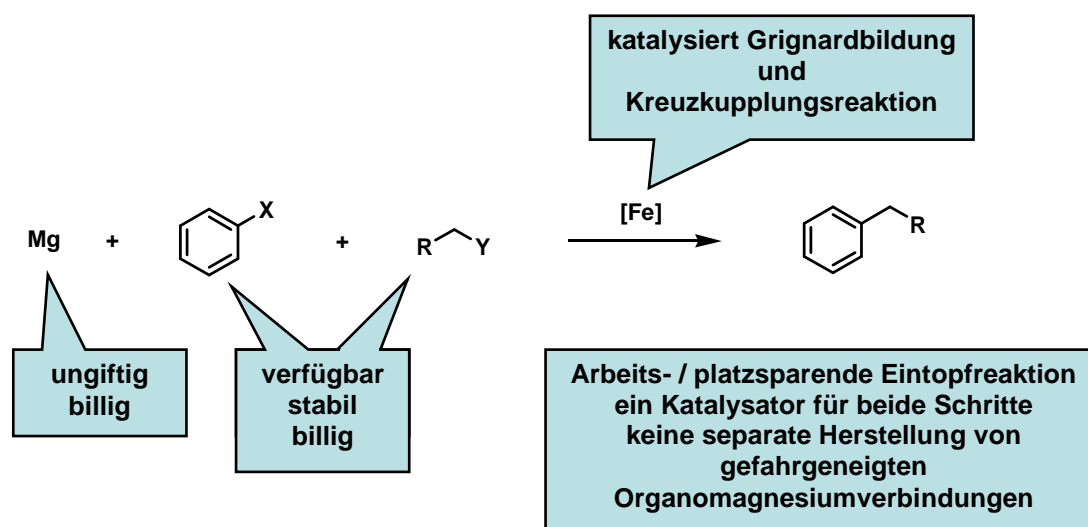


Abschlußbericht zum Forschungsprojekt
„Domino-Eisen-katalysierte Reaktionen“ (2766)
gefördert durch das Max-Buchner-Programm der DECHEMA

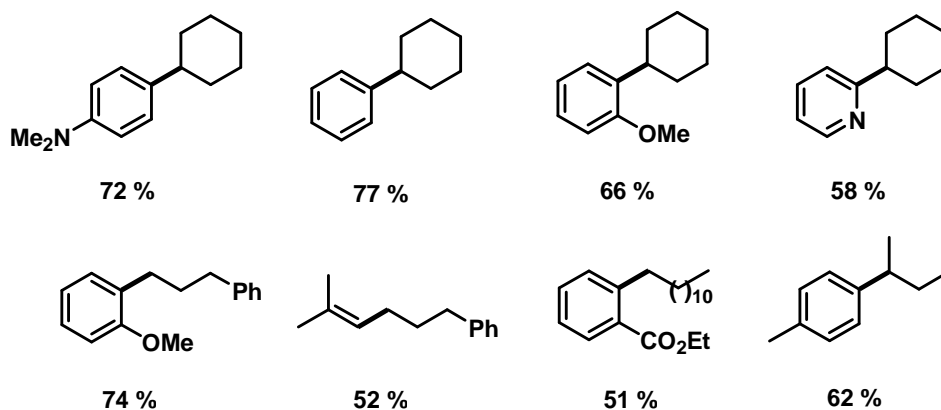
Waldemar M. Czaplík, Axel Jacobi von Wangelin
Department Chemie, Universität zu Köln

Kurzfassung. Unserer Arbeitsgruppe gelang die Realisierung praktikabler Eisen-katalysierter Kreuzkupplungen zwischen diversen preiswerten, verfügbaren Organo-halogeniden unter *in situ* reduktiven Bedingungen. Dieses Konzept konnte auf Synthesen substituierter Alkylbenzole, Styrole, Stilbene, Allylbenzole und Biaryle angewendet werden.

Eisen-katalysierte sp^2 - sp^3 -Kupplungen. Im Rahmen unserer Forschungsaktivitäten gelang die Entwicklung eines neuartigen Konzepts zur Domino-Eisenkatalyse. Der *in situ* generierte, reduzierte Eisen-Komplex ist hierbei in der Lage, sowohl die intermediäre Bildung der Organomagnesium-Spezies als auch die anschließende Kreuzkupplung selektiv zu katalysieren. Mit dieser ökonomisch und ökologisch vorteilhaften Eintopfprozedur konnten direkte Kupplungen zwischen Aryl- und Alkylhalogeniden (Br, Cl) realisiert werden. Eine separate Synthese von gefahrgeneigten Metallorganen und eine oftmals 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 funktioneller Gruppen.

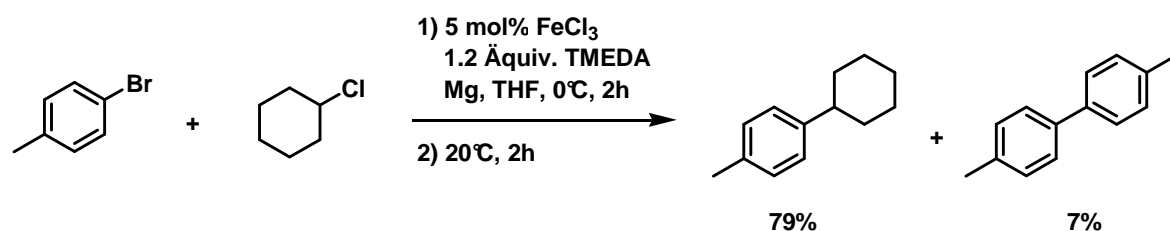


Schema 1. Direkte Eisen-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion.



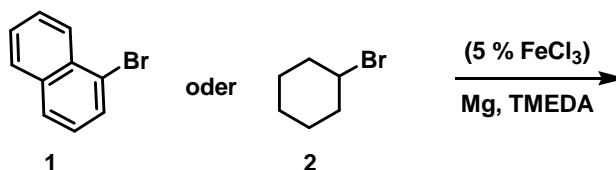
Schema 2. Ausgewählte Beispiele der direkten Eisen-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion.

Kupplung von Organochloriden. Direkte Eisen-katalysierte Kreuzkupplung von sekundären Alkylchloriden mit Arylbromiden führt unter gleichen Bedingungen zu deutlich weniger Produktbildung. Mit einer Zwei-Stufen-Reaktionsführung (0°C, 2h dann 20°C, 2h) konnte eine deutliche Steigerung der Ausbeute erreicht werden. Bei 0°C findet selektive Grignardbildung (ArMgBr) statt, während Nebenreaktionen und Kreuzkupplungsreaktion unterdrückt werden. Erwärmen auf 20°C resultiert in selektiver Kreuzkupplung.



Schema 3. Beispiel für eine 2-Temperaturstufen-Reaktion.

Eisen-katalysierte Magnesierung. Untersuchungen zur Eisen-katalysierten Grignardbildung zeigten eine beschleunigte Bildung beider Organomagnesium-Spezies.



Schema 4. Eisen-katalysierte Magnesierung von 1-Bromnaphthalin und Bromcyclohexan.

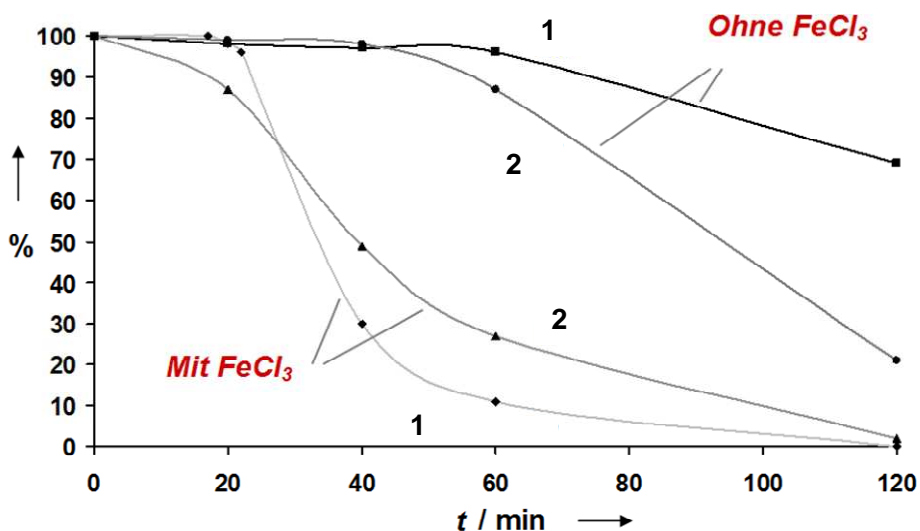
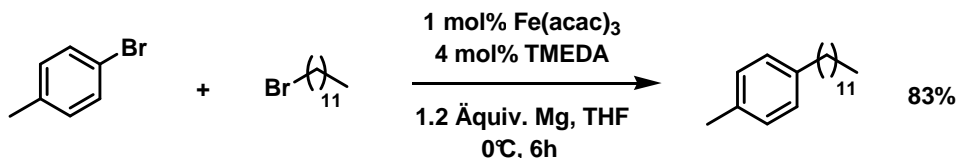


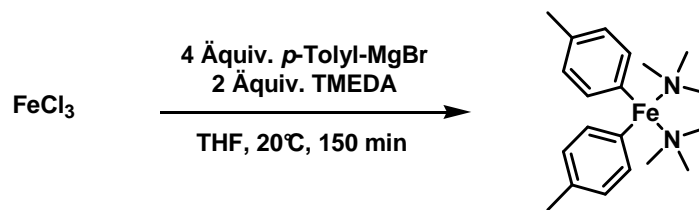
Abbildung 1. Eisen-katalysierte Grignardbildung von 1-Bromnaphthalin und Bromcyclohexan.

Verwendung von Fe(acac)₃. Eine Weiterentwicklung der direkten Eisen-katalysierten Kreuzkupplung erlaubte die Verwendung von nicht-hygroroskopischem Eisen(III)-acetylacetonat, welches besonders einfach zu handhaben ist. Dadurch ist keine Inertatmosphäre zur Probenpräparation erforderlich. Die Menge an eingesetztem Eisensalz konnte 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.



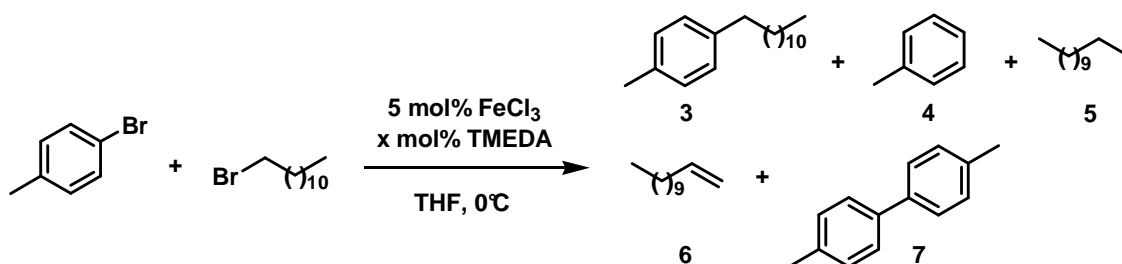
Schema 5. Direkte Kreuzkupplung mit nicht-hygroroskopischem Fe(acac)₃ als Präkatalysator.

Präformierung der katalytisch aktiven Eisenspezies. Bei der Durchführung von Eisen-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen ist ein geringer Überschuss der Grignard-Spezies zur Reduktion des eingesetzten Eisensalzes notwendig. Hierzu wurden verschiedene Experimente durchgeführt, die zur Entwicklung einer Präformierungsprozedur führten. Diese gelingt z. B. durch Umsetzung eines Gemischs aus FeCl₃ und TMEDA mit einer Aryl-Grignardspezies. Kinetische Untersuchungen zeigten, dass Reaktionszeiten von etwa 2.5 h für eine vollständige Präformierung des reduzierten Eisenkomplexes mit Arylmagnesiumhalogeniden notwendig sind. Der resultierende Eisenkomplex zeigt eine hohe Aktivität in der Kupplung von sekundären und primären Alkylbromiden und -chloriden. Die Bildung unerwünschter Nebenprodukte in der Induktionsperiode wurde signifikant reduziert.



Schema 6. Präformierung von Eisen(III)-chlorid zur postulierten biarylierten Eisenspezies.

Bedeutung des Amin-Additivs. Anhand direkter Eisen-katalysierter Kreuzkupplungen konnte die Notwendigkeit einer Zugabe von Amin-Additiven demonstriert werden. Mit steigender Menge an TMEDA nimmt die Selektivität zugunsten des Kreuzkupplungsprodukts zu. Reduktive Dehalogenierung und Biaryl-Kupplung wurden bei Zusatz von 120 mol% TMEDA minimiert. Aufgrund der chelatisierenden Eigenschaften von TMEDA wird das Auftreten von freien Koordinationsstellen am Eisen vermindert und somit eine unerwünschte β -Hydrideliminierung erschwert. Desweiteren konnte UV-spektroskopisch gezeigt werden, dass TMEDA die „Alterung“ des aktiven Eisen-Komplexes verlangsamt und die katalytische Aktivität über längere Zeit konserviert.



Schema 7. Modellreaktion zur Untersuchung des Einfluß von TMEDA auf die Selektivität.

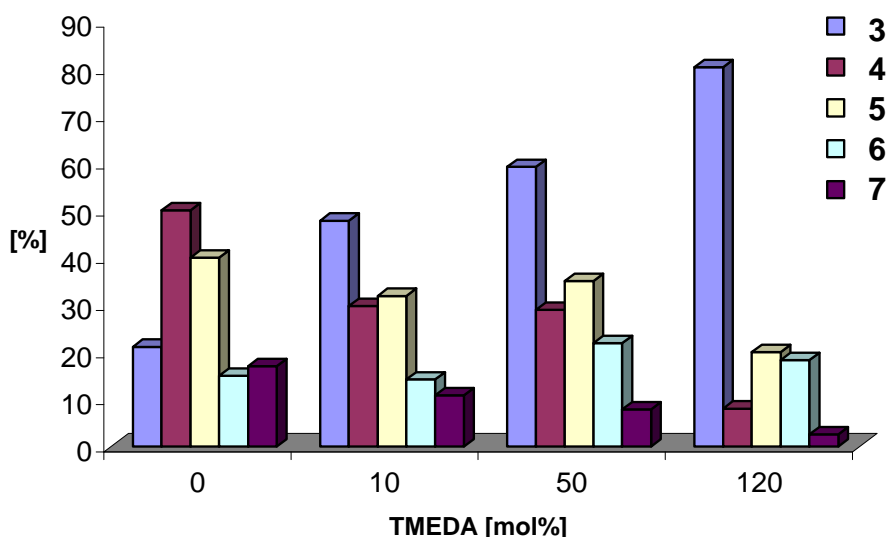
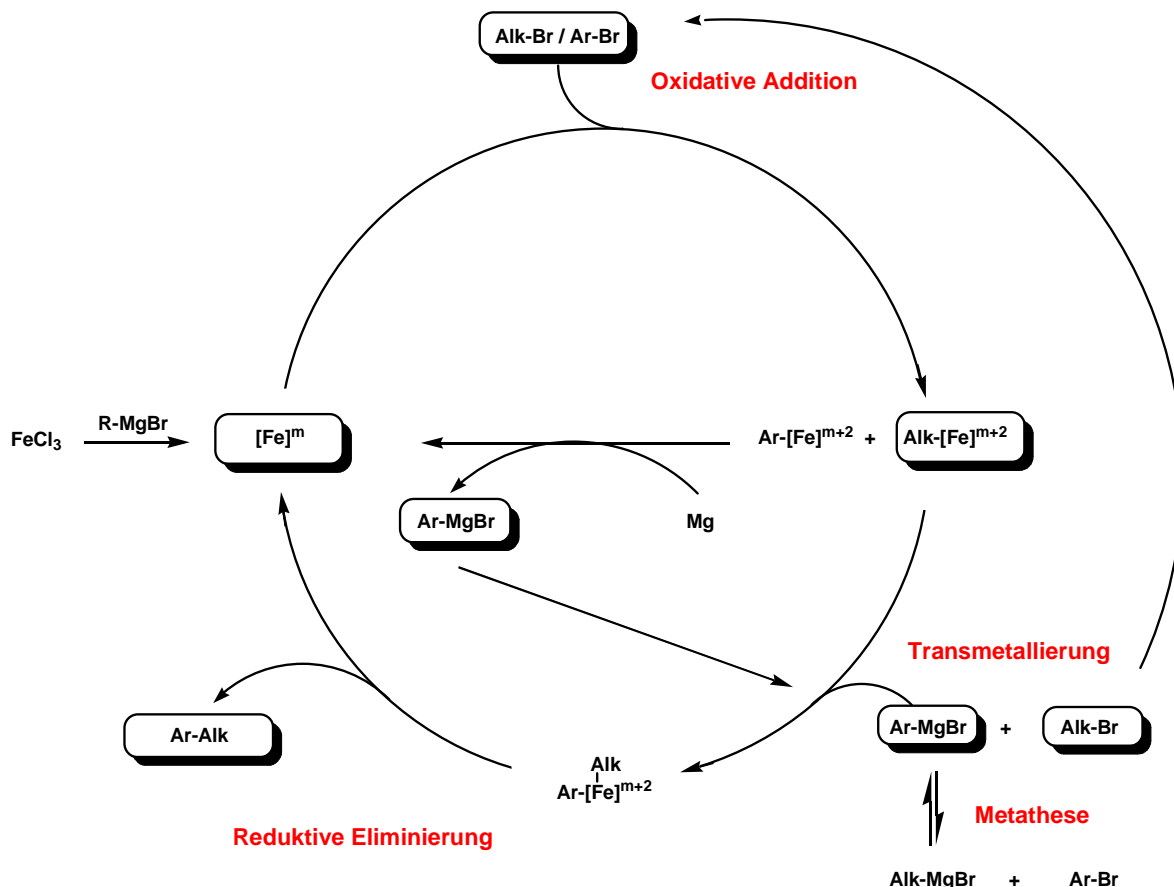


Abbildung 2. Einfluss der Menge an TMEDA auf die Selektivität.

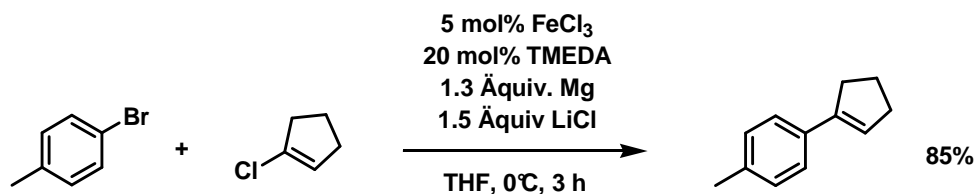
Mechanistische Untersuchungen. Untersuchungen zu den ablaufenden Elementarreaktionen unter den Bedingungen einer direkten Eisen-katalysierten

Kreuzkupplung zeigten, dass die Bildung von Dialkyl und Biaryl unter den untersuchten Bedingungen kaum stattfindet. Einzig die Kombination von Aryl-Grignard-Spezies 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 an reduzierte Eisen-Komplexe postulierten wir ein mechanistisches Szenario für direkte Eisen-katalysierte Kreuzkupplungen zwischen Aryl- und Alkylbromiden.



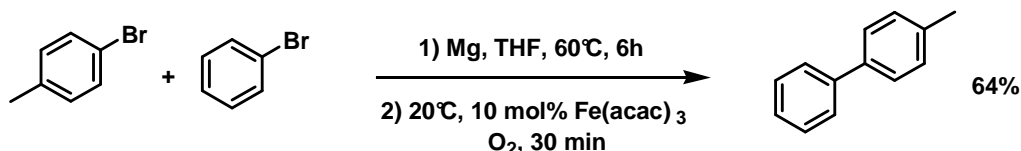
Schema 8. Postulierter Mechanismus der direkten Eisen-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion.

Eisen-katalysierte Styrolsynthesen. Weiterhin konnte eine praktikable *direkte* Domino-Eisen-katalysierte sp^2 - sp^2 -Kreuzkupplung zwischen Arylbromiden und verschiedenen Alkenyl-Elektrophilen (Br, Cl, OAc) realisiert werden. Der eingesetzte Eisen-Katalysator katalysiert hierbei sowohl die intermediäre Bildung der Grignard-Spezies als auch die anschließende Kreuzkupplung unter identischen Bedingungen. Ein Einsatz von stöchiometrischen Mengen LiCl zeigte insbesondere in Anwesenheit polarer Substituenten (OMe, CN, NMe₂) einen positiven Effekt.



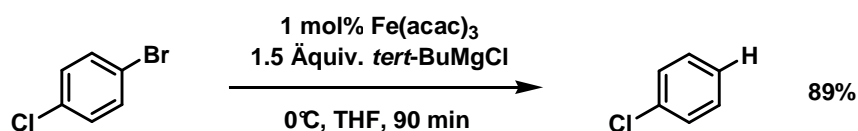
Schema 9. Beispiel für eine *direkte* Eisen-katalysierte Alkenylierung.

Oxidative Biaryl-Kupplungen. Mit 1 bar synthetischer Luft als terminalem Oxidationsmittel und katalytischen Mengen an $\text{Fe}(\text{acac})_3$ gelang die oxidative Homokupplung von Arylmagnesiumhalogeniden in guten Ausbeuten. Weiterführende Arbeiten resultierten in einer Domino-Prozedur zur Synthese symmetrischer und unsymmetrischer Biaryle.



Schema 10. Beispiel für eine gekreuzte Eisen-katalysierte Heterobiaryl-Kupplung.

Eisen-katalysierte Hydrodehalogenierung von Arylhalogeniden. 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-, Nitril- und Chlor-Substituenten. Die intermediär gebildete niedervalente Eisenspezies der formalen Zusammensetzung $[\text{Fe}(\text{MgX})_n]$ aktiviert die $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-Br}$ -Bindung. Transmetallierung unter Bildung einer alkylierten Eisenspezies statt, die kinetisch labil ist und in einer intramolekularen β -Hydrideliminierung Isobuten und den hydrodehalogenierten Aromaten in gleichen Mengen freisetzt.



Schema 11. Beispiel für eine Halogenid-selektive Eisen-katalysierte Hydrodebromierung.

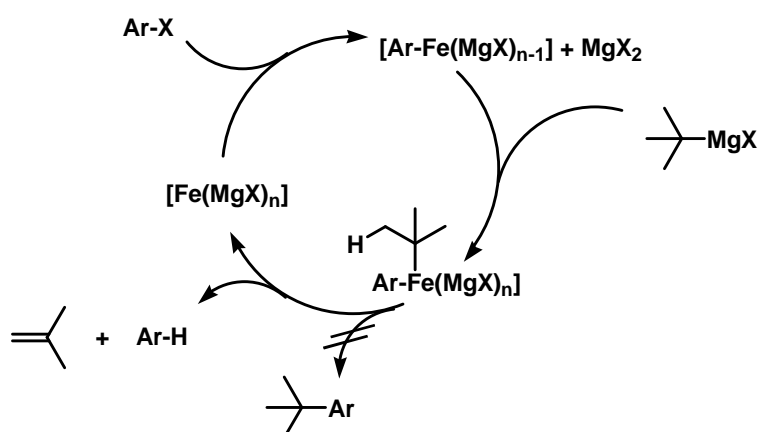


Abbildung 3. Postulierter Mechanismus der Eisen-katalysierten Hydrodehalogenierung.

Aus dem Projekt resultierende Veröffentlichungen.

- [1] W. M. Czaplik, M. Mayer, A. Jacobi von Wangelin, Domino-Eisen-Katalyse: Direkte Aryl-Alkyl-Kreuzkupplung, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 616; "Very Important Paper".
Highlight in *Chem. Eng. News* **2009**, *87*, 6.
- [2] W. M. Czaplik, M. Mayer, J. Cvengroš, A. Jacobi von Wangelin, Coming of Age: Sustainable Iron-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, *ChemSusChem* **2009**, *2*, 396.
- [3] W. M. Czaplik, M. Mayer, S. Grupe, A. Jacobi von Wangelin, On Direct Iron-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 1545.
- [4] W. M. Czaplik, S. Grupe, M. Mayer, A. Jacobi von Wangelin, Practical Iron-Catalyzed Dehalogenation of Aryl Halides, *Chem. Commun.* **2010**, im Druck.
- [5] W. M. Czaplik, M. Mayer, A. Jacobi von Wangelin, Iron-Catalyzed Alkenylations of Aryl Halides, eingereicht.
- [6] S. Grupe, W. M. Czaplik, B.-W. Lehnemann, M. Gotta, A. Jacobi von Wangelin, An Optimized Procedure for Iron-Catalyzed Arylations of Secondary Alkyl Chlorides, eingereicht.