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 73%

Farbloses Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.81 (t, 3H, J=7.3 Hz), 1.21 (d, 3H, J=7.0 Hz), 1.57 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 7.08 (m, 4H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 144.74, 135.21, 129.03, 127.01, 41.38, 31.32, 22.05, 21.08, 12.37

Retentionszeit GC-MS: 5.05 min

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 148 M⁺, 133, 119, 105, 91, 77, 65, 51

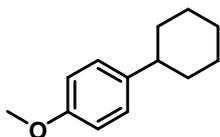
R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.63

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[122]

1-Cyclohexyl-4-methoxybenzol (13)

Reaktionsvorschrift nach VV7.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan als Eluent und Molybdätophosphorsäure als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 56%

Farbloses Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.28-1.1.47 (m, 5H), 1.74-1.88 (m, 5H), 2.47 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 6.85 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.15 (d, 2H, J=8.3 Hz)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 157.67, 140.39, 127.64, 113.67, 55.24, 43.72, 34.76, 27.16, 26.21

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 190 M⁺, 161, 147, 134, 121, 115, 108, 103, 91, 82, 77, 65, 51

IR in [cm⁻¹]: 3018 (w), 2920 (s), 2848 (s), 1447 (m), 1242 (s), 1034 (m), 806 (m)

HR-MS (DI-EI): 190.135, berechnet $[M]^+$ 190.1358

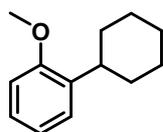
R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.35

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[28]

1-Cyclohexyl-2-methoxybenzol (14)

Reaktionsvorschrift nach VV7.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan als Eluent und Molybdätophosphorsäure als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 72%

Farbloses Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.29-1.86 (m, 10H), 2.98 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 7.15-7.29 (m, 4H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 156.71, 136.26, 126.49, 120.56, 110.34, 55.38, 36.76, 33.24, 27.13, 26.47

Retentionszeit GC-MS: 7.56 min

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 190 M⁺, 161, 147, 134, 121, 115, 108, 103, 91, 82, 77, 65, 51

IR in [cm⁻¹]: 3018 (w), 2924 (s), 2848 (s), 1490 (s), 1463 (s), 1237 (s), 1053 (m), 1031 (m), 749 (s)

HR-MS (DI-EI): 190.135, berechnet $[M]^+$ 190.1358

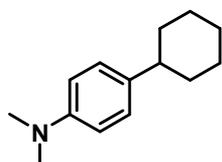
R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.35

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[123]

N,N-Dimethylamino-4-cyclohexylbenzol (24)

Reaktionsvorschrift nach VV7.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan/Ethylacetat (9/1) als Eluent und Molybdätophosphorsäure als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 68%

Farbloses Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.25-1.46 (m, 5H), 1.72-1.85 (m, 5H), 2.42 (m, 1H), 2.92 (s, 6H), 6.72 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.10 (d, 2H, J=8.7 Hz)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 148.94, 136.76, 127.31, 113.07, 43.51, 40.99, 34.73, 27.04, 26.25

Retentionszeit GC-MS: 8.62 min

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 203 M⁺, 188, 174, 160, 146, 134, 118, 103, 91, 77, 65, 51

IR in [cm⁻¹]: 3018 (w), 2918 (s), 2846 (s), 1612 (s), 1520 (s), 1446 (s), 1340 (s), 1162 (s), 947 (m), 811 (s)

HR-MS (DI-EI): 203.156, berechnet [M]⁺ 203.1674

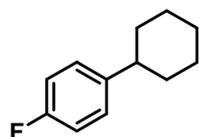
R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.08

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[126]

1-Cyclohexyl-4-fluorbenzol (22)

Reaktionsvorschrift nach VV7.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan als Eluent und Molybdätophosphorsäure als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 62%

Farbloses Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.07-1.96 (m, 10H, m), 2.47 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.15 (m, 2H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 128.12, 128.02, 126.66, 115.05, 114.78, 43.86, 34.67, 26.89, 26.11

IR in [cm⁻¹]: 2924 (m), 2851 (m), 1516 (s), 1449 (m), 1225 (m), 1158 (m), 827 (s).

Retentionszeit GC-MS: 6.45 min

LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 178 M⁺, 149, 135, 122, 109, 96, 83, 77, 67, 51

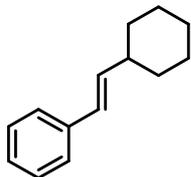
R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.45

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[145]

(2-Cyclohexylvinyl)benzol (19)

Reaktionsvorschrift nach VV7.

Säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan als Eluent und Kaliumpermanganat-Lösung als Anfärbereagenz.



Ausbeute: 39%

Farbloses Öl

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.16-1.46 (m, 5H) 1.67-1.90 (m, 5H), 2.12 (m, 1H), 6.10-6.23 (m, 1H), 6.27-6.40 (m, 1H), 7.16-7.37 (m, 5H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 138.14, 136.89, 128.53, 127.34, 126.80, 126.03, 41.25, 33.36, 33.06, 26.28, 26.15

Retentionszeit GC-MS: 7.86 min

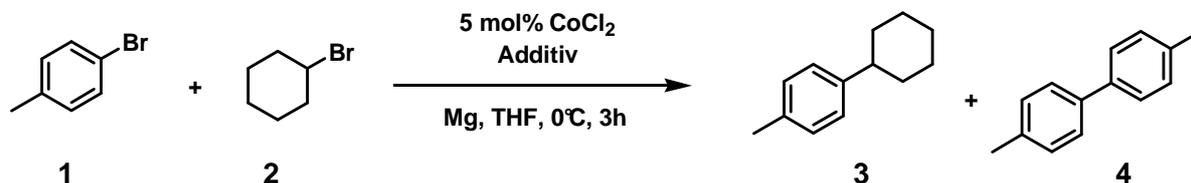
LR-MS (EI, 70 eV, m/z): 186 M⁺, 143, 129, 115, 104, 91, 77, 67, 51

HR-MS (DI-EI): 186.141, berechnet [M]⁺ 186.1409

R_f (Cyclohexan, SiO₂): 0.40

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^{[128],[129]}

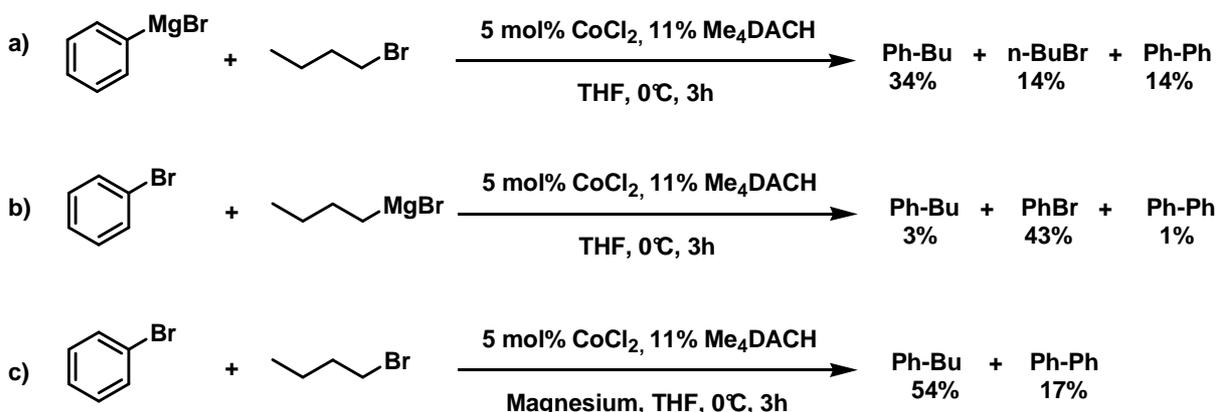
Optimierungsexperimente zur direkten Kobalt-katalysierten Kreuzkupplung



Ein 10 mL Rundkolben wird in einer Argonatmosphäre mit Magnesiumspänen (28 mg, 1.2 mmol) beladen und mit einem Gummiseptum verschlossen. Eine Lösung aus CoCl₂ (6.5 mg, 0.05 mmol, 5 mol%) und Aminadditiv (6 mol% oder 11 mol%) in trockenem THF (4 mL) wird über eine Spritze zugegeben.

Nach Einstellen der gewünschten Temperatur wurde das Arylbromid (2.x mmol) und Alkylbromid (2.y mmol) zugeben und 6 h gerührt. Nach Hydrolyse mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (5 mL) und wässriger HCl (10 %, 2 mL) wird mit Ethylacetat extrahiert (3 × 5 mL). Analytik des Reaktionsgemisches erfolgt über GC-FID.

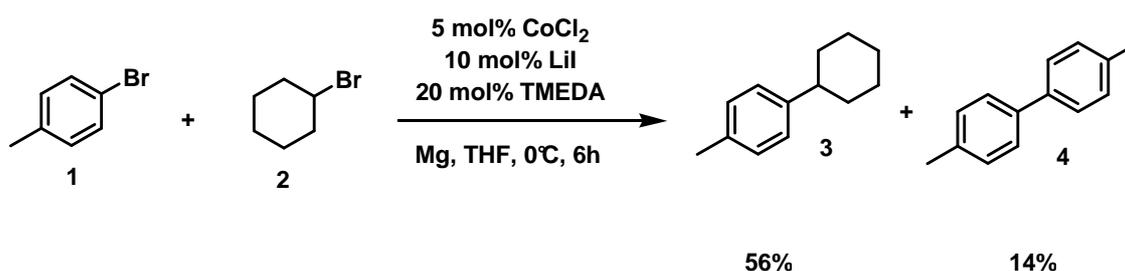
Untersuchung der Elementarreaktionen



In einen 10 mL Rundkolben wurden Magnesiumspäne eingewogen (nur bei Reaktion C, 63 mg, 2.6 mmol), der Kolben mit einem Gummiseptum verschlossen

und inertisiert (Argon). Eine CoCl_2 Lösung (13 mg, 0.1 mmol, 5 mol%) und 38 μL Me_4DACH in trockenem THF (4 mL) wurde zugegeben und das Gemisch für 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Eisbad gekühlt und die Arylverbindung (Ar-Br oder Ar-MgBr $c=2$ mmol/mL in THF, 2.0 mmol) und die Alkylverbindung (Alk-Br oder Alk-MgBr $c=2$ mmol/mL in THF, 2.0 mmol) wurde zugegeben. Nach 3 h bei 0 °C wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (5 mL) und wässriger HCl (10 %, 2 mL) gequenchet und anschließend mit Ethylacetat extrahiert (3×5 mL). Das Reaktionsgemisch wurde mittels GC-FID mit internem Standard (Pentadecan) untersucht.

Lithiumiodid Additiv



Ein 10 mL Rundkolben wird in einer Argonatmosphäre mit Magnesiumspänen (31.5 mg, 1.3 mmol) beladen und mit einem Gummiseptum verschlossen. Eine Lösung aus CoCl_2 (6.5 mg, 0.05 mmol, 5 mol%), Lithiumiodid (13.4 mg, 0.1 mmol) und TMEDA (0.2 mmol, 30 μL) in trockenem THF (6 mL) wird über eine Spritze zugegeben. Die Mischung wird 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Arylbromid (1.2 mmol) und Alkylbromid (1 mmol) wird 6 h bei 0 °C gerührt. Nach Hydrolyse mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (5 mL) und wässriger HCl (10 %, 2 mL) wird mit Ethylacetat extrahiert (3×5 mL). Analytik des Reaktionsgemisches erfolgt über GC-FID.

8 Anhang

Erklärung

Ich versichere, dass ich die von mir vorgelegte Dissertation selbstständig angefertigt, die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die Stellen der Arbeit – einschließlich Tabellen, Karten und Abbildungen, die anderen Werken im Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, in jedem Einzelfall als Entlehnung kenntlich gemacht habe; dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat; dass sie – abgesehen von den angegebenen Teilpublikationen – noch nicht veröffentlicht worden ist, sowie, dass ich eine solche Veröffentlichung vor Abschluß des Promotionsverfahrens nicht vornehmen werde. Die Bestimmungen der Promotionsordnung sind mir bekannt. Die von mir vorgelegte Dissertation ist von Herrn Prof. Dr. H.-G. Schmalz und Herrn Dr. A. Jacobi von Wangelin betreut worden.

Curriculum vitae

Waldemar Maximilian Czaplik, geb. 21.08.1981 in Köln

- 09/2006 - Dissertation, Universität zu Köln (Prof. H. G. Schmalz, Dr. A. Jacobi von Wangelin) "Neue Aspekte Eisen- und Kobalt-katalysierter Kreuzkupplungsreaktionen "
- 09 - 12/2006 Forschungsaufenthalt an der University of Florida (Prof. A. Aponick)
- 03/2006 - 08/2006 Diplomarbeit, Universität zu Köln (Prof. H. G. Schmalz, Dr. A. Jacobi von Wangelin) "Strategien zur Synthese von Phenylendiaminen"
- 02/2006 Diplom Prüfung (Chemie), Universität zu Köln
- 05/2004 Vor-Diplom Prüfung (Chemie), Universität zu Köln
- 10/2001 Studium Diplom-Chemie, Universität zu Köln
- 05/2001 Abitur, Landrat Lucas Gymnasium, Leverkusen

August 2009, Köln

Veröffentlichungen

W. M. Czaplik, J. Neudörfl, A. Jacobi von Wangelin, On the quantitative recycling of Raney-Nickel catalyst on a lab scale, *Green Chem.* **2007**, *9*, 1163-1165.

W. M. Czaplik, M. Mayer, A. Jacobi von Wangelin, Domino Iron Catalysis: Direct aryl-alkyl cross-coupling, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 616-620; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 607-610 (VIP).

W. M. Czaplik, M. Gotta, M. Sundermeier, A. Jacobi von Wangelin, **2009**, Europäisches Patent Nr. 09155811.4-1211.

J. Cvengros, W. M. Czaplik, M. Mayer, A. Jacobi von Wangelin, Coming of age: Sustainable iron-catalyzed cross-coupling reactions, *ChemSusChem* **2009**, *2*, 396-417.

W. M. Czaplik, M. Mayer, A. Jacobi von Wangelin, Direct cobalt-catalyzed cross-coupling reaction between aryl halides and alkyl halides, **2009**, *submitted*.

M. Mayer, W. M. Czaplik, A. Jacobi von Wangelin, Direct cobalt-catalyzed biaryl coupling, **2009**, *submitted*.

Poster

W. M. Czaplik, J. Neudörfl, A. Jacobi von Wangelin, On the quantitative recycling of Raney-Nickel catalyst on a lab scale, *JCF-meeting*, **2008**, Rostock.

W. M. Czaplik, J. Neudörfl, A. Jacobi von Wangelin, On the quantitative recycling of Raney-Nickel catalyst on a lab scale, *Dream Reactions - Synthesis and Processes for Sustainable Chemistry*, GDCh, **2008**, Aachen.

W. M. Czaplik, M. Mayer, A. Jacobi von Wangelin, Domino iron catalysis: cross-coupling between aryl- and alkylhalides, GDCh, *Orchem*, **2008**, Weimar.

W. M. Czaplik, M. Mayer, S. Grupe, A. Jacobi von Wangelin, Domino iron catalysis: Direct cross-coupling reactions, *International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS)*, **2009**, Glasgow.

Vorträge

26.06.2009 Direct cross-coupling reactions, Institute of Chemical and Engineering Sciences (ICES), Singapore.

9 Abkürzungsverzeichnis

acac = Acetylacetonat	Me = Methyl
ber. = berechnet	Me ₄ DACH = <i>N,N,N',N'</i> - Tetramethyldiaminocyclohexan
Bn = Benzyl	MeOH = Methanol
BOC = <i>t</i> -butyloxycarbonyl	Mes = Mesityl
Bu = Butyl	Me-THF = 2-Methyltetrahydrofuran
Bzac = Benzoylacetat	Min = Minute
<i>c</i> -hex = Cy = Cyclohexyl	MTBE = Methyl- <i>tert.</i> -butylether
DABCO = 1,4-diazabicyclo-[2.2.2]octan	<i>n</i> -BuLi = <i>n</i> -Butyllithium
Dbm = Dibenzylmethid	NMP = <i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
DiBAIH = Diisobutylaluminiumhydrid	<i>o</i> = <i>ortho</i>
DME = Dimethoxyethan	Oct = <i>n</i> -Octyl
DMF = <i>N,N</i> -Dimethylformamid	OTf = Triflat, Trifluoromethansulfonat
DMSO = Dimethyl sulfoxide	<i>p</i> = <i>para</i>
dppe = 1,2-diphenylphosphinethan	Pc = Phtalocyanin
EA = Elementaranalyse	Ph = Phenyl
EE = Essigsäureethylester	1,10-phen = 1,10-Phenanthrolin
EI = Elektronenionisation	Pr = Propyl
Et = Ethyl	Py = Pyridin
EtOH = Ethanol	<i>rac.</i> = <i>racemisch</i>
GC-MS = Gaschromatographie- Massenspektroskopie	SCE = Standard-Kalomel-Elektrode
gef. = gefunden	<i>sec</i> = <i>sekundär</i>
h = Stunde	SET = Single-electron-transfer
Hex = Hexyl	Smp. = Schmelzpunkt
HMTA = Hexamethylentetramin	TMS = Trimethylsilyl
HR-MS = high resolution mass spectrometrie	<i>Tert, t</i> = <i>tertiär</i>
IR = Infrarot	THF = Tetrahydrofuran
LR-MS = Low resolution mass spectrometrie	TMEDA = <i>N,N,N',N'</i> - Tetramethylethylendiamin
<i>m</i> = <i>meta</i>	Tol = Tolyl
	ÜM = Übergangsmetall

10 Literaturverzeichnis

- ¹ S. Enthaler, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3363-3367; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3317-3321.
- ² *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Eds: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- ³ A. Zapf, M. Beller, *Top. Catal.* **2002**, *19*, 101-109.
- ⁴ *Transition Metals for Organic Synthesis*, 2nd ed.; Beller, M., Bolm, C., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**.
- ⁵ T. Banno, Y. Hayakawa, M. Umeno, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 288-291
- ⁶ *Handbook on the Toxicology of Metals* (Eds: L. Friberg, G. F. Nordberg, V. B. Vouk), Elsevier, Amsterdam, **1986**.
- ⁷ M. N. Hughes, *Comprehensive Coord. Chem.* **1987**, *6*, 643-648;
- ⁸ *Nickel and the Skin: Absorption, Immunology, Epidemiology, and Metallurgy* (Eds: J. J. Hostynek, H. I. Maibach), CRC Press, Boca Raton, **2002**.
- ⁹ C. Bolm, J. Legros, J. Le Paih, L. Zani, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217.
- ¹⁰ *Iron Catalysis in Organic Chemistry* (Ed.: B. Plietker), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- ¹¹ H. Yorimitsu, K. Oshima, *Pure Appl. Chem.* **2007**, *78*, 441.
- ¹² B. Saito, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 9602-9603.
- ¹³ H. Kryk, G. Hessel, W. Schmitt, *Org. Proc. Res. Dev.* **2007**, *11*, 1135-1140
- ¹⁴ D. J. am Ende, P. J. Clifford, D. M. DeAntonis, C. SantaMaria, S. J. Brenek, *Org. Proc. Res. Dev.* **1999**, *3*, 319-329.
- ¹⁵ *Transition Metals for Organic Synthesis* (Eds: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- ¹⁶ M. Kumada, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1487-1489.
- ¹⁷ J. K. Kochi, *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 351-360.
- ¹⁸ C. Bolm, J. Legros, J. Le Paih, L. Zani, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217-6254.
- ¹⁹ B. D. Sherry, A. Fürstner, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1500-1511.
- ²⁰ A. Correa, O. García Mancheño, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1108-1117.
- ²¹ W. M. Czaplik, M. Mayer, J. Cvengros, A. Jacobi von Wangelin, *ChemSusChem* **2009**, *2*, 396-417.
- ²² M. S. Kharasch, E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2316-2320.
- ²³ M. Kumada, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1487-1489.
- ²⁴ J. K. Kochi, *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 351-360.
- ²⁵ G. Cahiez, S. Marquais, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 53-60.
- ²⁶ G. Cahiez, S. Marquais, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1773-1776.

-
- 27 A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 320-323; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 308-311.
- 28 M. Nakamura, K. Matsuo, S. Ito, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3686-3687.
- 29 A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 632-635; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 609-612.
- 30 A. Fürstner, A. Leitner, M. Méndez, H. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13856-13863.
- 31 G. Seidel, D. Laurich, A. Fürstner, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3950-3952.
- 32 W. Dohle, F. Kopp, G. Cahiez, P. Knochel, *Synlett* **2001**, 1901-1903.
- 33 A. Guérinot, S. Reymond, J. Cossy, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6641-6644; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6521-6524.
- 34 G. Cahiez, V. Habiak, C. Duplais, A. Moyeux, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4442-4444; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4364-4366.
- 35 K. G. Dongol, H. Koh, M. Sau, C. L. L. Chai, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1015-1018.
- 36 A. Fürstner, R. Martin, H. Krause, G. Seidel, R. Goddard, C. W. Lehmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8773-8787.
- 37 B. Scheiper, M. Bonnekessel, H. Krause, A. Fürstner, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3943-3949.
- 38 R. B. Bedford, D. W. Bruce, R. M. Frost, J. W. Goodby, M. Hird, *Chem. Commun.* **2004**, 2822-2823.
- 40 D. Noda, Y. Sunada, T. Hatakeyama, M. Nakamura, H. Nagashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6078-6079.
- 41 L. E. Aleandri, B. Bogdanovič, P. Bons, C. Dürr, A. Gaidies, T. Hartwig, S. C. Hockett, M. Lagarden, U. Wilczok, *Chem. Mater.* **1995**, *7*, 1153-1170.
- 42 L. E. Aleandri, B. Bogdanovič, A. Gaidies, D. J. Jones, S. Liao, A. Michalowicz, J. Rozière, A. Schott, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *459*, 87-91.
- 43 H. Felkin, P. J. Knowles, M. Meunier, *J. Organomet. Chem.* **1978**, *146*, 151.
- 44 M. Döring, E. Uhlig, *Z. Anorg. Chem.* **1989**, *578*, 58-68.
- 45 L. E. Aleandri, B. Bogdanovič, C. Dürr, S. C. Hockett, D. J. Jones, U. Kolb, M. Lagarden, J. Rozière, U. Wilczok, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1710-1718.
- 46 B. Bogdanovič, M. Schwickardi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4788-4790; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4610-4612.

-
- 47 R. Martin, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4045-4047; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3955-3957.
- 48 A. Fürstner, H. Krause, C. W. Lehmann, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 454-458.
- 49 M. S. Kharasch, C. F. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 504.
- 50 G. Cahiez, H. Avedissian, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6159-6162.
- 51 H. Avedissian, L. Bérillon, G. Cahiez, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6163-6166.
- 52 K. Oshima, H. Yorimitsu, H. Ohmiya, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1886-1889.
- 53 M. Amatore, C. Gosmini, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2119-2122, *Angew. Chem int. Ed.* **2008**, *47*, 2089-2092.
- 54 G. Cahiez, C. Chaboche, C. Duplais, A. Moyeux, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 277-280.
- 55 C. Gosmini, J.-M. Bégouin, A. Moncomble, *Chem. Commun.* **2008**, 3221-3233.
- 56 P. Gomes, C. Gosmini, J. Périchon, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2999.
- 57 E. Le Gall, C. Gosmini, J.-Y. Nédélec, J. Périchon, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 267-271.
- 58 B. Holzer, R. Hoffman, *Chem. Commun.* **2003**, 732-733.
- 59 H. Ohmiya, H. Wakabayashi, K. Oshima, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2207-2213.
- 60 *Organikum*, 21st ed. Wiley-VCh, Weinheim, Germany, **2001** Seite 562.
- 61 D. Seyferth, *Organometallics* **2009**, *28*, 1598-1605.
- 62 L. Ackermann, A. Althammer, *Chem. Uns. Z.* **2009**, *43*, 74-83.
- 63 *Grignard Reagents*, Acros Organics, **2009**, URL: http://www.acros.com/_Rainbow/pdf/AO_Brochure-Grignard.pdf (abgerufen am 09. August 2009).
- 64 K. V. Baker, J. M. Brown, N. Hughes, A. J. Skarnulis, A. Sexton, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 698-703.
- 65 I. Mutule, E. Suna, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11168-11176.
- 66 T. P. Burns, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3674-3680.
- 67 J. Lee, R. Velarde-Ortiz, A. Guijarro, J. R. Wurst, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5428-5430.
- 68 W. Schlenk, W. Schlenk Jr., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1931**, *62*, 920.
- 69 I. Sapountzis, W. Lin, C. C. Kofink, C. Despotopoulou, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1682-1685; *Angew int. Ed.* **2005**, *44*, 1654-1658.
- 70 A. Krasovskiy, B. F. Straub, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 165-169.
- 71 W. B. Farnham, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2449.
- 72 A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3396; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333.

-
- 73 F. M. Piller, P. Appukkuttan, A. Gavryushin, M. Helm, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6907-6911.
- 74 G. S. Silverman in *Handbook of Grignard Reagents*, (Eds.: G. S. Silverman, P. E. Rakita), CRC Press, Boca Raton, **1996**, 9.
- 75 *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, (Eds.: R. C. Weast, M. J. Astle), CRC Press, Boca Raton, **1981**.
- 76 A. Zapf, M. Beller, in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Vol. 1*. Wiley, New York, **2002**.
- 77 A. C. Frisch, M. Beller, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 680-695; *Angew. Chem Int. Ed.* **2005**, *44*, 674-688.
- 78 M. R. Netherton, G. C. Fu, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1525-1532.
- 79 T. Nagano, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1297-1299.
- 80 A. Rudolph, M. Lautens, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2694-2708.
- 81 R. B. Bedford, D. W. Bruce, R. M. Frost, M. Hird, *Chem. Commun.* **2005**, 4161-4163.
- 82 A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1390-1393.
- 83 B. Moreau, J. Y. Wu, T. Ritter, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 337-339.
- 84 J. K. Kochi, M. Tamura, *J. Organomet. Chem.* **1971**, *31*, 289-309.
- 85 J. K. Kochi, S. M. Neumann, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 599-606.
- 86 D. J. Cárdenas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3018-3020.
- 87 M. S. Kharasch, O. Reinmuth, *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*, Constable, London, **1954**.
- 88 Y. Ikeda, T. Nakamura, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6514.
- 89 I. D. Hills, M. R. Netherton, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5927-5930; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5749-5752.
- 90 M. R. Netherton, C. Dai, K. Neuschütz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10099-10100.
- 91 J. H. Kirchhoff, C. Dai, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2025-2027.
- 92 C. G. Screttas, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 333-336.
- 93 M. R. Netherton, C. Dai, K. Neuschütz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10099-10100.
- 94 A. C. Frisch, N. Shaikh, A. Zapf, M. Beller, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4218-4221; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4056-4059.
- 95 J. Terao, H. Watanabe, A. Ikumi, H. Kuniyasu, N. Kambe, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4222-4223.

- ⁹⁶ N. A. Strotman, S. Sommer, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3626-3628; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3556-3558.
- ⁹⁷ Modde 7, *Software for Design of Experiments and Optimization*, Umetrics, Umeå, **2003**.
- ⁹⁸ L. Boymond, M. Rottländer, G. Cahiez, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1801.
- ⁹⁹ I. Shinkai, A. O. King, R. D. Larsen, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1551.
- ¹⁰⁰ A. Zapf, M. Beller, *Topics in Catalysis* **2002**, *19*, 101-109.
- ¹⁰¹ A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3396; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333.
- ¹⁰² K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4516; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442.
- ¹⁰³ N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
- ¹⁰⁴ A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4350; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176.
- ¹⁰⁵ Q. Liu, Y. Lan, J. Liu, G. Li, Y.-D. Wu, A. Lei, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10201-10210.
- ¹⁰⁶ T. J. Korn, M. A. Schade, S. Wirth, P. Knochel, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 725-728.
- ¹⁰⁷ T. Watanabe, M. Shakadou, M. Uemura, *Synlett* **2000**, 1141-1144.
- ¹⁰⁸ A. P. Degnan, A. I. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2762-2769.
- ¹⁰⁹ Z. Zhou, W. Xue, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 599.
- ¹¹⁰ G. Cahiez, A. Moyeux, J. Buendia, C. Duplais, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13788-13789.
- ¹¹¹ W. Liu, A. Lei, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 610-613.
- ¹¹² S. Fetzner, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1998**, *50*, 633-657.
- ¹¹³ A. Dobbs, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 638-641.
- ¹¹⁴ B. W. Kettle, R. A. Flowers, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2321-2324.
- ¹¹⁵ N. Hayashi, I. Shibata, A. Baba, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4981-4983.
- ¹¹⁶ H. Kämmerer, L. Horner, H. Beck, *Chem. Ber.* **2006**, *91*, 1376-1379.
- ¹¹⁷ H. Guo, K.-I. Kanno, T. Takahashi, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1356.
- ¹¹⁸ Z. Liu, J. Wang, Y. Zhao, B. Zhou, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 371.
- ¹¹⁹ A. Herve, A. L. Rodriguez, E. Fouquet, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1953-1956.
- ¹²⁰ T. Brenstrum, D. A. Gerristma, G. M. Adjabeng, C. S. Frampton, J. Britten, A. J. Robertson, J. McNulty, A. Capretta, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7635-7639.
- ¹²¹ N. A. Strotman, S. Sommer, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3626-3628.

-
- ¹²² J. Bayardon, J. Holz, B. Schäffner, V. Andrushko, S. Verkin, A. Preetts, A. Börner, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6075-6078.
- ¹²³ R. P. Singh, R. M. Kamble, K. L. Chandra, V. K. Singh, *Tetrahedron* **2001**, 241-248.
- ¹²⁴ T. J. Manson, R. O. C. Norman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1973**, *14*, 1840-1844.
- ¹²⁵ X.-L. Cui, R. S. Brown, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5635-5658.
- ¹²⁶ B. Guizzardi, M. Mella, M. Fagnoni, M. Freccero, A. Albini, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6353-6363.
- ¹²⁷ S. Yasuda, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **2008**, *81*, 287-290.
- ¹²⁸ Y.-J. Jang, M.-C. Yan, Y.-F. Lin, C.-F. Yao, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3961-3963.
- ¹²⁹ Y. Imada, M. Nishida, K. Kutsuwa, S.-I. Murahashi, T. Naota, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5833-5835.
- ¹³⁰ X. Luo, H. Zhang, H. Duan, Q. Liu, L. Zhu, T. Zhang, A. Lei, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4571-4574.
- ¹³¹ P. Fristup, G. Holm Jensen, M. L. Nygard Andersen, D. Tanner, P.-O. Norrby, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2182-2198.
- ¹³² Y. Iwasawa, J. Shibata, K. Nonoshita, S. Arai, H. Masaki, K. Tomimoto, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 13881-13894.
- ¹³³ A. Fryszkowska, K. Fisher, J. M. Gardiner, G. M. Stephens, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4295-4298.
- ¹³⁴ A. Fürstner, G. Kollegger, H. Weidmann, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *414*, 295-305.
- ¹³⁵ F. Berthiol, H. Doucet, M. Santelli, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *6*, 1091-1096.
- ¹³⁶ A. Battace, T. Zair, H. Doucet, M. Santelli, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3790-3802.
- ¹³⁷ Z.-J. Ni, P.-F. Yang, D. K. P. Ng, Y.-L. Tzeng, T.-Y. Luh, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9356-9364.
- ¹³⁸ M. Yasuda, T. Isami, J. Kubo, M. Mizutani, T. Yamashita, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1351-1354.
- ¹³⁹ E. Artuso, M. Barbero, I. Degani, D. Iacopo, S. Dughera, R. Fochi, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 3146-3157.
- ¹⁴⁰ T. Fujimoto, K. Tetsuya, Y. Kodama, I. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6627-6630.
- ¹⁴¹ B. A. Thaler, P. Koch, V. D. Amo, P. Knochel, S. Laufer, *Synthesis* **2008**, *2*, 225-228.
- ¹⁴² A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020-4028.
- ¹⁴³ R. M. G. Roberts, J. Silver, A. S. Wells, S. P. Wilkinson, *J. Organomet. Chem.* **1987**, *327*, 247-254.

-
- ¹⁴⁴ G. Cahiez, C. Chaboche, F. Mahuteau-Betzer, M. Ahr, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1943-1946.
- ¹⁴⁵ R. Shukla, R. Rathore, *Synthesis* **2008**, *23*, 3769-3774.
- ¹⁴⁶ Y. Miyake, M. Wu, M. J. Rahman, Y. Kuwatani, M. Iyoda, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6110-6117.
- ¹⁴⁷ Z.-Y. Tang, Q.-S. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3058-3059.
- ¹⁴⁸ X. Xu, D. Cheng, W. Pei, , *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6637-6639.
- ¹⁴⁹ T. Nagano, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 491-493.
- ¹⁵⁰ C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2719-2724.