

Neue Übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen
von Arylchloriden und -sulfonaten

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)
des Fachbereichs Chemie der Universität Dortmund

vorgelegt von

Andreas Leitner

aus Rainbach im Mühlkreis
(Österreich)

2003

1. Berichterstatter: Prof. Dr. A. Fürstner
2. Berichterstatter: Prof. Dr. P. Eilbracht

Tag der mündlichen Prüfung: 13. Juni 2003

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit vom Juni 2000 bis März 2003 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. A. Fürstner am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr.

Mein herzlichster Dank gilt meinem Doktorvater und Lehrer, Herrn Prof. Dr. Alois Fürstner, für die Möglichkeit, in seinem Arbeitskreis die vorliegende Arbeit durchführen zu dürfen, die vielen lehrreichen und unterstützenden Diskussionen, das permanente Interesse am Fortgang der Forschung sowie das entgegengebrachte Vertrauen und die gewährte wissenschaftliche Freiheit.

Herrn Prof. Dr. P. Eilbracht, Universität Dortmund, danke ich für die Übernahme des Koreferates.

Frau H. Krause sowie Frau Dr. M. Méndez danke ich für die fruchtbare Zusammenarbeit am Gebiet der eisenkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen.

Allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Fürstner danke ich für die gute Zusammenarbeit und das angenehme Klima.

Frau Lickfeld danke ich für die große Hilfe bei Erledigungen von organisatorischen Angelegenheiten.

Dem technischen Personal, namentlich Karin Radkowski, Günter Seidel und Helga Krause, sei für ihr unermüdliches Engagement im Arbeitskreis sowie für zahlreiche Hilfestellungen im Laboralltag herzlichst gedankt.

Gereon Altenhoff, Dominic De Souza, Juliana Ruiz-Caro und Dschun Song danke ich für das sorgfältige Korrekturlesen der vorliegenden Arbeit.

Den Mitarbeitern aller Serviceabteilungen danke ich für die Durchführung und Auswertung zahlreicher Analysen. Herr Dr. Mynott und Herr Ettl aus der NMR-Abteilung, Herr Dr. Schrader, Herr Joppek, Herr Schmöller und Herr Scheppat aus der MS-Abteilung, Frau Rosentreter und Herr Kohler aus der GC-Abteilung waren durch viele hilfreiche Diskussionen und der großen Hilfsbereitschaft maßgebend am raschen Fortgang der Arbeit beteiligt.

Herrn Lüder danke für die Hilfe bei der Durchführung von Autoklavenversuchen.

Dschun Song und Jacques Ragot sei für die abwechslungsreiche und angenehme Atmosphäre im Labor herzlich gedankt.

Bei Martin Albert, Martin Grininger sowie Dominic De Souza bedanke ich mich für viele interessante Diskussionen fachspezifischer und privater Natur.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern und meiner Schwester Gertraud für die großartige Unterstützung über die ganzen Jahre in allen Angelegenheiten des täglichen Lebens.

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeine Einleitung	1
2	Suzuki - Miyaura - Kreuzkupplungen mit Arylchloriden	6
2.1	Einleitung	6
2.2	Diskussion der Ergebnisse	9
3	Eisenkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen	16
3.1	Einleitung	16
3.2	Anorganische Grignardreagenzien	20
3.3	Diskussion der Ergebnisse	23
4	Synthese des Spermidinderivates (\pm) - Isoocinotin	44
4.1	Einleitung	44
4.2	Retrosynthetische Betrachtung	45
4.3	Herstellung der Polyaminkette	46
4.4	Abschluss der Synthese	47
4.5	Diskussion	49
5	Synthese von Moschusriechstoffen	50
5.1	Einleitung	50
5.2	Retrosynthetische Betrachtung	52
5.3	Synthese des 10-[2,6]-Pyridinophan	53
5.4	Darstellung der chiralen Seitenkette zur Synthese von (<i>R</i>)-(+)-Muscopyridin	54
5.5	Synthese von (<i>R</i>)-(+)-Muscopyridin	56
5.6	Diskussion	60
6	Zusammenfassung	61
7	Experimenteller Teil	66
7.1	Allgemeine Hinweise	66
7.2	Analytische Methoden	66
7.3	Ausgangsmaterialien	68

7.4	Suzuki-Miyaura Kreuzkupplungsreaktionen mit Chloraromaten	69
7.5	Eisenkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen von Arylchloriden und -sulfonaten	76
7.6	Synthese von (\pm)-Isooncinotin	103
7.7	Synthese von (<i>R</i>)-(+)-Muscopyridin	108
8	Literaturverzeichnis	117

Abkürzungen

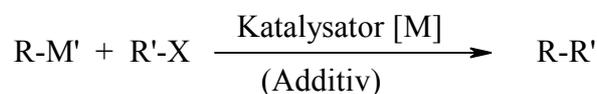
α	Drehwert
Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonat
ADMET	Acyclische Dienmetathese (Acyclic Diene Metathesis)
AGR	Anorganisches Grignardreagenz
Äq.	Äquivalente
Ar	Aryl
BBN	Borabicyclo[3.3.1]nonan
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
bzw.	beziehungsweise
br	breit
Bu	Butyl
CI	Chemische Ionisation
COD	1,5-Cyclooctadien
Cp	Cyclopentadienyl
Cy	Cyclohexyl
d	Dublett
DBM	Dibenzoylmethido
δ	Chemische Verschiebung
DCM	Dichlormethan
DMF	Dimethylformamid
DPPE	1,2-Bis-(diphenylphosphino)-ethan
dppf	1,1'-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen
dppp	1,3-Bis-(diphenylphosphino)-ethan
E	Elektrophil
ee	Enantiomerenüberschuss
EI	Elektronenstoß Ionisation (Electron Ionisation)
ESI	Elektrospray Ionisation (Electrospray Ionisation)
Et	Ethyl
GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
Hex	Hexyl
<i>i</i>	iso
HR-MS	Hochauflösende Massenspektrometrie
Hz	Hertz
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
kat.	katalytisch
NaHMDS	Bis-(trimethylsilyl)-natriumamid
m	Multipllett
<i>m/z</i>	Masse/Ladung
Me	Methyl
Mes	Mesityl
min	Minuten
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektrometrie

NHC	N-Heterocyclisches Carben
NMR	Kernspinresonanz (Nuclear Magnetic Resonance)
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidinon
Ns	2-Nitrobenzolsulfonyl
Nu	Nucleophil
p	para
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
Pr	Propyl
q	Quartett
qu	Quintett
R	organischer Rest
RCM	Ringschlussmetathese (Ring Closing Metathesis)
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
salen	(<i>R,R</i>)-(-)- <i>N,N'</i> -Bis-(3,5-di- <i>tert</i> -butylsalicyliden)-1,2-diaminohexan
Sdp.	Siedepunkt
sept.	Septett
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
Tf	Trifluormethylsulfonyl
<i>t, tert</i>	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylendiamin
TON	Katalysatorumsatzzahl (Turnover Number)
Ts	4-Toluolsulfonyl
UV	Ultraviolett
z. B.	zum Beispiel

1 Allgemeine Einleitung

Übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen¹ haben sich in den letzten 25 Jahren zu einem unverzichtbaren Werkzeug zur Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff- und Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen sowohl in der präparativen organischen Chemie als auch für industrielle Anwendungen im Multitonnenmaßstab^{2,3} etabliert. Effiziente Katalysatorsysteme, milde Reaktionsbedingungen, sowie die Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen erlauben eine verlässliche Anwendung dieser Transformationen in Totalsynthesen komplexer Moleküle,⁴ in der kombinatorischen Chemie⁵ und den Materialwissenschaften⁶.

Es waren vor allem bahnbrechende Arbeiten in den 70er und 80er Jahren des letzten Jahrhunderts,¹ die das Fundament für die Kreuzkupplungschemie legten. Mit Hilfe einer breiten Palette an organischen Elektrophilen (R'-X) und Metallorganyle (R-M'), die Alkyl-, Allyl-, Aryl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen tragen können, sind C-C Bindungsknüpfungen in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators ([M]) unabhängig vom Hybridisierungsgrad des Donor-Kohlenstoffes meist in hohen Ausbeuten durchführbar (Schema 1).

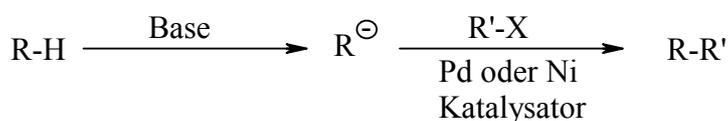


M' = Li	Murahashi	[M] = Pd, Ni, Cu, Rh, Fe,...
Mg	Kumada-Tamao, Corriu, Kochi	
B	Suzuki-Miyaura	X = I, Br, Cl, OTf, OTs, ...
Al	Nozaki-Oshima, Negishi	
Si	Hiyama-Hatanaka	
Zn	Negishi	
Cu	Normant	
Zr	Negishi	
Sn	Stille, Migita-Kosugi	

Schema 1. Allgemeine Übersicht der Kreuzkupplungsreaktionen.

Der einfache Zugang zu den benötigten Metallorganyle durch oxidative Insertion, Hydrometallierung von Alkenen und Alkinen, Ummetallierungsreaktionen oder Kreuzkupplungsreaktionen von Elektrophilen mit Disilanen,⁷ Tetraalkoxydibor-Derivaten,⁸ sowie Distannanen⁹, ist dabei von besonderem Vorteil.

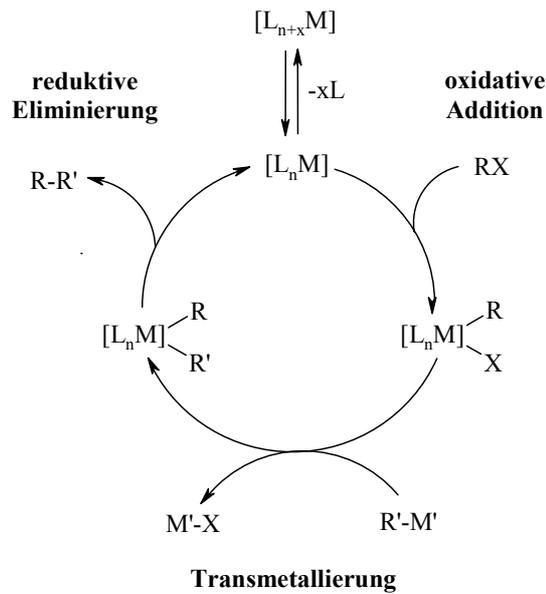
In den letzten Jahren stieß eine Variante der klassischen Kupplungsreaktionen auf großes Interesse, bei der C-H,¹⁰ O-H,¹¹ S-H,¹² oder N-H¹³ acide Donoren direkt in palladium- oder nickelkatalysierten Kupplungsreaktionen mit Elektrophilen eingesetzt werden können. Dabei werden die Nucleophile *in situ* durch Deprotonierung der Substrate mit einer Base gebildet (Schema 2).



R-H = R≡C-H	Sonogashira-Hagiwara
RO ₂ CCH ₂ CO ₂ R	
RCOCH ₂ R''	
R ₂ N-H, RO-H	Hartwig - Buchwald
RS-H	Murahashi

Schema 2. Kreuzkupplungen mit aciden Donoren.

Obwohl sich die oben genannten Kreuzkupplungsreaktionen in den jeweils verwendeten Nucleophilen und Elektrophilen stark unterscheiden, wurde für alle ein gemeinsamer „Mechanismus“ postuliert, der sich aus drei Elementarschritten formulieren lässt. Die Abfolge von oxidativer Addition, Transmetallierung und reduktiver Eliminierung unter Recycling der katalytisch aktiven Spezies bei gleichzeitiger Freisetzung des Reaktionsproduktes bildet den allgemein akzeptierten Katalysekreislauf (Schema 3).¹ Diese Darstellung ist stark vereinfacht, da nach- und vorgelagerte Gleichgewichte bzw. Spezies unberücksichtigt bleiben und im Detail die Reaktionen viel komplizierter ablaufen.¹⁴ Als klassische Präkatalysatoren werden Pd(PPh₃)₄ und Ni(PPh₃)₄ verwendet, aus denen durch Ligandendissoziation die für die Katalyse verantwortlichen, koordinativ ungesättigten 14-Elektronen-Spezies Pd(PPh₃)₂ bzw. Ni(PPh₃)₂ entstehen.



Schema 3. Allgemeiner Katalysekreislauf für Kreuzkupplungsreaktionen.

Bis vor kurzem waren Kreuzkupplungsreaktionen weitgehend auf organische Iodide, Bromide und Sulfonate beschränkt. Chloride, die durch ihre gute Verfügbarkeit und geringen Kosten als Basischemikalien für industrielle Anwendungen eine äußerst lukrative Substanzklasse darstellen, schienen aufgrund der Stärke der C-Cl Bindung mit den gängigen Katalysatorsystemen unreaktiv zu sein. Lediglich Chloraromaten mit stark elektronenziehenden Gruppen oder elektronenarme Heterocyclen, in denen die C-Cl Bindung ebenfalls stark aktiviert ist, wurden erfolgreich umgesetzt.¹⁵

Die geringe Reaktivität konnte weitestgehend auf den thermodynamischen Parameter der Bindungsdissoziationsenergie zurückgeführt werden, welche sich für die verschiedenen halogenierten Aromaten deutlich unterscheidet (Bindungsdissoziationsenergien für PhX: X = Cl: 96 kcalmol⁻¹, X = Br: 81 kcalmol⁻¹, X = I: 65 kcalmol⁻¹). Diese Daten korrelieren auch mit den experimentellen Schwierigkeiten bei der oxidativen Addition, die für das Scheitern konventioneller Kreuzkupplungen mit Chloraromaten verantwortlich zeichnen dürften.

Im Jahre 1998 beschrieben die Arbeitskreise von Fu¹⁶ und Buchwald¹⁷ erstmals effiziente palladiumkatalysierte Umsetzungen nicht aktivierter Arylchloride in Biarylkupplungen unter Einsatz sterisch anspruchsvoller, monodentater Phosphanliganden (siehe **1** und **2** in Abbildung 1). Herrmann war mit dem Einsatz von N-heterocyclischen Carbenen (NHC) als Liganden in Heck- und später in Suzuki-Reaktionen mit Chloraromaten erfolgreich (siehe **3** in Abbildung 1).¹⁸

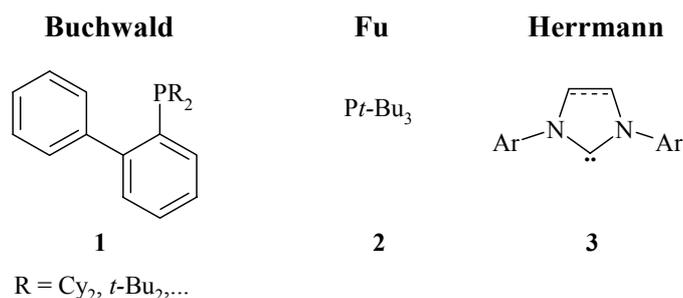
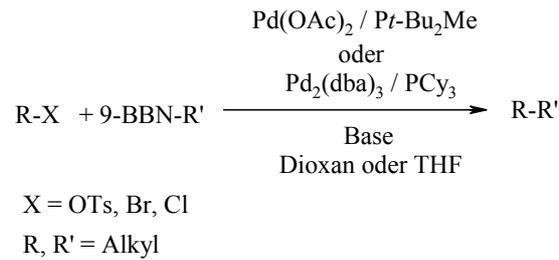


Abbildung 1. Ligandensysteme zur Aktivierung von Chloraromaten.

Im Wesentlichen wurden die klassischen Phosphane (PPh₃, etc.) durch sterisch und elektronisch stark veränderte Liganden ersetzt. Mittels *fine tuning* des Katalysators konnte gezielt auf zwei Elementarschritte Einfluss genommen werden. Die elektronenreichen Phosphane erleichtern einerseits die oxidative Addition durch Erhöhung der Elektronendichte am Metall¹⁹ und verhindern andererseits aufgrund der starken Bindung an das Metallzentrum die Aggregation und Präzipitation des Katalysators. NHC-Liganden fungieren ebenfalls als starke σ -Donoren und zeigen nur geringen π -Rückbindungscharakter. Der sterische Anspruch der Liganden **1-3** fördert darüber hinaus die reduktive Eliminierung.

Ein weiterer Effekt der sperrigen Liganden ist in der Bildung einer Monophosphan-Palladiumspecies zu sehen. Gegenüber den 14-Elektronen-Intermediaten als den eigentlichen aktiven Spezies in den klassischen Katalysatorsystemen (Pd(PPh₃)₂,...), liegen in Gegenwart von **1-3** formale 12-Elektronenkomplexe in Lösung vor. Diese bewirken die zusätzliche Erhöhung der Reaktivität aufgrund der Beschleunigung des Transmetallierungsschrittes und der reduktiven Eliminierung.²⁰ Diese Erkenntnisse führten zu einer schnellen Entwicklung neuer Ligandensysteme²¹ in der Kreuzkupplungschemie, die einerseits breit anwendbar sind und Reaktionen unter sehr milden Bedingungen mit hohen TONs (*turn over number*) zulassen.²²

Dass dieser Bereich der organischen Chemie dennoch nicht als abgeschlossen betrachtet werden darf, zeigen z. B. die neuesten Arbeiten von Fu, der erstmals Suzuki-Kreuzkupplungen von Alkylbromiden, -tosylaten und -chloriden mit 9-Alkyl-9-BBN Derivaten unter sehr milden Bedingungen beschrieb. Obwohl nach der oxidativen Addition des Alkylhalogenids bzw. -tosylates eigentlich rasche β -Hydrideliminierung erwartet werden sollte, gelang es, diesen Prozess durch geschickte Ligandenwahl zu Gunsten der Alkyl-Alkyl Verknüpfung zu unterdrücken (Schema 4).²³



Schema 4. Generelles Schema zu $\text{sp}^3\text{-sp}^3$ -Kupplungsreaktionen.

Die Entwicklung von neuen Ligandensystemen führte in den letzten Jahren zu großen Fortschritten im Gebiet der übergangsmetallkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen. Mit der Aktivierung von Chloraromaten und deren Verwendung in Kupplungsreaktionen wurde ein lang angestrebtes Ziel erreicht.

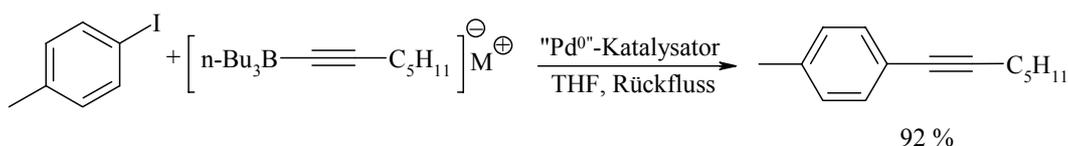
Obwohl diese Katalysatorsysteme eine hohe Effizienz aufweisen und sehr milde Reaktionsbedingungen erlauben, wird der große Vorteil, billige Chloraromaten als Startmaterialien einsetzen zu können, von den teuren Metallkatalysatoren und Ligandensysteme teilweise weggemacht. Dieses Problem wird industriell durch eine kostenintensive Recyclingung der Metalle gelöst. Eine weitere Problematik stellen toxikologisch bedenkliche Nickelpräkatalysatoren dar, die für großtechnische Anwendungen aufgrund des permanent steigenden Umweltstandards in der Europäischen Union nicht akzeptabel sind.

Da die bekannten katalytischen Systeme für Chloraromaten bisher ausschließlich in Aryl-Aryl Kupplungen eingesetzt wurden, war ein Ziel der vorliegenden Arbeit, mit Hilfe einer palladiumkatalysierten Reaktion auch andere interessante Funktionalitäten zu übertragen. Weiters stand die Entwicklung neuer Konzepte und Katalysatoren zur Aktivierung von Chloraromaten mit billigen und toxikologisch unbedenklichen Metallkatalysatoren im Mittelpunkt. Dazu wird im zweiten Teil eine neue eisenkatalysierte Kreuzkupplungsreaktion mit Arylchloriden und -sulfonaten vorgestellt.

2 Suzuki - Miyaura - Kreuzkupplungen von Arylchloriden

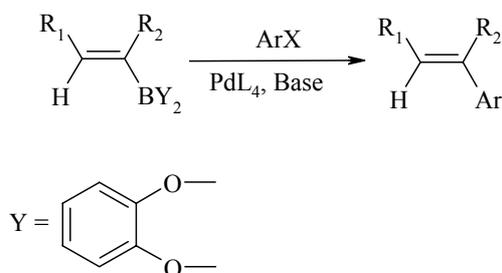
2.1 Einleitung

In frühen Arbeiten über palladiumkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen von Arylhalogeniden mit verschiedenen Donoren berichtete Negishi von der Umsetzung von 1-Heptynyl-tri-*n*-butylborat mit 4-Iodtoluol zum gewünschten Produkt in einer Ausbeute von 92 % (Schema 5).²⁴ Dazu musste die Reaktion jedoch auf Rückfluss gebracht werden, während Organoaluminium- und -zinkorganyle bereits bei Raumtemperatur ähnlich hohe Umsätze zeigten. Auf diesen Reaktivitätsunterschied ist vermutlich die Entscheidung Negishis zurückzuführen, Borate nicht weiter zu untersuchen und sich stattdessen den erfolgreichen Umsetzungen mit Zinkorganylen zu widmen (Negishi-Reaktion).²⁵



Schema 5. Negishis Experiment zur Umsetzung von Boraten mit 4-Iodtoluol.

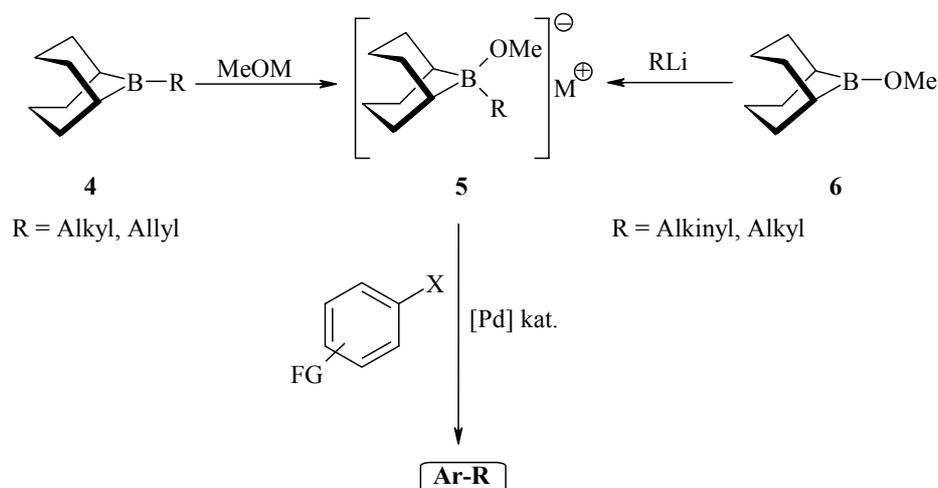
Obwohl sich - im Gegensatz zum gezeigten Borat - im Allgemeinen Organoborane und Boronsäuren als Donoren in Kreuzkupplungen aufgrund der geringen Reaktivitäten und der niedrigen Ausbeuten als ungeeignet herausgestellt haben, konnten Suzuki und Miyaura durch Einsatz von stöchiometrischen Mengen an Base dieses Problem lösen.²⁶ Unter den gefundenen Bedingungen wurden generell hohe Umsätze erhalten und somit der Grundstein für den Erfolg der nach ihnen benannten Methode gelegt (Schema 6).²⁷



Schema 6. Allgemeines Schema der ersten Suzuki-Miyaura-Kupplungen.

Obwohl die Rolle der Base noch nicht völlig verstanden ist, scheint sie an mehreren Stellen des katalytischen Kreislaufes, aber vor allem im Transmetallierungsschritt, teilzunehmen.²⁸ Ihre wesentliche Aufgabe liegt in der *in situ* Quaternisierung der Boronsäure zu einem "at"-Komplex, der aufgrund seiner negativen Ladung für die hohe Nukleophilie des organischen Restes und die dadurch bedingte Beschleunigung der Transmetallierung verantwortlich zeichnet. Die einfache Herstellung der Boronsäuren, deren gute Handhabbarkeit, die geringe Toxizität, sowie Toleranz gegenüber Wasser und vielen funktionellen Gruppen, bilden klare Vorteile dieser Methode.

Eine besondere Rolle spielen ferner die elektronenreichen Derivate von 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (9-BBN), die anderen Organoborderivaten aufgrund ihrer höheren Nukleophilie überlegen sind.²⁹ Obwohl die standardmäßige Herstellung des Boratkomplexes **5** auf einer Hydroborierung von Alkenen mit 9-BBN-Dimer mit anschließender Basenbehandlung beruht, haben Fürstner und Seidel gezeigt, dass dieser auch durch Umsetzung von 9-OMe-9-BBN **6** mit Lithiumorganylen zugänglich ist (Schema 7).³⁰ Dadurch ist auch die Übertragung von organischen Resten wie Alkinen möglich.



Schema 7. Wechelseitiger Zugang zu 9-BBN-Derivaten.

Wie bereits in der Allgemeinen Einleitung erwähnt, stellen Chloraromaten für industrielle Anwendungen aufgrund ihres niedrigen Preises und der guten Verfügbarkeit eine sehr interessante Verbindungsklasse dar. Neben den auf monodentaten Phosphanen basierenden Systemen³¹ haben sich vor allem N-heterocyclische Carbene³² in der palladiumkatalysierten Kreuzkupplung von Arylchloriden als potente Liganden herausgestellt.³³

2. Suzuki - Miyaura - Kreuzkupplungsreaktionen

Strukturell bedingt, zeigen diese Singulettcarbene starke σ -Donoreigenschaften. Die Heteroatom-Donorgruppen bewirken eine energetische Aufspaltung der ursprünglich entarteten Orbitale am Carbenzentrum. Dadurch werden die Nukleophilie des Kohlenstoffatoms und die thermodynamische Stabilität erhöht. Kalorimetrische Messungen haben ergeben, dass NHC-Liganden *in puncto* Donoreigenschaften den gängigen Phosphankomplexen ebenbürtig und fallweise überlegen sind.³⁴

Während im Arbeitskreis von Herrmann im Allgemeinen definierte NHC-Palladium-Komplexe³⁵ für Suzuki-Kreuzkupplungsreaktionen zum Einsatz kommen, hat Nolan ein benutzerfreundliches *in situ* System, bestehend aus $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und dem Imidazoliumsalz **7**, für die Suzuki-Miyaura Reaktion entwickelt.³⁶ Dabei wird das Imidazoliumsalz *in situ* zum entsprechenden NHC deprotoniert, welches als eigentlicher Ligand fungiert (Abbildung 2).

Interessanterweise ergaben Untersuchungen in Kumada-,³⁷ Hiyama-,³⁸ bzw. Aminierungsreaktionen³⁹ mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ bzw. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und dem Salz **8** bessere Resultate.

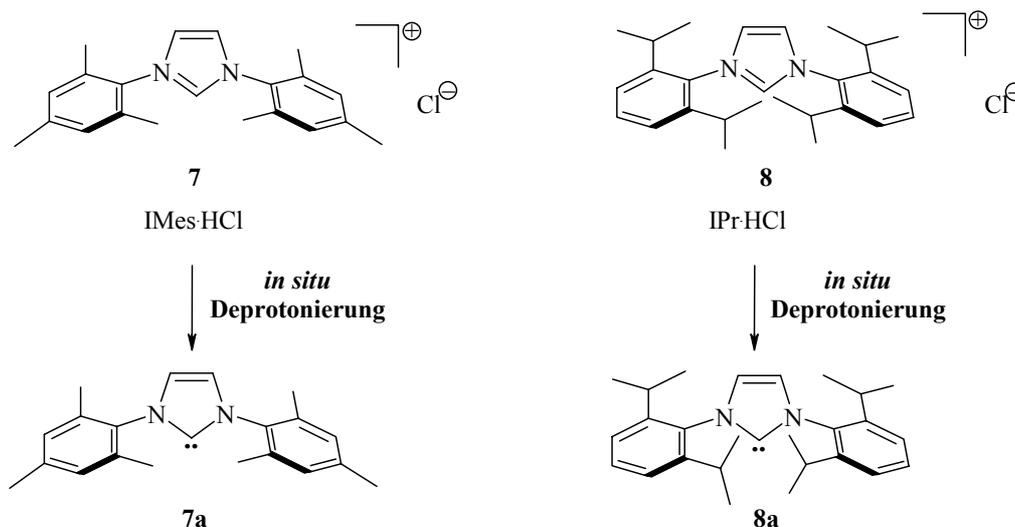


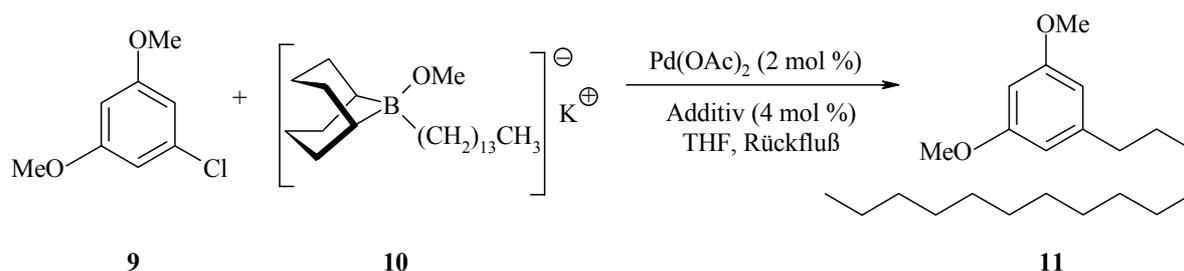
Abbildung 2. *In situ* Generierung der Carbenliganden aus den Imidazoliumsalzen.

Obwohl die Imidazoliumsalze IMes·HCl **7** und IPr·HCl **8** strukturell sehr ähnlich sind, identifizierten kalorimetrische Messungen dass aus **7** erhaltene Carben **7a** als besseren σ -Donor.⁴⁰ Experimentell konnte jedoch festgestellt werden, dass die Kombination aus der jeweiligen Palladiumquelle mit IPr·HCl **8** in Kreuzkupplungsreaktionen mit Arylchloriden gegenüber dem sterisch weniger anspruchsvollen IMes·HCl **7** oft höhere Reaktivitäten als auch Ausbeuten zeigte.

2.2 Diskussion der Ergebnisse

Da die ersten katalytischen Systeme für die Kreuzkupplung von Chloraromaten ausschließlich in Aryl-Aryl Kupplungen zur Anwendung kamen,³⁶⁻³⁹ die Suzuki-Reaktion jedoch keinesfalls auf aromatische Boronsäuren beschränkt ist, wird im folgenden Abschnitt über Alkyl-, Alkenyl-, Allyl-, Alkynyl-, und Cyclopropylübertragungen auf aktivierte und nicht aktivierte Chloraromaten durch Einsatz eines benutzerfreundlichen *in situ* Systems berichtet. Damit soll eine weitere Anwendung dieser Methodik auf die Synthese komplexer Moleküle ermöglicht werden.⁴¹

Um die Aktivität verschiedener Imidazoliumsalze in einem *in situ* System evaluieren zu können, wurde die Umsetzung des elektronenreichen Chloraromaten **9** mit dem Boratkomplex **10** unter Verwendung von Palladiumacetat und dem jeweiligen Carbenprecursor als Additiv durchgeführt (Schema 8).



Schema 8. Reaktionsoptimierung.

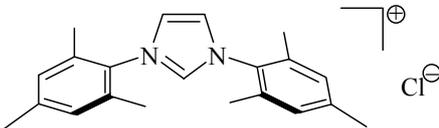
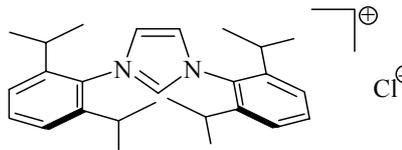
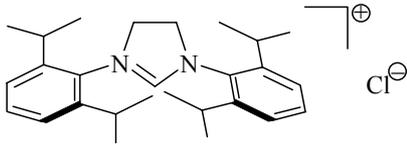
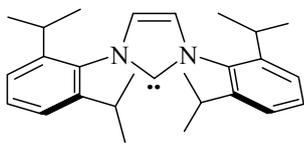
Der eigentliche Katalysator entsteht dabei aus $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 mol %) und dem N, N'-disubstituierten Imidazoliumsalz (4 mol %), welches *in situ* zum N-heterocyclischen Carben deprotoniert wird, das als starker σ -Donor fungiert.

Die Ergebnisse in Tabelle 1 veranschaulichen, dass die Vergrößerung des sterischen Anspruchs der *ortho* Substituenten der Aryleinheit einen deutlichen Einfluß auf die Reaktivität des Katalysators hat. So führt die Verwendung von **8** bereits nach 4 h zu 81 % Umsatz (GC). Im Vergleich dazu kann mit dem von Nolan in der Suzuki-Reaktion empfohlenen $\text{IMes}\cdot\text{HCl}$ **7** nach 16 h lediglich 46 % Umsatz (GC) festgestellt werden.

2. Suzuki - Miyaura - Kreuzkupplungsreaktionen

Der allgemeine Trend, durch Verwendung des Precursors **12** eine zusätzlichen Erhöhung der Katalysatoraktivität aufgrund der besseren σ -Donoreigenschaften des daraus gebildeten „gesättigten“ Carbens zu erreichen, wie dies etwa bei Aminierungsreaktionen⁴² oder bei der rutheniumkatalysierten Olefinmetathese⁴³ der Fall ist, konnte in der Alkylierungsreaktion nicht beobachtet werden. Nach einer Reaktionszeit von 16 h zeigte sich nur ein Umsatz von 70 % (GC).

Tabelle 1. Optimierung der palladiumkatalysierten Kreuzkupplung von Verbindung **9** und **10**.

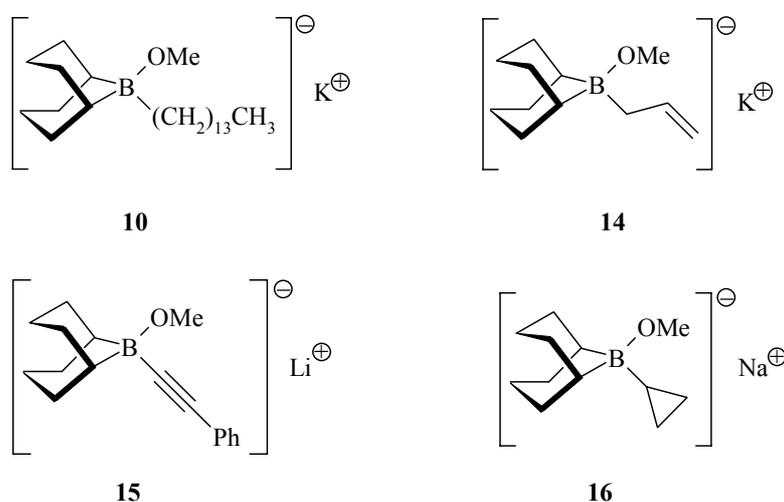
Eintrag	Additive	Zeit (h)	GC - Ausbeute (%)	
1		7	16	46
2		8	4	81
3		12	16	70
4		13	16	34

Interessanterweise führte der Einsatz des isolierten Carbens **13** nach 16 h nur zu einem Umsatz von 34 % (GC). Dies unterstreicht die Überlegenheit der *in situ* Katalysatorbildung aus dem Imidazoliumsalz.

Dieser Vergleich zeigt, dass die Kombination aus dem sterisch anspruchsvollen, ungesättigten Imidazoliumsalz **8** (4 mol %) und Pd(OAc)₂ (2 mol %) das effizienteste Katalysatorsystem bildet.

Unter den optimierten Bedingungen wurde eine Reihe verschiedener Nucleophile als auch elektronisch unterschiedlicher Elektrophile getestet. Die erhaltenen Ergebnisse sind in den Tabellen 2 und 3 zusammengefasst.

Umsetzungen des elektronenarmen 4-Chlorbenzoesäuremethylesters **17c** mit den Boratkomplexen **10** und **14** zeigten sehr gute Ausbeuten bei kurzen Reaktionszeiten (Tabelle 2, Einträge 1 und 2). Selbst im Multigrammmaßstab läuft die Alkylierungsreaktion (Tabelle 2, Eintrag 1) bei verminderter Katalysatorbeladung (1 mol % Pd, 2 mol % IPr·HCl) innerhalb von 2 h quantitativ ab.



Schema 9. 9-BBN-Boratkomplexe.

Auch die Reaktion mit dem Boratkomplex **15** erwies sich als unproblematisch und erfolgte mit hoher Ausbeute (Tabelle 2, Eintrag 5). Dadurch bietet diese Methode eine mögliche Alternative zur klassischen Sonogashira-Reaktion.^{44,45}

Im Gegensatz dazu verlief eine Ethinylübertragung mit Boratkomplex **23a** unter den gefundenen Bedingungen lediglich mit einer isolierten Ausbeute von 11 % an Produkt **23** (Tabelle 2, Eintrag 6). Auch das Donorsystem aus Borsäuretrimethylester und Natriumacetylid⁴⁶ führte lediglich zu Produktgemischen. Massenspektrometrisch Untersuchungen zeigten tolanartige Nebenprodukte, welche in der Folgereaktion nach Deprotonierung von **23** entstehen und somit die niedrigen Ausbeuten erklären.

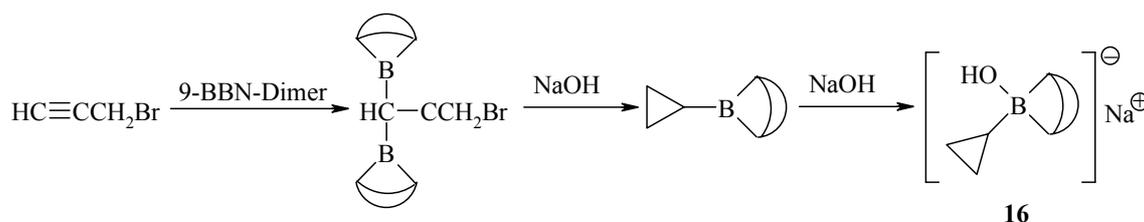
2. Suzuki - Miyaura - Kreuzkupplungsreaktionen

Tabelle 2. Repräsentative Suzuki-Miyaura Kreuzkupplungen mit 4-Chlorbenzoesäuremethylester **17c**.^a

Eintrag	Nukleophil	Produkt	Zeit (h)	Ausbeute ^b
1	10	18	2	98 % ^c
2	14	19	14	96 %
3	16	20	21	61 %
4	21a	21	2	91 % ^d
5	15	22	10	82 %
6	23a	23	7	11 %

^a Alle Reaktionen wurden mit Pd(OAc)₂ (2 mol %) und IPr·HCl **8** (4 mol %) in THF bei Rückfluß durchgeführt. ^b Isolierte Ausbeute. ^c Es wurden nur 1 mol % Pd(OAc)₂ und 2 mol % IPr·HCl eingesetzt. ^d In Toluol/aqu. NaOH (3 M) durchgeführt.

Das nach einer literaturbekannten Cyclisierungsreaktion aus Propargylbromid und 9-BBN-Dimer⁴⁷ hergestellte Cyclopropyl-9-BBN-Derivat **16** (Schema 10)⁴⁸ lieferte 61 % an Verbindung **20** (Tabelle 2, Eintrag 3). Dieses moderate Ergebnis ist auf die Boranbildung aus Propargylbromid und 9-H-9-BBN zurückzuführen, für die Brown eine Ausbeute von lediglich 70 % beschreibt. Dies stimmt auch gut mit den Ergebnissen von Soderquist überein, der in ähnliche Umsetzungen von Vinyl- und Arylbromiden Ausbeuten von 59 - 92 % erzielt.⁴⁸



Schema 10. Synthese von Boratkomplex **16**.

Das Boran **21a**, welches in Substanz aus 1-Octin und Catecholboran hergestellt wird,⁴⁹ lieferte unter den üblichen Bedingungen nur Spuren an Produkt. Auch der Wechsel des Lösungsmittels zu DMF und Toluol in Kombination mit KOMe als Base zeigte nur unvollständige Umsetzungen, was aufgrund des schwierigen Trennproblems (Substrat und Produkt mit ähnlichem R_F -Wert) für präparative Anwendungen nicht praktikabel erschien. Schließlich gelang durch Einsatz von Toluol als Solvens und 3 M wässriger NaOH als Base innerhalb von 2 Stunden die Alkenylübertragung zum gewünschten Produkt **21** (Tabelle 2, Eintrag 4). Dies verdient insofern besondere Aufmerksamkeit, weil es eine erste Anwendung von NHC-Liganden in wässrigem zweiphasigem Medium repräsentiert.

Wie aus Tabelle 3 ersichtlich, liefern sowohl Chlorbenzol **24** als auch das bereits zur Katalysatoroptimierung verwendete elektronenreiche 3,5-Dimethoxychlorbenzol **9** unter den gefundenen Standardbedingungen erfreulicherweise hohe Ausbeuten. Daneben konnte auch das strukturell interessante Indolderivat **27**⁵⁰ nach Schützung des basischen Stickstoffatoms effizient alkyliert und allyliert werden (Tabelle 3, Eintrag 4 und 5).

Damit ist die breite Anwendbarkeit dieser Methode auf eine elektronisch stark unterschiedliche Substratpalette dokumentiert.

Für die Übertragung der Phenylacetylengruppe auf das Substrat **9** (Tabelle 3, Eintrag 2) sind jedoch eine höhere Katalysatorbeladung (4 mol % Pd(OAc)₂, 8 mol % IPr·HCl **8**) und eine deutlich längere Reaktionszeit von 65 h zur quantitativen Umsetzung erforderlich.

2. Suzuki - Miyaura - Kreuzkupplungsreaktionen

Tabelle 3. Repräsentative Suzuki-Miyaura Kreuzkupplungen mit Chloraromaten.^a

Eintrag	Substrat	Nu	Produkt	Zeit (h)	Ausbeute ^b
1	24	10	25	4	86 %
2	9	15	26	65	85 % ^c
3		10	11	14	82 %
4	27	14	28	16	84 %
5		10	29	2	83 %

^a Alle Reaktionen wurden mit Pd(OAc)₂ (2 mol %) und IPr·HCl **8** (4 mol %) in THF bei Rückfluß durchgeführt. ^b Isolierte Ausbeute. ^c Es wurde nur 4 mol % Pd(OAc)₂ und 8 mol % IPr·HCl eingesetzt.

2.2.1 Zusammenfassung⁵¹

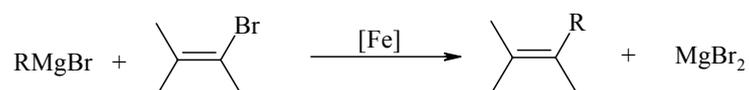
Mit Hilfe eines neuen *in situ* Katalysatorsystems aus Pd(OAc)₂ und dem Imidazoliumsalz **8** konnten erfolgreich Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungen von aktivierten und nicht aktivierten Chloraromaten durchgeführt werden. Unabhängig von der elektronischen Natur des Elektrophils werden Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Allyl- und Cyclopropylreste in hohen Ausbeuten übertragen. Dies stellt eine wesentliche Erweiterung dieses Reaktionstyps dar, der sich bis dahin weitgehend auf Biarylkupplungen beschränkte. Ein wesentlicher Vorteil ist in der Verwendung von Pd(OAc)₂ als billigste Palladiumquelle als auch dem luftstabilen Imidazoliumsalz **8** zu sehen, welches einerseits kommerziell erhältlich, andererseits einfach nach einem bekannten Verfahren⁵² herstellbar ist. Zusätzlich kann die billige Base KOMe eingesetzt werden.

Aufgrund der einfachen und unkomplizierten Durchführung auch im Grammmaßstab sollte diese Reaktion in der organischen Synthese Anwendung finden.

3 Eisenkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen

3.1 Einleitung

Die nickelkatalysierte Umsetzung von Grignardverbindungen mit Vinyl- und Arylhalogeniden wurde 1972 fast zeitgleich von Corriu⁵³ und Kumada⁵⁴ beschrieben. Basierend auf diesen fundamentalen Arbeiten, konnte in den letzten 30 Jahren der Zugang zu einem völlig neuen Gebiet in der Übergangsmetallkatalyse ermöglicht werden. Im Vergleich dazu stießen die Veröffentlichungen von Kochi ab 1971,⁵⁵ in denen eisenkatalysierte Umsetzungen von vinylischen Bromiden mit Alkylgrignardreagenzien diskutiert werden, auf wenig Resonanz (Schema 11).



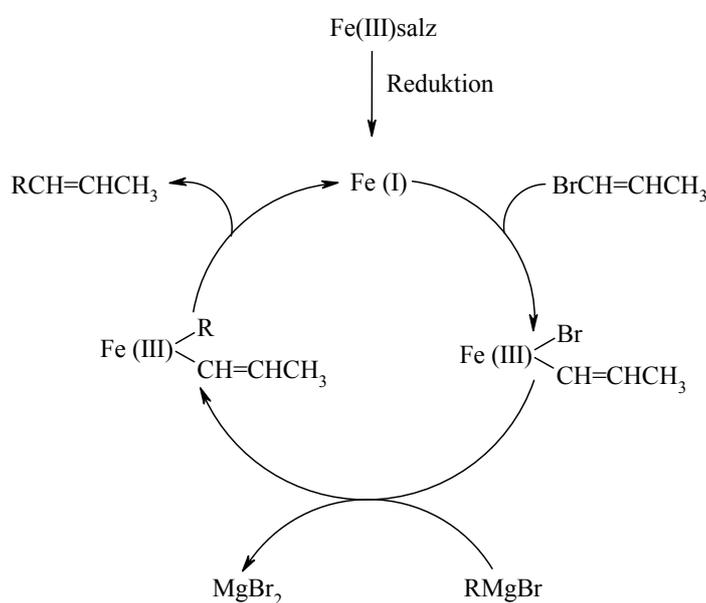
Schema 11. Eisenkatalysierte Kreuzkupplung von Kochi.

Die von Kochi beschriebenen Reaktionen laufen in guten Ausbeuten unter Retention der Geometrie der Doppelbindung des vinylischen Bromides ab. Als Präkatalysatoren finden verschiedene Eisensalze und -komplexe Verwendung, die *in situ* durch das Grignardreagenz zu einer hydrolyse- und luftempfindlichen niedervalenten Spezies reduziert werden. Dabei hat sich $\text{Fe}(\text{DBM})_3$ (DBM = Dibenzoylmethido) als bevorzugter Präkatalysator bewährt. Als problematisch stellte sich die Abnahme des Umsatzes mit zunehmender Reaktionszeit heraus, die durch die Alterung des Katalysators erklärt wird. Diese ist weitgehend unabhängig von der Temperatur. Der Zusatz von Phosphanliganden wie Triphenylphosphan und DPPE (DPPE = 1,2-Bis-(diphenylphosphino)ethan), die die Koordinationsphäre des Eisens ändern und so die Alterung durch Aggregation verhindern sollten, erwies sich als kontraproduktiv. Diese Liganden führten nachweislich zu einer Reduktion der katalytischen Aktivität.

Weiters wurde die Abhängigkeit der Ausbeute von der Struktur des Alkylrestes des Grignard-Reagenzes festgestellt. Während mit Methylmagnesiumbromid quantitative Umsätze erhalten wurden, entstanden bei Verwendung von Ethylmagnesiumbromid signifikante Mengen Ethen, das einer β -Hydrideliminierung ausgehend von einem Eisenalkylkomplex entstammt.

Andere Nebenprodukte aus der Homokupplung des Grignardreagenzes und des jeweiligen Elektrophils durch Disproportionierung sowie durch Reduktion werden in Abhängigkeit von der relativen Konzentration der Reaktanden zueinander als auch der Temperatur durch Dialkyleisenintermediate erklärt. Eine kinetische Studie ergab, dass die Umsetzung weitestgehend unabhängig von der Konzentration des Alkylmagnesiumhalogenids ist und ungefähr erster Ordnung bezüglich Alkenylhalogenid und Katalysator abläuft.

Aufgrund der Labilität des Katalysators, die seine Isolierung und Charakterisierung unmöglich machte, konnte der Mechanismus nur postuliert werden. Dabei wurde eine formale Fe(I)-Spezies als Träger des katalytischen Kreislaufes beschrieben (Schema 12).⁵⁶



Schema 12. Postulierter Mechanismus von Kochi.

Ausgehend von dieser Eisen(I)-Spezies kommt es zur konsekutiven Abfolge der aus der Kreuzkupplungschemie bekannten Elementarschritte. Nach der schnellen Transmetallierung erfolgt die Produktbildung in der abschließenden reduktive Eliminierung.

In einer kürzlich erschienenen Veröffentlichung⁵⁷ beschreibt Kochi, dass sich alle gefundenen Daten am besten mit einer d^7 konfigurierten Eisen(I)-Spezies und dem in Schema 12 formulierten Katalysekreislauf in Einklang bringen lassen. Bislang ungeklärt sind jedoch gefundene Reaktivitätsunterschiede von (*E*)- und (*Z*)-Vinylhalogeniden sowie der Einfluß von Konzentration bzw. Temperatur auf die in Schema 12 dargestellten Reaktionsschritte und die Produktverteilung.

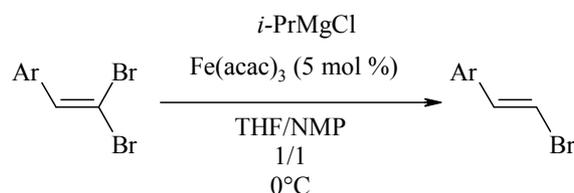
3. Eisenkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen

Kauffmann postulierte Anfang der 90er Jahre mechanistische Modelle basierend auf sogenannten „Super-at-Komplexen“⁵⁸ von Fe(II) wie $[\text{Me}_4\text{FeLi}_2 \cdot n\text{MeLi}]$ und $[\text{Me}_4\text{Fe}(\text{MgBr})_2 \cdot n\text{MeMgBr}]$ als aktive Spezies, die *in situ* aus MeMgBr oder MeLi in Gegenwart von Eisenhalogeniden gebildet werden. In Umsetzungen von Alkenylhalogeniden⁵⁹ und Acylchloriden⁶⁰ zu höher substituierten Alkenen bzw. Ketonen, wurden hohe Ausbeuten erhalten.

Aufgrund der bereits diskutierten Labilität, sowie der schnellen Alterung der paramagnetischen Eigenschaften des Katalysators, kamen spektroskopischen Methoden wie NMR nur stark eingeschränkt zur mechanistischen Aufklärung in Frage. Somit stellten sich Untersuchungen dieser Systeme als schwierig heraus und konnten bis *dato* zu keinem abschließenden Resultat führen.

Für die präparative organische Chemie blieb Kochis Kreuzkupplungsreaktion weitestgehend auf die Umsetzung von Grignard- und Organomanganreagenzien mit Vinylhalogeniden,⁶¹ Alkenylsulfonen,⁶² Säurechloriden oder Thioestern⁶³ und Allylphosphaten⁶⁴ limitiert. Knochel berichtete über eine eisenkatalysierte Acylierung von Diorganozinkverbindungen.⁶⁵ Erst 1998 beschrieb Cahiez⁶⁶ eine modifizierte Variante, in der erstmals der positive Einfluß des Co-Solvens NMP auf diese Reaktion erkannt wurde. Dadurch konnte die Ausbeute in der Umsetzung von Vinylchloriden von 40 % bis auf 87 % erhöht werden. Darüberhinaus wurde die Kompatibilität mit funktionellen Gruppen wie Ester und Ketone gefunden, womit eine wesentliche Erweiterung des synthetischen Repertoires gelang.^{67, 68}

Den besonderen Effekt von NMP bestätigte auch Figadère in einer eisenkatalysierten Hydrodebrominierungsreaktion von 2-Aryl-1,1-dibrom-1-alkenen zu (*E*)-Vinylbromiden (Schema 13).⁶⁹

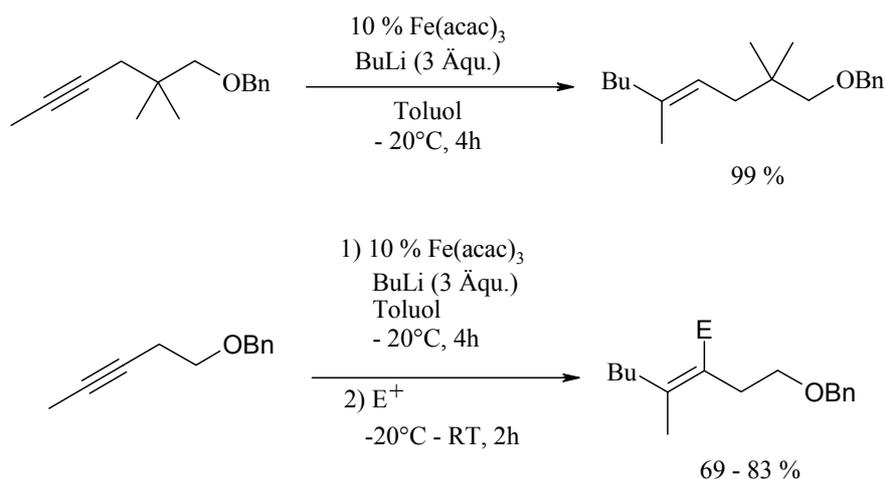


Schema 13. Hydrodebrominierungsreaktion von Figadère.

In Abwesenheit von NMP konnte lediglich das Ausgangsmaterial reisoliert werden. Allerdings waren nur Umsetzungen von styrolartigen Systemen in Ausbeuten zwischen 70-84 % möglich.

Eisenkatalysierte Umsetzungen von Propargylchloriden mit Grignardreagenzien zu Allenen⁷⁰ sind in der Literatur ebenfalls erwähnt, fanden jedoch nur in wenigen Spezialfällen Anwendung.⁷¹

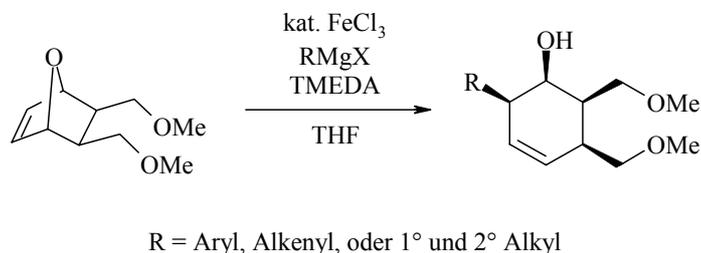
Kürzlich berichtete Hosomi über eine interessante $\text{Fe}(\text{acac})_3$ katalysierte Carbolithierung von Alkoxy- und Aminogruppen tragenden Alkinen, die einen stereoselektiven Zugang zu tri- und tetrasubstituierten Alkenen erlaubt (Schema 14).



Schema 14. Carbolithierung von Hosomi.

Dabei greift Butyllithium von der distalen Seite des Alkins an. Mechanistische Spekulationen zielen auf katalytisch wirkende „Eisen-at“ Intermediate ab.⁷²

In mehreren Arbeiten berichtete Nakamura über eine eisenkatalysierte Ringöffnungsreaktion von Oxabicycloolefinen (Schema 15).⁷³ Diese Reaktionen laufen hoch stereo- und regioselektiv ab, wobei ausschließlich das all-*cis*-Cyclohexenolprodukt erhalten wird.⁷⁴



Schema 15. Eisenkatalysierte Ringöffnungsreaktion von Nakamura.

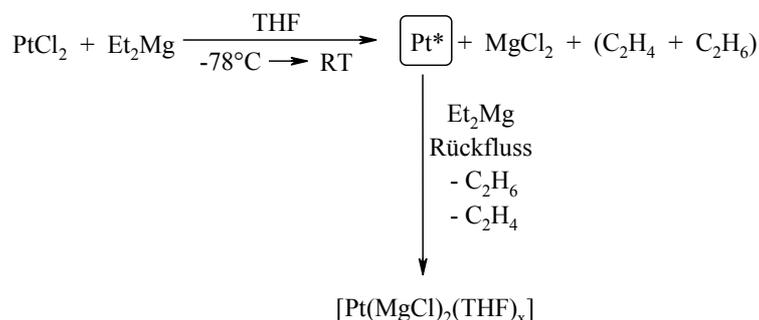
3.2 Anorganische Grignardreagenzien

Über einen völlig neuen Aspekt eisenkatalysierter Reaktionen basierend auf sogenannten „Anorganischen-Grignardreagenzien“ (AGR) berichteten Bogdanović und Schwickardi.⁷⁵ Derartige Verbindungen wurden in zahlreichen Arbeiten mit der allgemeinen Formel $[M(MgCl)_m \cdot (MgCl_2)_p]$ ($M =$ Übergangsmetalle der Gruppe 8 - 10; $m = 1, 2, 3$; $p = 0, 1$) beschrieben. Die in THF löslichen bimetallic Phasen werden durch Reaktion von $NiCl_2$, $FeCl_2$, $PdCl_2$, $PtCl_2$, $RuCl_3$, $RhCl_3$, und $IrCl_3$ mit einem Überschuss an aktivem Mg ⁷⁶ oder Diethylmagnesium unter Freisetzung von Ethan und Ethen erhalten.⁷⁷ Mechanistisch wird die Bildung über ein Organo-Metall-Mg-Intermediat formuliert, wobei es zur Übertragung der Ethylgruppen von Magnesium auf das Metall kommt. Anschließende Zersetzung der organobimetallic Zwischenstufe durch β -Hydrideliminierung und reduktive Eliminierung ergibt das AGR sowie Ethan und Ethen (Schema 16).



Schema 16. Herstellung eines Anorganischen Grignardreagenzes des Platins.

Die Bildung des AGR kann auch über eine stufenweise Reduktion des Metallsalzes erfolgen. Dazu wurde $PtCl_2$ mit Et_2Mg zu hochaktivem Pt^* umgesetzt. Anschließend erfolgte die Zugabe eines weiteren Äquivalentes Et_2Mg . Nachdem die Reaktionslösung auf Rückfluß gebracht wurde, konnte die Freisetzung von Ethan und Ethen unter Bildung von $[Pt(MgCl)_2(THF)_x]$ beobachtet werden (Schema 17).



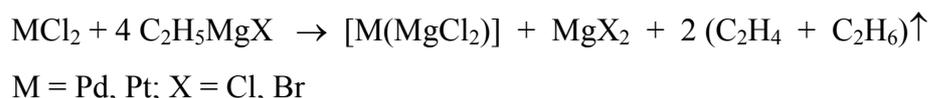
Schema 17. Stufenweise Reduktion des Metallsalzes zum AGR.

Dadurch wird Pt^* als Zwischenstufe in diesem Reduktionsprozess des Metallsalzes zum anorganischen Grignardreagenz bestätigt, in dem das Platin formal eine negative Oxidationsstufe (-II) aufweist.

Mit Hilfe der EXAFS-Spektroskopie konnte nachgewiesen werden, dass die jeweiligen Übergangsmetalle in den jeweiligen AGR kovalent an Magnesium gebunden sind und aufgrund ihrer negativen Ladung als sehr reaktive Nukleophile beschrieben werden können. Anders als bei früheren isolierten Komplexen mit kovalenten Metall-Magnesiumbindungen,⁷⁸ sind diese dunklen, THF löslichen, metallorganischen Cluster nicht durch Liganden wie Phosphane oder Cp stabilisiert.

Im Gegensatz zu den eingangs erwähnten Kreuzkupplungsreaktionen, verwendete Bogdanović die Eisenkatalyse zur Herstellung von Arylgrignardreagenzien aus reaktionsträgen Arylchloriden.

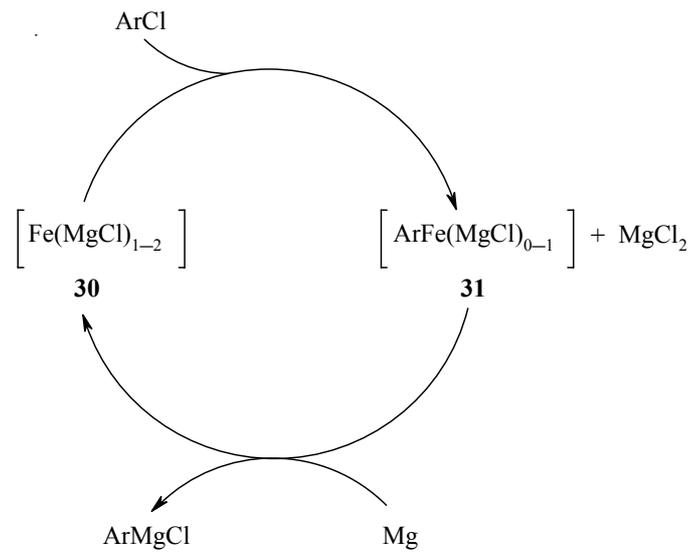
Dazu wird ein Katalysatorgemisch, bestehend aus FeCl₂, EtBr und cokatalytischen Mengen an MgCl₂ in Gegenwart eines Überschusses an Magnesium eingesetzt. Dies ermöglicht die Umsetzung selbst von elektronenreichen Substraten (z. B. 2-Chlor-6-methoxypyridin, 5-Chlor-1,3-benzodioxol) zum gewünschten Metallorganyl in hohen Ausbeuten bis zu 83 %. Das wird durch die *in situ* Reduktion des Eisenpräkatalysators mit dem aus Ethylbromid gebildeten Ethylmagnesiumbromid (vergleichbar Schema 18) zu einem anorganischen Grignardreagenz erklärt, welches als aktive Spezies den in Schema 19 beschriebenen katalytischen Kreislauf ermöglicht.



Schema 18. Allgemeine Formulierung für die *in situ* Katalysatorgenerierung.

Für die Fe-katalysierte Bildung von Grignardreagenzien wird angenommen, dass aus dem Gemisch von **30** und dem Chloraren die Aryleisen-Zwischenstufe **31** entsteht. Dieser Schritt ist aufgrund der bekannt hohen Reaktivität von anorganischen Grignardreagenzien gegenüber *Perchlorvinyl*- und *Aryl*verbindungen wahrscheinlich.⁷⁹ Im nächsten Schritt der Katalyse kann dann aus **31** und dem überschüssigen Mg im Sinne einer Fe / Mg - Transmetallierung⁸⁰ die Grignard-Verbindung unter Regenerierung der katalytisch aktiven Spezies freigesetzt werden. Die gefundene cokatalytische Wirkung von MgCl₂ besteht möglicherweise darin, die aktive Spezies, insbesondere **31**, gegen eine Ausfällung von Fe⁰ zu stabilisieren. MgCl₂ ist außerdem für den Transmetallierungsschritt notwendig.

3. Eisenkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen



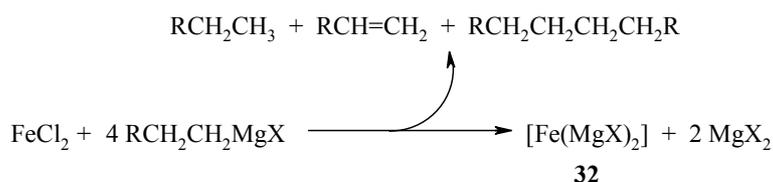
Schema 19. Katalysekreislauf für die Arylgrignardformierung.

Diese Methode zur Herstellung von *Aryl*/grignardreagenzien aus billigen aber reaktionsträgen Chloraromaten ist in weiterer Folge für industrielle Umsetzungen mit Borsäuretrimethylester zu Arylboronsäuren interessant, welche als wertvolle Nucleophile in Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungen Anwendung finden.

3.3 Diskussion der Ergebnisse

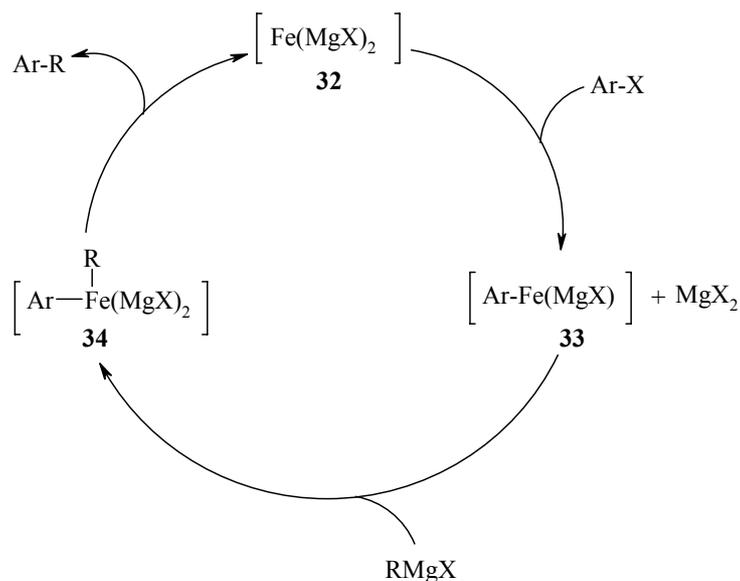
Basierend auf Bogdanović's Arbeiten wurde eine Anwendung von anorganischen Grignardreagenzien auf Kreuzkupplungsreaktionen in Erwägung gezogen. Da die aus der Reduktion resultierenden hochnukleophilen Eisencluster oxidativ an Arylhalogenide addieren, erschien es möglich, durch nachfolgende Transmetallierung bzw. reduktive Eliminierung den katalytischen Kreislauf schließen zu können.

Die aufgestellte Arbeitshypothese stützte sich dabei auf die Tatsache, dass FeCl_2 mit vier Äquivalenten eines Alkylgrignardreagenzes zu einer neuen Spezies mit der formalen Zusammensetzung $[\text{Fe}(\text{MgX})_2]$ **32** reduziert wird (Schema 20). Dabei entstehen aus dem Magnesiumorganyl stöchiometrische Mengen Alkan, Alken sowie des Dimerisierungsproduktes des Metallorganyls, die gaschromatographisch nachgewiesen worden sind.⁷⁵



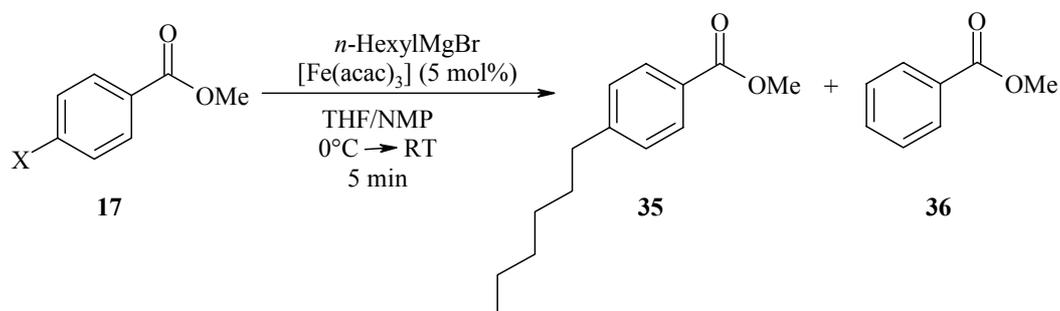
Schema 20. Reduktion des Eisensalzes.

Offensichtlich stoppt die Reduktion nicht auf der Stufe des nullwertigen Eisen „ Fe^0 “ sondern verläuft darüber hinaus unter Generierung von einer „ Fe^{-II} “ Zentren enthaltenden, dunklen, THF löslichen intermetallischen Phase, ähnlich wie dies bei Pt gezeigt wurde (Schema 16). Diese niedervalenten Teilchen reagieren in einer oxidativen Addition mit dem Arylhalogenid zu einem Fe^0 -Intermediat **33** (Schema 21), welches von einem Grignardreagenz unter Entstehung von **34** alkyliert werden kann. In weiterer Folge sollte eine reduktive Eliminierung das gewünschte Produkt unter gleichzeitiger Regenerierung des Katalysators freisetzen.



Schema 21. Arbeitshypothese.

Um diese Hypothese zu überprüfen, wurden in einem ersten Screening elektronenarme Benzoessäuremethylesterderivate **17** mit *n*-Hexyl-MgBr umgesetzt (Schema 22).



Schema 22. Optimierung der eisenkatalysierten Kreuzkupplungsreaktion von Substrat **17** (Tabelle 4). NMP = *N*-Methylpyrrolidinon.

Die Reaktionsbedingungen wurden dabei an jene der Alkenylkupplung angeglichen, bei der sich die Verwendung des Lösungsmittelgemisches THF/NMP bei 0°C als empfehlenswert erwiesen hat.⁶⁶ Die Produktverteilung zwischen **35** und **36** wurde durch gaschromatographische Analyse bestimmt.

Die ersten Versuche mit dem Aryliodid **17a** und dem Arylbromid **17b** verliefen enttäuschend. Obwohl das gewünschte Kreuzkupplungsprodukt im Gaschromatogramm nachgewiesen werden konnte, entstand maßgeblich das Reduktionsprodukt **36** (Tabelle 4).

Tabelle 4. Optimierung der eisenkatalysierten Kreuzkupplungsreaktion.

Eintrag	X	Ausbeute [GC, %]		
		35	36	
1	17a	I	27	46
2	17b	Br	38	50
3	17c	Cl	>95	-
4	17d	OTf	>95	-
5	17e	OTs	>95	-

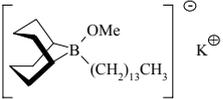
Hingegen lieferte das Chlorderivat **17c** nach kurzer Reaktionszeit quantitativen Umsatz zu **35**, ohne dass ein Angriff des Grignardreagenzes auf die Methylesterfunktionalität beobachtet werden konnte.⁸¹ Aufgrund der eingangs diskutierten geringen Reaktivität der Arylchloride und die Überwindung dieses Problems durch raffiniertes Ligandendesign in der Palladiumkatalyse, war dieses Resultat erfreulich. Ähnlich wie im Falle des Chlorids, zeigte auch das Triflat **17d** und selbst das Tosylat **17e**,^{82,83} vollständigen Umsatz zum gewünschten alkylierten Benzoessäuremethylesterderivat. Billige *Aryl*tosylate sind interessanterweise in der Kreuzkupplungschemie trotz ihrer einfachen Synthese noch wenig etabliert.

3.3.1 Einsatz von verschiedenen Nukleophilen

Im Hinblick auf eine Anwendung im Bereich der Naturstoffsynthese waren neben Grignardreagenzien vor allem funktionalisierte Metallorganyle interessant. Während für *n*-Alkyl- (mit der Kettenlänge C2 - C15) und *sec*-Alkylmagnesiumhalogenide⁸⁴ hohe Umsätze beobachtet werden konnten, führen Methyl-, Vinyl-, Allyl-, *t*-Butyl- und Phenyl-Magnesiumhalogenide zu keinen oder nur unbefriedigenden Umsätzen (Tabelle 5).

3. Eisenkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen

Tabelle 5. Evaluierung verschiedener Nucleophile durch Umsetzung mit 4-Chlorbenzoesäuremethylester **17c** analog Schema 22.^a

Eintrag	Nucleophil R-M	Ar-R [%] ^b
1	<i>n</i> -HexMgBr	>95
	<i>i</i> -PrMgBr	59 ^c
2	<i>t</i> -BuMgBr	0
3	CH ₃ MgBr	0
4	H ₂ C=CHMgBr	0
5	H ₂ C=CHCH ₂ MgBr	0
6	PhMgBr	28
4	<i>n</i> -BuLi	0
5	Ph—≡—Li	0
6	Bu ₂ CuLi	0
7	BuCu	0
8	ZnEt ₂	0
9	Et ₃ ZnMgBr	93
10	Ph—≡—ZnCl	0
11	Ph—≡—ZnEt ₂ Li	0
12	C ₁₄ H ₂₉ MnCl	>95
13	(C ₁₄ H ₂₉) ₂ Mn	>98
14	(C ₁₄ H ₂₉) ₃ MnMgCl	>98
15	Bu ₄ Sn	0
16	≡—SnBu ₃	0
17	CH ₃ OK	0
18		0
19	Et ₃ Al	0

^aAlle Reaktionen wurden mit Fe(acac)₃ (5 mol %), 1.3 Äquiv. Nucleophil in THF / NMP bei 0°C durchgeführt, falls nicht anders erwähnt. ^b GC Ausbeuten. ^c Fe(salen)Cl (5 mol %) wurde als Katalysator verwendet.

Dies ist vermutlich durch die katalytische Zersetzung dieser Metallorganyle in Gegenwart von Übergangsmetallsalzen unter Bildung von Biphenylen bzw. Dienen bedingt, wie sie bereits in den klassischen Arbeiten von Kharasch dokumentiert ist.⁸⁵ Obwohl Lithiumorganyle, Cuprate, Stannane, Triethylaluminium, Alkoxide, Borate als auch Diethylzink keine Reaktionen zeigten, konnte sowohl mit dem Zinkat Et_3ZnMgBr ⁸⁶ als auch mit Alkylmanganorganylen⁸⁷ eine zufriedenstellende Produktbildung nachgewiesen werden. Eine vorläufige Erklärung dieser markanten Unterschiede ist wahrscheinlich auf die Eigenschaft mancher Metallorganyle zurückzuführen, die eingesetzten Eisenpräkatalysatoren nicht in die katalytisch aktive Species reduzieren zu können. Visuell konnte dies während der Reaktionsdurchführung nachvollzogen werden, da der charakteristische Farbwechsel von orange (im Fall von $\text{Fe}(\text{acac})_3$) nach dunkelbraun bis schwarz ausblieb und nur ein Farbumschlag nach gelb erfolgte. Zusätzlich wird angenommen, dass eine kovalente Fe-M (M = Mg, Zn, Mn) Bindung im katalytisch verantwortlichen Intermediat eine zentrale Rolle spielt.

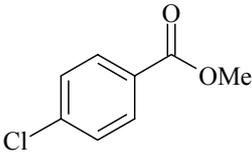
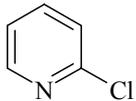
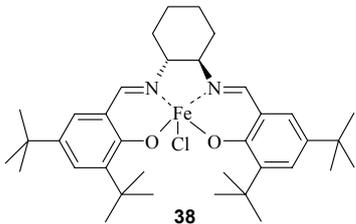
Die beobachtete Reaktivität im Fall des Zinkates kann dabei mit einem literaturbekannten Beispiel von H. Yamamoto verglichen werden, der eine eisenkatalysierte Methylierung von Allylphosphaten mit Me_3ZnMgBr in Gegenwart von 1 mol % $\text{Fe}(\text{acac})_3$ mit < 87 % Ausbeute beschreibt.⁸⁸

3.3.2 Einsatz verschiedener Katalysatoren

Um Information über den Einfluss des Präkatalysators auf den Reduktionsprozess bzw. auf die Katalysatorgenerierung zu erhalten, wurden verschiedene Eisensalze in der in Schema 22 gezeigten Modellreaktion eingesetzt. Wie aus den Ergebnissen in Tabelle 6 hervorgeht, ist der Umsatz weitgehend unabhängig vom gewählten Eisensalz als auch von dessen formaler Oxidationszahl. Sowohl FeCl_2 , FeCl_3 , $\text{Fe}(\text{acac})_2$, $\text{Fe}(\text{acac})_3$ als auch $\text{Fe}(\text{salen})\text{Cl}$ **38** (Eintrag 5) erlauben ohne signifikanten Unterschied quantitative Umsätze innerhalb weniger Minuten. Nur $\text{FeCl}_2(\text{dppe})$ zeigt eine deutlich geringere Reaktivität. Dies steht im Einklang mit den Berichten von Kochi, der stark verminderte Ausbeuten bei Zusatz von Phosphanen beschrieb.⁵⁶ Es darf vermutet werden, dass die verschiedenen Eisensalze unterschiedlicher Oxidationszahl zu derselben oder zu chemisch nahe verwandten aktiven Katalysatorspezies reduziert werden.

3. Eisenkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen

Tabelle 6. Evaluierung verschiedener Eisen-Präkatalysatoren.^a

Eintrag	ArCl	RMgX	Fe-Salz (5 mol %)	Ar-R [%] ^b
1	17c 	C ₂ H ₅ MgBr	Fe(acac) ₃	>95
2		<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ MgBr	FeCl ₂	>95
3	37 	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ MgBr	FeCl ₃	88
4		<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ MgBr	Fe(acac) ₂	90
5		<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ MgBr		>95
6		<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ MgBr	FeCl ₂ (dppe)	26

^aAlle Reaktionen wurden mit dem jeweiligen Eisenkatalysator (5 mol %), 1.3 Äquiv. Alkylgrignardreagenz in THF / NMP bei 0°C durchgeführt. ^bGC-Ausbeuten..

3.3.3 Alkylierung von Arylchloriden und -sulfonaten

Um einen Überblick über die Anwendungsbreite dieser neuen Reaktion zu erhalten, wurde eine repräsentative Anzahl verschiedener Arylchloride und -sulfonate unter den optimierten Standardbedingungen von 5 mol % Fe(acac)₃ als Präkatalysator mit 1.3 Äquiv. Alkylgrignardreagenz in einem Lösungsmittelgemisch aus THF / NMP bei 0°C umgesetzt.

Wie aus Tabelle 7 ersichtlich, stellten sich Umsetzungen von elektronenarmen Arylchloriden und -tosylaten mit (mäßig) elektronenziehenden Funktionalitäten wie Ester-, Nitrilen-, Trifluormethyl-, Sulfonat-, und Sulfonamid-Gruppierungen als problemlos dar, wobei die gewünschten Produkte stets in hohen Ausbeuten erhalten werden. Die Möglichkeit, auch Alken- und Alkinketten mit Aromaten zu koppeln, erweitert das Repertoire der Methode im Hinblick auf den Einsatz der gewonnenen Produkte in der Alken-¹²³ und Alkinmetathese⁸⁹ (Eintrag 4 und 6).

Tabelle 7. Umsetzung von Arylchloriden und -sulfonaten.

Eintrag	Ar-X	R-MgBr	Ar-R (Ausbeute) ^a
1		17c $n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{MgBr}$	91 % (X = Cl) 48
2		17d $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}\text{MgCl}$	87 % (X = OTf) 18
3		17e $n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{MgBr}$	83 % (X = OTs) 48
4		17c	91 % 49
5		17c	88 % 50
6		17c	85 % 51
7		39a $n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{MgBr}$	91 % (X = Cl) 52
8		39b $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}\text{MgCl}$	80 % (X = OTf) 53
9		39c $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}\text{MgCl}$	74 % (X = OTs) 53
10		40a	94 % (X = Cl)
11		40b $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}\text{MgCl}$	72 % (X = OTf) 54
12		40c	75 % (X = OTs)
13		41a	0 % (X = Cl)
14		41b $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}\text{MgCl}$	81 % (X = OTf) 55
15		42 $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}\text{MgCl}$	85 % 56
16		43 $n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{MgBr}$	94 % 57
17		9	0 % (X = Cl)
18		9a $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}\text{MgCl}$	90 % (X = OTf) 11
19		9b	0 % (X = OTs)
20		44 $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}\text{MgCl}$	81 % 58
21		45a	81 % (X = OTf)
22		45b $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}\text{MgCl}$	0 % (X = OTs) 59
23		46 $n\text{-C}_{15}\text{H}_{31}\text{MgBr}$	51 % 60
24		47 $n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{MgBr}$	68 % 61

^a Isolierte Ausbeute.

Sollen jedoch elektronenreiche Substanzen, wie das Resorcinol **9** oder das Dibenzofuran-Derivat **45** umgesetzt werden, ist ein Wechsel zu Triflaten erforderlich, welche sich auch in der Palladiumkatalyse deutlich reaktiver verhalten (Faktor 10^5).

Wie auch von anderen Übergangsmetallkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen bekannt, zeigen verschiedene Substitutionsmuster am Aromaten stark unterschiedliche Reaktivitäten und Ausbeuten. Während mit 2-Chlorbenzonitril **47** (Eintrag 24) die Reaktion in guter Ausbeute von 68 % abläuft, beobachtete man bei dem entsprechenden Methylesterderivat signifikante Mengen des Reduktionsproduktes, welches aus dem Reaktionsgemisch säulenchromatographisch nicht abzutrennen ist. Ob dies durch den sterischen oder elektronischen Effekt des Esters hervorgerufen wird, ist unklar und bedarf noch weiterer Untersuchungen. Eine ähnliche Tendenz ist auch bei der Umsetzung von **46** zu beobachten. Das gewünschte Produkt, welches ein interessantes Schlüsselintermediat in der Synthese von Anarcardsäure darstellt, wurde lediglich in einer Ausbeute von 51 % isoliert.^{41a}

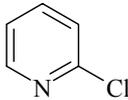
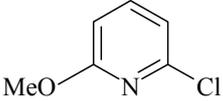
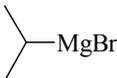
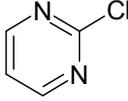
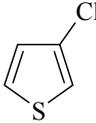
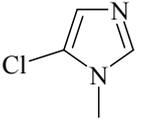
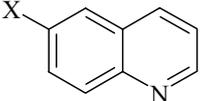
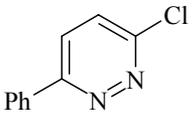
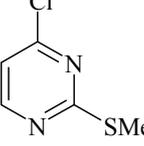
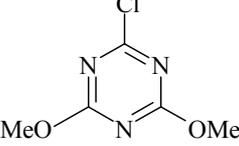
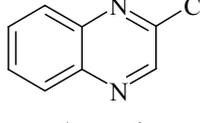
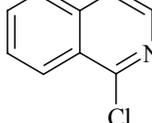
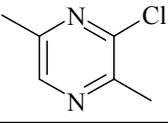
Weiters haben sich eine große Zahl an Heteroarylchloriden, welche interessante Startmaterialien für die Pharma- und Pflanzenschutzindustrie darstellen,⁹⁰ als hervorragende Substrate erwiesen.

Wie in Tabelle 8 (Einträge 1-24) gezeigt, verlaufen Kupplungen von verschiedenen Heterocyclen wie Pyridinen, Pyrimidinen, Triazinen, Chinolinen, Isochinolinen, Carbazolen, Purinen, Pyridazinen, Pyrazinen, Chinoxalinen, Chinazolinen, Uracilen, Thiophen und Benzothiazol mit hervorragenden Ausbeuten.

Besonderes Interesse gilt dabei Umsetzungen von Substraten mit aciden N-H Protonen (siehe Eintrag 21 und 23). Durch Zugabe eines zusätzlichen Äquivalentes an Grignardreagenz wird im ersten Schritt der Stickstoff deprotoniert. Im Folgenden verläuft dann die eisenkatalysierte Kreuzkupplungsreaktion ohne Beeinträchtigung durch das Mg-Amid in hoher Ausbeute. Durch diese Methode konnte das Chlorcarbazol **91** in das antimikrobiell wirkende 1-Ethylcarbazol **98** überführt werden, welches aus zahlreichen pflanzlichen Quellen wie *Hannoa klaineana*, sowie aus den Bryozoen *Costaticella hastata* und *Cribricellina cribraria*⁹¹ isoliert wurde.

Ein gutes Beispiel für die Kompatibilität mit funktionellen Gruppen stellt die Kupplung des *per-O*-acetylierten Nukleosidderivates **93** (Eintrag 24) dar, an dem selektiv das Chlorid an Position 6 gegen die Alkylkette des Magnesiumorganyls in einer Ausbeute von 72 % ausgetauscht wurde.

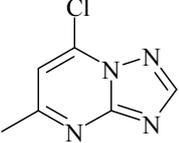
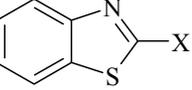
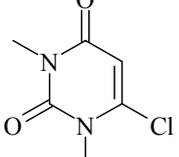
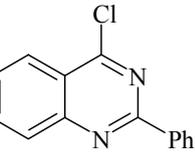
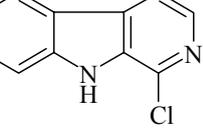
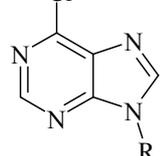
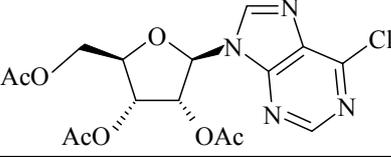
Tabelle 8.

Eintrag	Ar-X	R-MgBr	Ar-R (Ausbeute) ^{a, 92}
1		37 $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}\text{MgCl}$	81 % 73
2		$n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}\text{MgCl}$	95 % 74
3		62 	56 % ^b 75
4		63 $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}\text{MgCl}$	93 % 76
5		64 $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}\text{MgCl}$	41 % 77
6		65 $n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{MgCl}$	0 %
7		66a $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}\text{MgCl}$	92 % (X = Cl) 78
8		66b $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}\text{MgCl}$	74 % (X = OTf) 78
9		66c $n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{MgBr}$	82 % (X = OTs) 79
10		67 $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}\text{MgCl}$	68 % 80
11		68 $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}\text{MgCl}$	89 % 81
12		69 $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}\text{MgCl}$	84 % 82
13		70 $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}\text{MgCl}$	95 % 83
14		71 $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}\text{MgCl}$	95 % 84
15		72 $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}\text{MgCl}$	94 % 85

^a Isolierte Ausbeute.

3. Eisenkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen

Tabelle 8. Fortsetzung.

Eintrag	Ar-X	R-MgBr	Ar-R (Ausbeute) ^a	
16		86 <i>n</i> -C ₁₄ H ₂₉ MgCl	67 %	94
17		87 <i>n</i> -C ₁₄ H ₂₉ MgCl	68 % (X = Cl)	95
18		88 <i>n</i> -C ₁₄ H ₂₉ MgCl	0 % (X = OTs)	
19		89 <i>n</i> -C ₁₄ H ₂₉ MgCl	60 %	96
20		90 <i>n</i> -C ₁₄ H ₂₉ MgCl	84 %	97
21		91 C ₂ H ₅ MgBr	67 %	98
22		92 <i>n</i> -C ₁₄ H ₂₉ MgCl	90 % (R = Me)	99
23		93 <i>n</i> -C ₁₄ H ₂₉ MgCl	85 % (R = H)	100
24		93 <i>n</i> -C ₁₄ H ₂₉ MgCl	72 %	101

^a Isolierte Ausbeute.

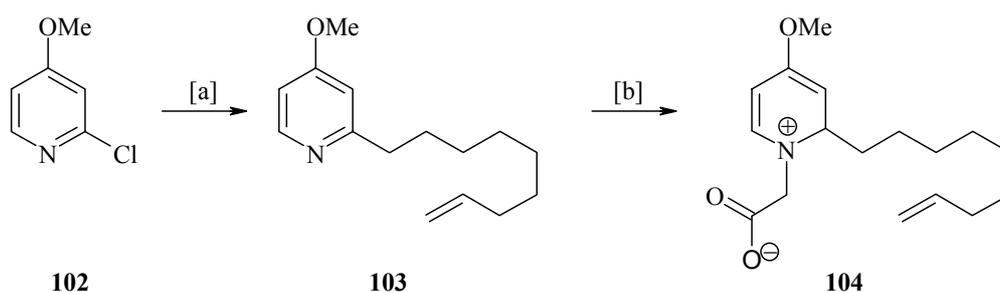
Offensichtlich kann der direkte Angriff des Alkylmagnesiumchlorids an die Esterschutzgruppen mit dem katalytischen Prozess konkurrieren.

Trotz der hohen Reaktivität elektronenarmer sechsgliedriger Stickstoffheterocyclen, geben ihre fünfgliedrigen Analoga (Einträge 5, 6 und 17) geringe Ausbeuten oder sind unreaktiv.

Einen weiteren Befund bezüglich der Chemoselektivität zeigt Eintrag 11. Während in der nickelkatalysierten Kumadakupplung Thioether als Elektrophile Verwendung finden,⁹³ sind diese in der Eisenkatalyse vollkommen inert. Im Gegensatz zu erst vor kurzem erschienenen Berichten von Liebeskind⁹⁴ über palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen von heteroaromatischen Thioethern mit Stannanen und Boronsäuren, bleibt diese Funktionalität selbst in einer aktivierten Position, wie im gezeigten Pyrimidin **68**, unter Standardbedingungen unreaktiv.

Tosylate und Chloride zeigen im Allgemeinen ähnliche Reaktivitäten. Eine Ausnahme bildet jedoch **88** (Tabelle 8, Eintrag 18), das sich im Gegensatz zum entsprechenden Chlorid **87** als unreaktiv erwies.

Wie oben gezeigt, gelingt auf diese Weise die Herstellung einer Vielzahl carbo- und heterocyclischer Produkte, unter denen das gezeigte langkettige Alkylbenzosulfonat **56** als Vorstufe eines biologisch abbaubaren Detergens,⁹⁵ sowie Verbindung **103** als zentrales Intermediat der Synthese des cytotoxischen marinen Naturstoffes Montipyridin **104**,⁹⁶ besondere Beachtung verdienen. Nach N-Alkylierung des Pyridinderivates **103** mit Bromessigsäure-*t*-butylester und Verseifung⁹⁷ unter Standardbedingungen mit Trifluoressigsäure kann das Betain Montipyridin in guter Gesamtausbeute erhalten werden (Schema 23).



Schema 23. Synthese des cytotoxischen Naturstoffes Montipyridin **104**. [a] 8-Nonenylmagnesiumbromid, $[\text{Fe}(\text{acac})_3]$ (5 mol %), THF/NMP, $0^\circ\text{C}\rightarrow\text{RT}$, 81 %. [b] 1. $\text{BrCH}_2\text{COO}t\text{-Bu}$, 40°C ; 2. CF_3COOH , Et_3SiH , CH_2Cl_2 , 74 %.

3.3.4 Alkylbenzoesäuren für flüssigkristalline Werkstoffe

Eine materialwissenschaftlich relevante Reaktionssequenz beschreibt die Synthese von 4-Nonylbenzoesäure (Schema 24). In *para* Stellung *n*-alkylsubstituierte Benzoesäuren geben mit 4-Alkylpyridinen Salze, die flüssigkristalline Eigenschaften aufweisen.⁹⁸ Dabei fungieren die Carbonsäuren als H-Brückendonator und das Pyridin als H-Brückenacceptor. Durch die resultierende intermolekulare Wasserstoffbrückenbindung entstehen lineare Strukturen, die bereits bei Raumtemperatur als stabile Mesophasen vorliegen (Abbildung 3).⁹⁹

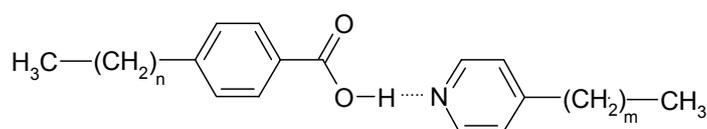
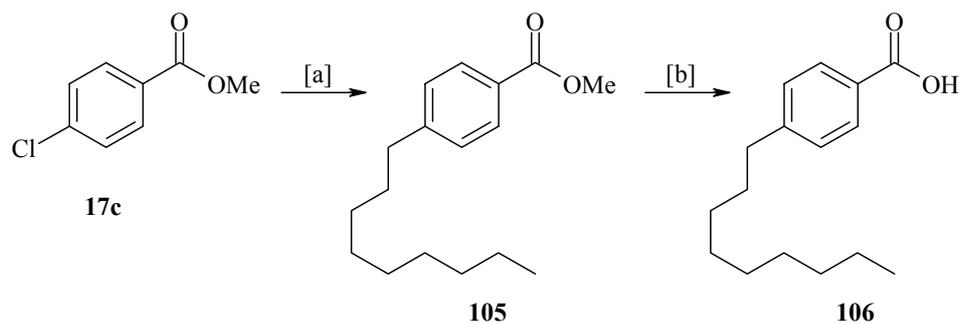


Abbildung 3.

Aufgrund der hohen Ausbeuten für die Umsetzung zu Benzoesäuremethylesterderivaten in der eisenkatalysierten Alkylierungsreaktion wurde die Herstellung von 4-Nonylbenzoesäure in einer zweistufigen Synthesesequenz im Multigrammaßstab durchgeführt.

Ausgehend von 15 g des preiswerten 4-Chlorbenzoesäuremethylesters **17c** wird durch Umsetzung mit Nonylmagnesiumbromid in Gegenwart von Fe(acac)₃ als Präkatalysator nach einer Reaktionszeit von nur 8 min bei 0°C quantitativer Umsatz zum gewünschten Produkt beobachtet. Nach destillativer Reinigung fällt der Ester **105** in 85 % Ausbeute an. Das Produkt ist jedoch mit geringen Mengen (5 %) an Octadecan verunreinigt, dass bei der Reaktion als Nebenprodukt durch Homokupplung des Magnesiumorganyls entsteht und bei der Kristallisation im nachfolgenden Reaktionsschritt einfach entfernt werden kann. Anschließende Verseifung von **105** mit wässriger NaOH in MeOH und Reinigung durch Umkristallisation ergibt die analytisch reine, kristalline 4-Nonylbenzoesäure **106** in 95 % Ausbeute.



Schema 24. Reaktion im Grammasstab (15 g **17c**). [a] Nonylmagnesiumbromid, $[\text{Fe}(\text{acac})_3]$ (5 mol %), THF/NMP, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 8 min, 85 %. [b] aq. NaOH, MeOH, 80°C , über Nacht, 95 %.

Der gezeigte Prozess spiegelt einige Vorteile der eisenkatalysierten Kreuzkupplungen wider. Bei sehr kurzer Reaktionszeit und schonenden Reaktionsbedingungen (0°C oder Raumtemperatur) erhält man das gewünschte Produkt in hoher Ausbeute.¹⁰⁰ Die Reaktion verläuft unabhängig von den eingesetzten Quantitäten rasch und unkompliziert mit der gleichen Stöchiometrie im Milli- und Multigramm Maßstab ab. Vergleichbare Übergangsmetallkatalysierte Prozesse verwenden teure Palladium- oder toxische Nickelkatalysatoren. Dieser Kostenfaktor spielt für Synthesen wertvoller Produkte in der pharmazeutischen Industrie wenig Rolle, ist aber für die Herstellung von billigen Endprodukten wie Alkylbenzoesäuren nicht vertretbar. Deshalb ist der Einsatz von billigen Eisensalzen als Präkatalysatoren für derartige Problemstellungen sehr vorteilhaft.

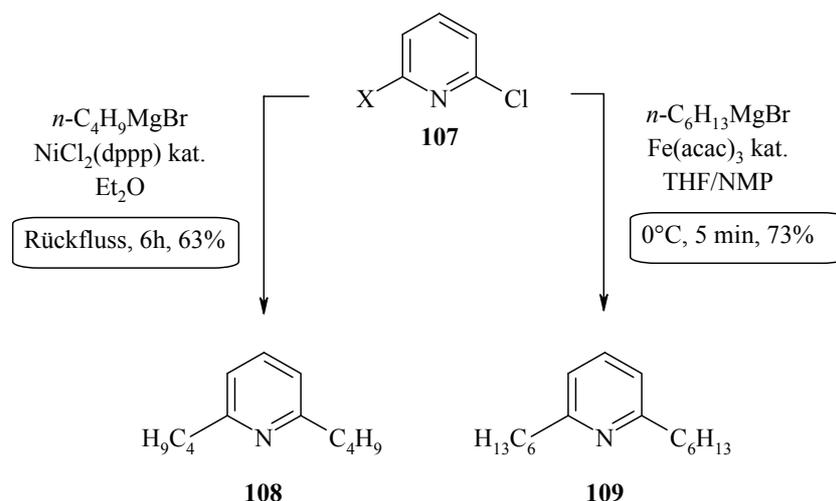
3.3.5 Mehrfachsubstitutions- und konsekutive Kreuzkupplungsreaktionen

Aufgrund der deutlich unterschiedlichen Reaktivitäten der Abgangsgruppen ($-\text{OTf} > -\text{Cl} \geq -\text{OTs}$), die sich vor allem an den elektronenreichen Aromaten gezeigt hatten, bestand an einer chemo- bzw. regioselektiven Mehrfach-Substitutionsreaktion besonderes Interesse.

Um ein aussagekräftiges Indiz für die Leistungsfähigkeit der Eisenkatalyse im Vergleich zu konventionellen Standardsystemen zu erhalten, wurde zunächst eine erschöpfende Alkylierung des Pyridinderivates **107** durchgeführt (Schema 25). Dabei erfolgt die Behandlung von **107a** ($\text{X} = \text{OTf}$) mit einem Überschuss an *n*-Hexylmagnesiumbromid in Gegenwart von $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (5 mol %), wodurch 2,6-Dihexylpyridin **109** in 73 % bei 0°C nach nur 5 min Reaktionszeit gebildet wird.

3. Eisenkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen

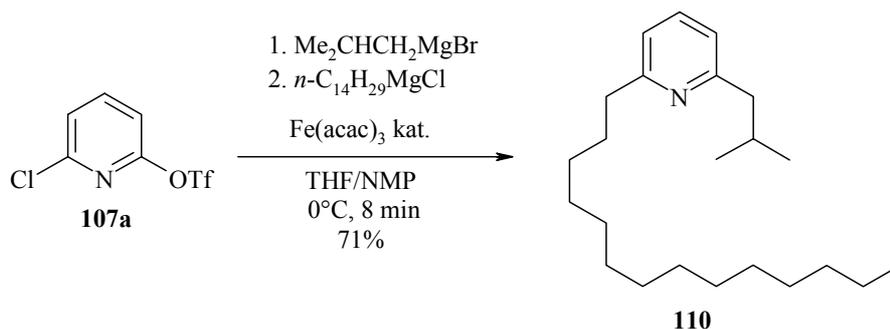
Dies ist mit Ergebnissen aus der Literatur zu vergleichen, wonach **107b** (X = Cl) mit *n*-Butylmagnesiumbromid und katalytischen Mengen NiCl₂(dppp) nach 6 h in 63 % ins doppelalkylierte Pyridinderivat **108** überführt wurde.¹⁰¹ Dafür ist jedoch die Erwärmung auf Rückfluß erforderlich, was im Vergleich die schonenden Bedingungen und Effizienz des Eisenkatalysators unterstreicht.



Schema 25. Erschöpfende Alkylierung.

Anschließend wurde die konsekutive Zugabe zweier unterschiedlicher Grignardreagenzien untersucht. Bei 0°C wurde in Gegenwart von Fe(acac)₃ Isobutylmagnesiumbromid (1.1 Äqu.) zu einer Lösung von **107a** in THF zugegeben, wobei das Startmaterial nach 3 min bei Raumtemperatur verbraucht vor. Das GC-Chromatogramm zeigt jedoch keine perfekte Chemoselektivität, was sich im Substitutionverhältnis Triflat/Chlorid von \approx 4:1 in der Monoalkylierung widerspiegelt. Dies ist durch die stark aktivierten Positionen 2 und 6 im Pyridin zu erklären.

Im Anschluß erfolgte die Zugabe von *n*-Tetradecylmagnesiumchlorid, sodass nach einer Gesamtreaktionszeit von 8 min die Isolierung des gewünschten dialkylierten Endproduktes **110** in 71 % Ausbeute möglich war.

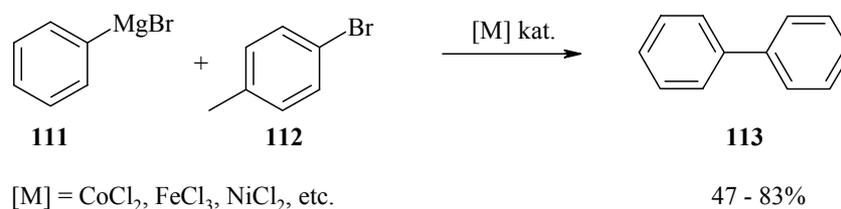


Schema 26. Konsekutive Alkylierung.

Diese neuen Anwendungen der eisenkatalytischen Alkylierung ermöglichen effiziente regio- und chemoselektive Mehrfach-Funktionalisierungen von aromatischen Systemen.

3.3.6 Eisenkatalysierte Aryl-Heteroaryl Kreuzkupplungen

In den 40er Jahren beschäftigte sich Kharasch mit Umsetzungen von Arylmagnesiumbromiden und organischen Halogeniden in Gegenwart von Übergangsmetallsalzen.¹⁰² Er konnte in diesen Arbeiten zeigen, dass ein Arylgrignardreagenz in Gegenwart eines Bromaromaten oder eines Alkylbromides unter Homokupplung in hohen Ausbeuten (43-87 %) zum entsprechenden Biaryl reagiert. Durch das in Schema 27 gezeigte Kreuzexperiment konnte bewiesen werden, dass es dabei zu keiner Dimerbildung von Bromtoluol **112** bzw. zur Kreuzkupplung kommt. Die organischen Bromide wirken somit als Oxidationsmittel oder Elektronenakzeptoren und ermöglichen die Recyclierung des Katalysators. In Abwesenheit der Organobromverbindungen konnte lediglich eine stöchiometrische Umsetzung zum Biphenyl **113** nachgewiesen werden.¹⁰³



Schema 27. Versuch von Kharasch.

3. Eisenkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen

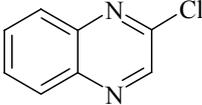
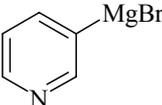
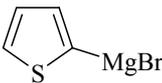
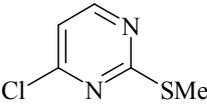
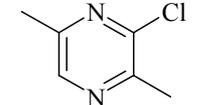
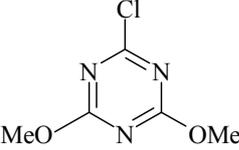
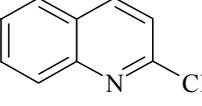
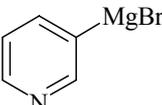
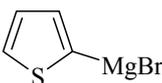
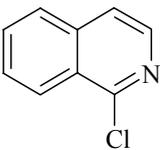
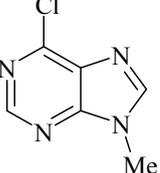
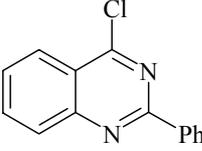
Wie bereits in Tabelle 5 (Eintrag 6) erwähnt, führte die Umsetzung von 4-Chlorbenzoesäuremethylester mit Phenylmagnesiumbromid nur zu einem geringen Umsatz von 28 %. Auch experimentelle Modifizierungen, wie Variationen der Zugabegeschwindigkeit der Grignardlösung und von Temperatur und Konzentration der Reaktanden konnten das Ergebnis nicht verbessern. In allen Fällen wurde Biphenyl, das Homokupplungsprodukt analog der Beobachtungen von Kharasch, als Hauptprodukt erhalten.

Erfreulicherweise zeigen elektronenarme Heterocyclen ein anderes Verhalten.¹⁰⁴ Bei -30°C in THF und Abwesenheit von NMP als Co-Solvens werden gute Ausbeuten des Heteroaryl-Aryl Kreuzkupplungsproduktes erhalten.¹⁰⁵ Substrate wie Pyrimidine, Pyrazine, Triazine, Isochinoline, Chinoxaline, und Chinazoline konnten mit Phenyl- **111**, Pyridin-3-yl- **122** als auch Thien-2-yl-magnesiumbromid **123** umgesetzt werden, während sich das sterisch anspruchsvolle Mesitylmagnesiumorganyl als unreaktiv herausgestellt hat (Tabelle 9). Das in allen Fällen als Nebenprodukt anfallende Grignard-Homokupplungsprodukt kann durch säulenchromatographische Reinigung abgetrennt werden.

Diese Kupplungsreaktionen sind vor allem im Kontext eines steigenden Interesses an Naturstoffen oder Pharmazeutika mit Azin- und Diazin-Motiven und deren Einsatz als Bausteine in der supramolekularen Chemie und den Materialwissenschaften zu sehen.¹⁰⁶ Besonders erwähnenswert sind dabei 2-Phenylchinolin (Eintrag 7), ein einfaches Alkaloid aus der Stammrinde von *Galipea longiflora* mit antileishmanialer Aktivität,¹⁰⁷ sowie die gezeigten Arylchinoxaline (Einträge 1-3), die potentielle Inhibitoren der Wachstumsfaktorrezeptoren der Tyrosin Kinase¹⁰⁸ darstellen.

Bezüglich der erzielten Ausbeuten entsprechen die in Tabelle 9 gezeigten Beispiele den literaturbekannten palladium- oder nickelkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen von Aryl-Grignardreagenzien mit elektronenarmen Heterocyclen. Der wesentliche Unterschied ist in der höheren Effizienz der Eisenkatalyse zu sehen. In Kombination mit funktionalisierten Aryl-Grignardreagenzien, die von Knochel¹⁰⁹ in zahlreichen Arbeiten mittels Ummetallierung als gut zugänglich beschrieben wurden, sollte diese Methode den Zugang zu einer breiten Palette hochfunktionalisierter Produkte eröffnen.

Tabelle 9. Aryl-Heteroaryl-Kupplungen.^{a,110}

Eintrag	Ar-X	R-MgBr	Ar-R Ausbeute ^b
1	114 	111 PhMgBr	73 % ^c
2		122 	82 %
3		123 	69 %
4	115 	PhMgBr	53 %
5	116 	PhMgBr	64 %
6	117 	PhMgBr	63 %
7	118 	PhMgBr	71 %
8			63 %
9			63 %
10	119 	PhMgBr	57 %
11	120 	PhMgBr	60 %
12	121 	PhMgBr	66 %

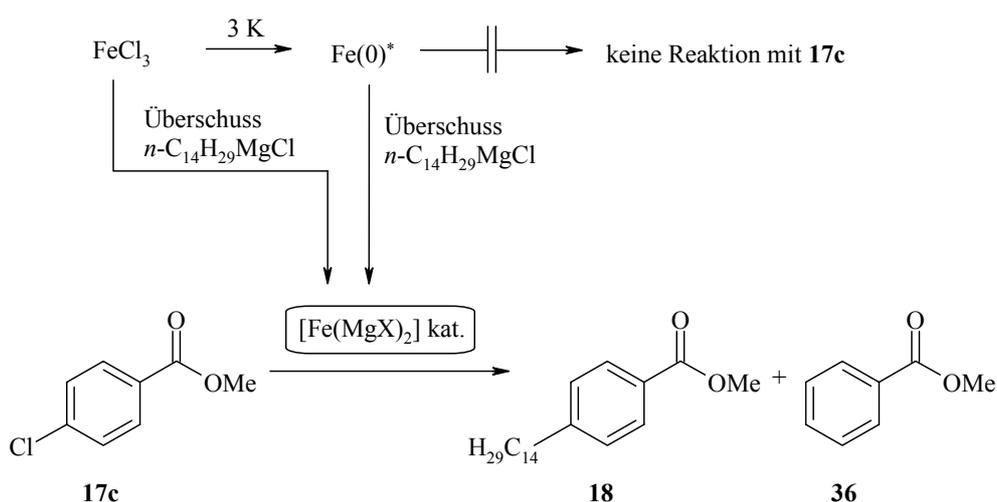
^a Alle Reaktionen wurden mit Fe(acac)₃ in THF durchgeführt. ^b Isolierte Ausbeute.

^c Fe(salen)Cl als Katalysator.

3.3.7 Mechanistische Diskussion

Obwohl in Schema 21 ein Mechanismus für die eisenkatalysierte Kreuzkupplung postuliert bzw. eine Arbeitshypothese aufgestellt wurde, konnte bisher keines der vorgeschlagenen Intermediate nachgewiesen werden. Dies ist vor allem auf die große Reaktivität der katalytisch aktiven Spezies, der schnellen Alterung, und ihre paramagnetischen Eigenschaften zurückzuführen, die den Einsatz spektroskopischer Methoden stark einschränken. Kinetische Studien gestalten sich insofern schwierig, als die in Schema 28 gezeigte Reaktion von **17c** zu **18** selbst bei -60°C in weniger als 5 min quantitativ abläuft.

Die Annahme, dass eine niedervalente Eisenspezies mit einer formalen Oxidationsstufe von (-II) in den Katalysekreislauf involviert ist, wurde durch folgendes Experiment untermauert. Damit dieser Oxidationszustand erreicht werden kann, muss die Reduktion des Präkatalysators über das metallische Eisen $\text{Fe}(0)$ hinausgehen. Um diese Reduktion stufenweise zu verfolgen, wurde Eisen(III)chlorid zunächst mit Kalium zu hochaktivem Rieke Eisen reduziert.¹¹¹ Diese pyrophoren, hochreaktiven Partikel zeigen mit 4-Chlorbenzoesäuremethylester **17c** auch bei längerer Exposition und Erhöhung der Temperatur keine Reaktion. Selbst wenn die geringere Reaktivität des kinetisch gehinderten heterogenen $\text{Fe}(0)^*$ gegenüber der homogenen Reaktionslösung berücksichtigt wird, erscheint eine Involvierung eines solchen Intermediates als unwahrscheinlich.



Schema 28.

Setzt man dieses hochaktive Eisen in THF mit einem Überschuß an Grignardreagenz um und erwärmt das Reaktionsgemisch auf Rückfluß, löst sich ein Großteil des Metalls unter Bildung einer braunschwarzen homogenen Lösung.

Wird ein Aliquot dieser Lösung entnommen, mit NMP, **17c** und Grignardlösung behandelt, läuft die Kreuzkupplungsreaktion zum gewünschten Produkt **18** ab. Durch dieses Experiment konnte gezeigt werden, dass metallisches Eisen mit Magnesiumorganyle zu homogenen Lösungen reagiert, die wahrscheinlich Metallcluster mit formalen Oxidationsstufen < 0 , wie etwa die postulierte Species $[\text{Fe}(\text{MgX})_2]$, enthalten können. Darüberhinaus wurde durch die katalytische Aktivität nachgewiesen, dass die stufenweise Reduktion, ähnlich der *in situ* Reduktion, zu vergleichbaren Ergebnissen führt.

Um genaue Analysen katalytischer Kreisläufe durchführen zu können, haben sich Studien mit definierten Katalysatoren oft als hilfreich und zielführend herausgestellt. Die Isolierung von Intermediaten lässt zwar *a priori* keinen direkten Rückschluss auf den tatsächlichen Katalysator zu, gibt aber Hinweise auf den Ablauf der Reaktion.

Eisenkomplexe mit der formalen Oxidationsstufe (-II) sind in der Literatur rar. Ein klassischer Vertreter ist das Collman Reagenz $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CO})_4]$,¹¹² welches als hochnukleophile Spezies mit einem AGR verglichen werden kann. Setzt man Collmans Reagenz in der gefundenen Eisenkatalyse als Präkatalysator ein, zeigt sich unter den optimierten Standardbedingungen bei der Umsetzung von 4-Chlor-Benzotrifluorid **40a** mit *n*-Hexyl-MgBr immerhin ein Umsatz von 50 %.

Andere definierte Komplexe stammen von Jonas und Schieferstein, die bereits 1978¹¹³ über Eisenkomplexe mit der formalen Oxidationsstufe (-II) und (0) berichtet haben (Abbildung 4).¹¹⁴ Die Herstellung erfolgte dabei mit Hilfe der von Jonas entdeckten reduktiven Abspaltung von Cp aus Ferrocen mit Lithiumsand in Gegenwart eines Alkens.¹¹⁵

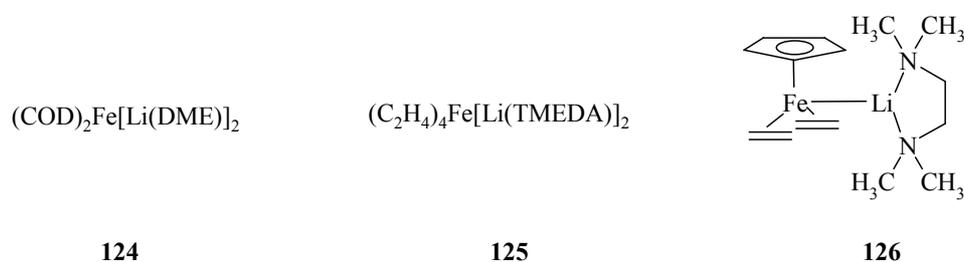
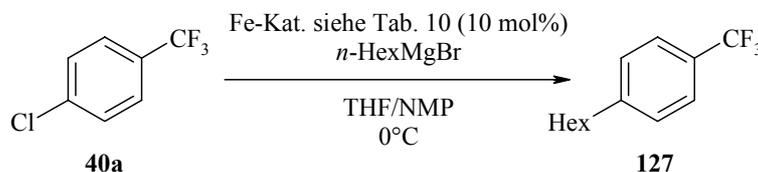


Abbildung 4. Eisenkomplexe von Jonas.

3. Eisenkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen

Um die katalytische Aktivität von **124** - **126** zu überprüfen, wurden Umsetzungen von 4-Chlorbenzotrifluorid **40a** (Schema 29) durchgeführt.



Schema 29. Katalyseexperimente mit den Komplexen **124** - **126**.

Wie aus Tabelle 10 ersichtlich, zeigen die Eisenkomplexe **124** - **126** (10 mol %) katalytische Aktivität in der Kreuzkupplungsreaktion und liefern das gewünschte Produkt in guter Ausbeute. Dabei stellte sich Komplex **125** als effizientester Katalysator heraus und lieferte eine Ausbeute von 85 %.

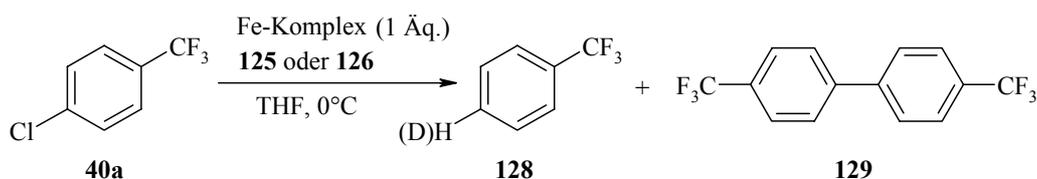
Tabelle 10.

Eintrag	Katalysator		Ausbeute ^a
1	Cp(TMEDA)Fe(C ₂ H ₄) ₂	126	67 %
2	(TMEDA·Li) ₂ Fe(C ₂ H ₄) ₄	125	85 %
3	(DME·Li)Fe(COD) ₂	124	76 %

^aIsolierte Ausbeute.

In weiterer Folge wurde überprüft, ob **125** und **126** in einer stöchiometrischen Umsetzung an das Substrat **40a** oxidativ addieren und das daraus gebildete metallorganische Produkt abfangen und charakterisiert werden kann. Lehmkuhl beschrieb in früheren Arbeiten, dass der zu **126** analoge Phosphankomplex Cp(PMe₃)Fe(C₂H₄)₂ in der Lage ist, oxidativ in Chlorbenzol zu insertieren.¹¹⁶ Das dabei entstehende Additionsprodukt konnte kristallisiert und charakterisiert werden.

In einer ersten Versuchsreihe wurde je 1 Äquivalent **125** oder **126** mit 4-Chlorbenzotrifluorid bei 0°C in THF umgesetzt. Während beim Komplex mit der Oxidationsstufe (-II) **125** spontane Reaktion zum Reduktionsprodukt **128** und Homokupplungsprodukt **129** des Elektrophils in einem Verhältnis von ≈ 1:1 führte (Schema 30), konnten bei Verwendung des Fe(0)-Komplexes **126** im Wesentlichen nur das Startmaterial neben ≈ 5 % Trifluormethylbenzol **128** detektiert werden.



Schema 30. Stöchiometrische Umsetzung.

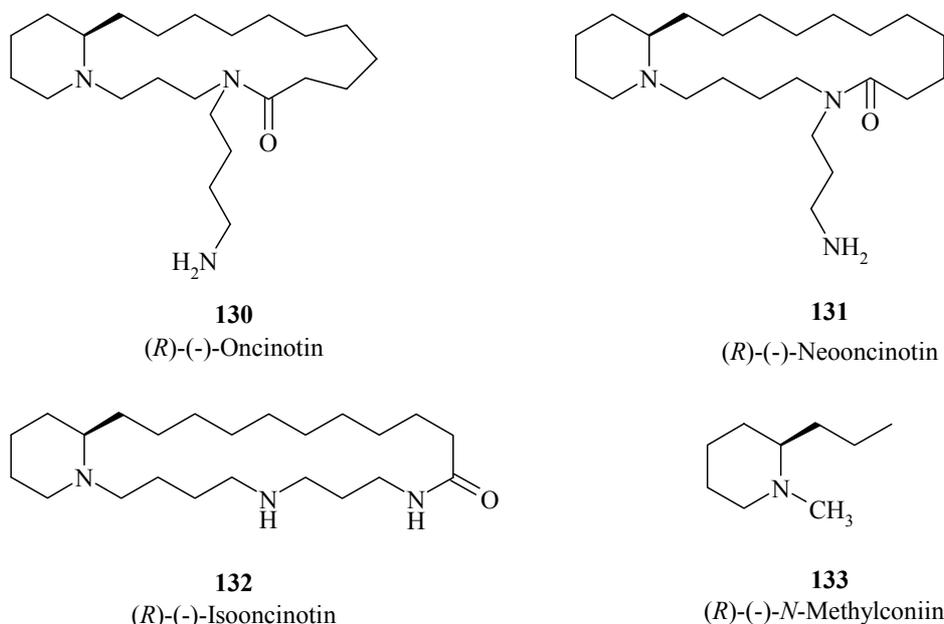
Um festzustellen, ob die gebildeten Produkte auf einem radikalischen Weg oder durch oxidative Addition und Zersetzung einer metallorganischen Zwischenstufe entstehen, wurden Deuterierungsexperimente durchgeführt. Vor allem galt das Interesse dem Proton in *para* Stellung zur CF₃-Gruppe in **128**, das entweder aus dem Lösungsmittel THF durch Wasserstoff-Abstraktion oder durch Hydrolyse der Fe-Kohlenstoffbindung stammen kann. Wird die Reaktion in THF-d₈ durchgeführt, weist das Produkt **128** laut GC-MS nur einen Deuterierungsgrad von 7 % auf. Führt man die entsprechende Reaktion in THF durch und quencht nach 30 s mit D₂O, wird ein Markierungsgrad von 83 % erreicht. Wird das gleiche Experiment bei -45°C durchgeführt und nach 30 min mit D₂O gequencht, erhält man vollständige Deuterierung (100 % laut GC-MS) von **128**, was für die Hydrolyse eines aus der oxidativen Addition entstammenden Eisenorganyls spricht. Trotzdem bleibt die genaue Formulierung des Reaktionsweges weiterhin offen.

Aufbauend auf diesen ersten Versuchen, sollte eine genauere mechanistische Untersuchung und die Isolierung von relevanten Intermediaten möglich sein. Aufgrund der organischen Ligandsphäre lassen sich indirekte NMR Messungen und eine Verfolgung der ablaufenden Prozesse, im Gegensatz zum *in situ* System, einfacher durchführen.

4 Synthese des Spermidinderivates (±) - Isooncinotin

4.1 Einleitung

Aus der Stammrinde der in Nigeria beheimateten Apocynaceae *Oncinotis nitida* BENTH. wurden die drei zur Spermidinfamilie zugehörigen Polyaminalkaloide (*R*)-(-)-Oncinotin **130**, (*R*)-(-)-Neooncinotin **131** und (*R*)-(-)-Isooncinotin **132** isoliert (Schema 31).¹¹⁷ Strukturell ist ihnen der makrocyclische Lactamring und die biogenetische Base Spermidin als wesentlicher Baustein gemeinsam. Durch Abbaustudien und anschließenden Vergleich mit (*R*)-(-)-*N*-Methylconiin **133** konnte nachgewiesen werden, dass alle drei natürlich vorkommenden Isomere die gleiche absolute Konfiguration (*R*) besitzen.¹¹⁷



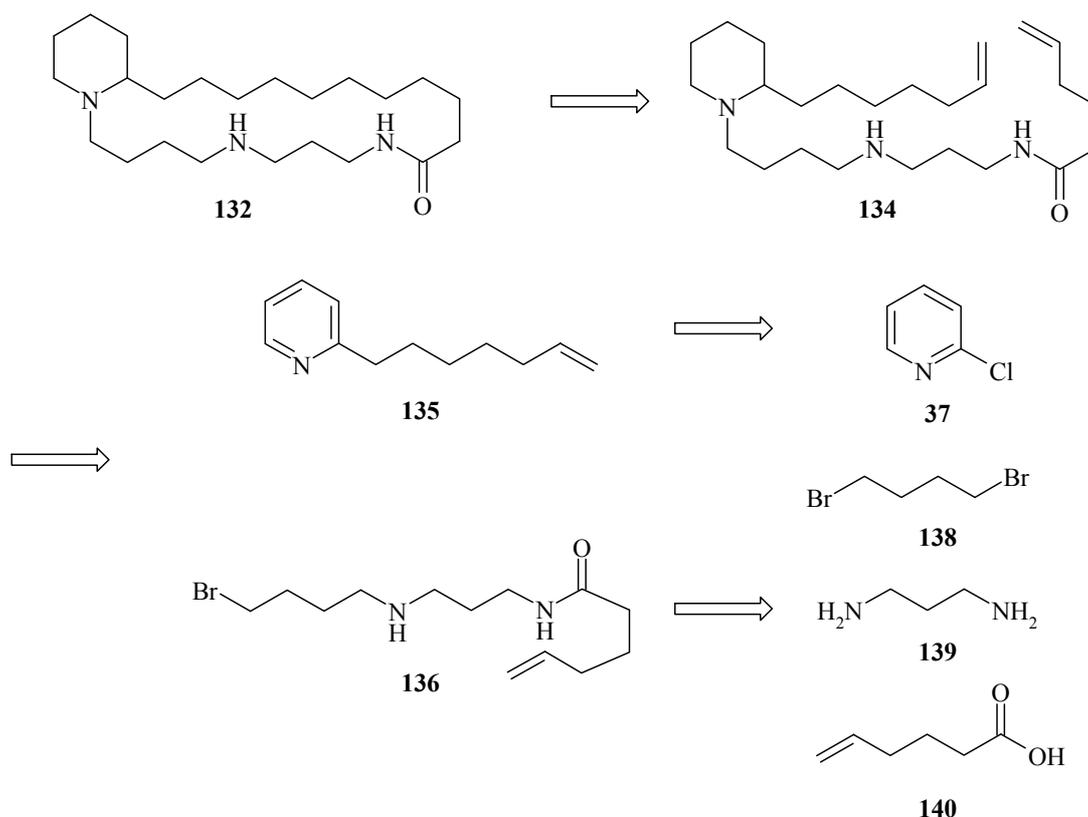
Schema 31.

Obwohl die Isolierung dieser Naturstoffe bereits 1968 erfolgte, sind die beschriebenen Synthesen racemischer Natur. Lediglich für das als Hauptkomponente vorliegende (*R*)-(-)-Oncinotin wurde vor kurzem eine enantioselektive Totalsynthese¹¹⁸ vorgestellt. Für den Aufbau des Makrozyklus kamen dabei Makrolactamierungs-^{119,120} und Ringerweiterungsmethoden,¹²¹ sowie eine Iminiumcyclisierung¹²² zur Anwendung. Aufgrund der raschen Entwicklung der Olefinringschlussmetathese (RCM)¹²³ als verlässliche Makrocyclisierungsmethode in der präparativen organischen Chemie in den letzten Jahren, lag deren Anwendung für die Synthese der obigen Polyaminnaturstoffe nahe.

Im Folgenden wird über eine Synthese von (±)-Isooncinotin berichtet.

4.2 Retrosynthetische Betrachtung

(±)-Isooncinotin lässt sich retrosynthetisch auf einfache und billige Startmaterialien zurückführen (Schema 32). Als Schlüsselschritt wurde eine Eintopf Olefinringschlussmetathese (RCM)-Hydrierungs „Tandem Reaktion“ geplant, die von Fürstner¹²⁴ patentiert und später von Grubbs¹²⁵ überarbeitet in der Synthese von (*R*)-(-)-Muscon Anwendung fand. Dies führt im ersten Schritt zu Dien **134**, welches durch N-Alkylierung des Pyridinderivates **135** mit dem Bromid **136** erhalten werden sollte.

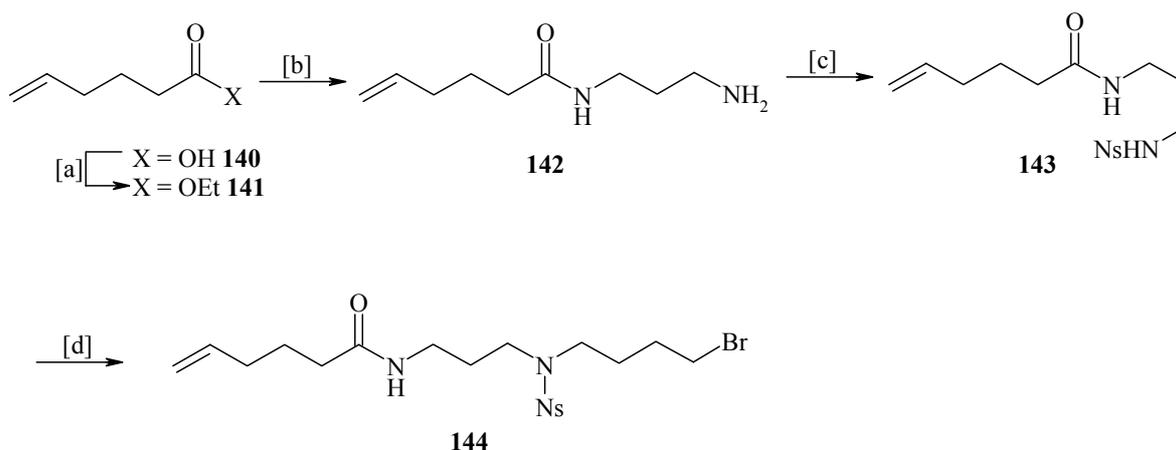


Schema 32. Retrosynthese von (±) - Isooncinotine.

Die benötigte Polyaminkette **136** resultiert aus der Amidknüpfung von 5-Hexensäure mit 1,3-Diaminopropan¹²⁶ gefolgt von einer Kettenverlängerung nach der Fukuyama-Methode.¹²⁷ Des Weiteren ist die Alkylierung des 2-Chlorpyridin **37** zu **135** mit der neu entwickelten eisenkatalysierten Kreuzkupplungsreaktion vorgesehen.

4.3 Herstellung der Polyaminkette

Nach Überführung von 5-Hexensäure **140** in den Ethylester **141**, wird selbiger in einem Überschuss an 1,3-Diaminopropan gelöst. Nach Erwärmen auf 60°C und Rühren über drei Tage erhält man durch Abdestillieren des überschüssigen Amins und Trocknung am Hochvakuum das analytisch reine Amid **142**. Obwohl diese Reaktion über einen langen Zeitraum verläuft, stellt sie sich aufgrund der hohen Ausbeute sowie der einfachen Produktreinigung als komfortabel dar.



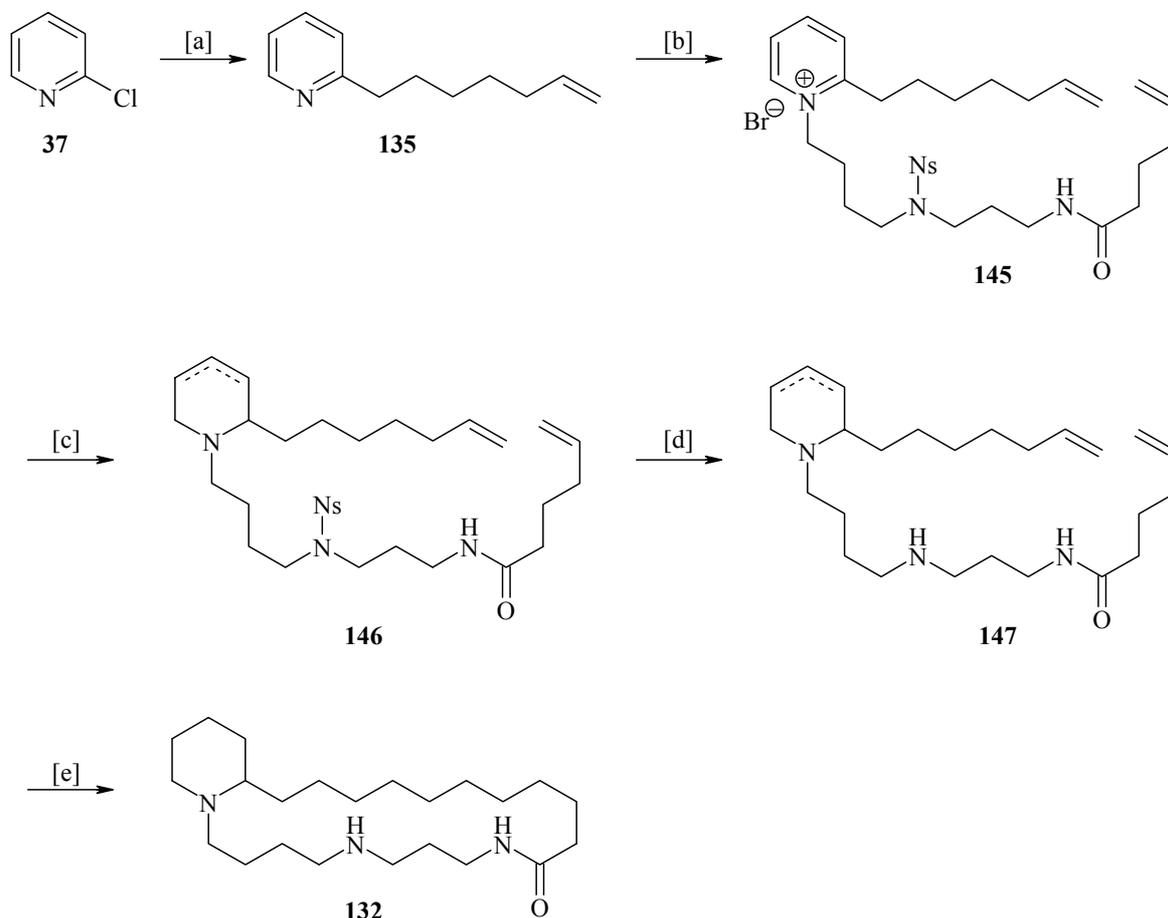
Schema 33. Synthese der Polyaminkette **144**. [a] Ethanol, kat. H₂SO₄ konz., Rückfluß, 1h, 88 %. [b] 1,3-Diaminopropan, 60°C, 3d, > 99 %. [c] 2-Nitrophenylsulfonylchlorid (NsCl), DCM/Pyridin, RT, 1h, 87 %. [d] K₂CO₃, 1,4-Dibrombutan, DMF, 60°C, 30 min, 86 %.

Im nächsten Schritt erfolgte die Alkylierung der primären Aminogruppe in **142** mit 1,4-Dibrombutan nach der Fukuyama-Methode. Dazu wurde eine 2-Nitrobenzolsulfonylgruppe (Ns) als Schutz- und Aktivierungsgruppe am primären Amin angebracht. Das azide Proton des Sulfonamids kann mit der milden Alkalibase Kaliumcarbonat abgezogen und die Alkylierungsreaktion innerhalb 30 min in hoher Ausbeute abgeschlossen werden.

Aufgrund der einfachen und effizienten Abspaltung der Ns-Gruppe unter milden Bedingungen, erweist sich Fukuyamas Methode zur Synthese von sekundären Aminen vorteilhaft.

4.4 Abschluss der Synthese

Die Einführung der 6-Heptenylgruppe an 2-Chlorpyridin **37** gelingt durch eine eisenkatalysierte Kreuzkupplungsreaktion in hohen Ausbeuten (Schema 34).



Schema 34. [a] 6-Heptenylmagnesiumbromid, [Fe(salen)Cl] (5 mol %), THF/NMP, 0°C→RT, 5 min, 90 %. [b] **144**, DMF, 110°C, 14 h, 74 %. [c] NaBH₄, MeOH, 0°C→RT, 1h, 87 %. [d] HSCH₂COOH, LiOH, DMF, RT, 1 h, 89 %. [e] a) HCl/Ether. b) **148** (10 mol %), DCM, Rückfluß, 14 h. c) H₂, 50 bar, 70°C, über Nacht, 67 %.

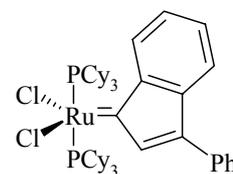
Dazu wurde Fe(salen)Cl **38** als Katalysator eingesetzt, weil bei Verwendung von Fe(acac)₃ bei ähnlichen Systemen Isomerisierungserscheinungen terminaler Doppelbindungen in thermodynamisch begünstigte interne Positionen beobachtet wurden. Der Fe(salen)Cl-Katalysator unterdrückt solche unerwünschten Nebenreaktionen.

Im nächsten Schritt erfolgte die N-Alkylierung des Pyridinderivates mit dem Bromid **144**. Dazu ist die Erwärmung des Reaktionsgemisches auf 110°C essentiell. Das stark polare Pyridiniumsalz **145** ließ sich unproblematisch an Kieselgel reinigen.

Die Reduktion mit NaBH₄ zu **146** erfolgte mit 87 % Ausbeute innerhalb einer Stunde.¹²⁸ Dabei wird jedoch ein Gemisch aus dem 1,2-Dialkyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinderivat und dem 1,6-Dialkyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinderivat von **146** erhalten. Der Versuch, für die Reduktion chirale Aluminiumhydride anzuwenden, welche von Noyori für die enantioselektive Reduktion von Alkylphenylketonen¹²⁹ und Enonen¹³⁰ eingesetzt wurden, lieferte sehr komplexe Produktgemische. Damit konnte das Ziel einer enantioselektiven Synthese nicht erreicht werden.

Die Abspaltung der Ns-Gruppe am sekundären Amin erfolgte problemlos mit Thioglykolsäure und LiOH.¹³¹ Andere Bedingungen wie Thioglykolsäure, Mercaptoethanol oder Thiophenol und diversen Alkalicarbonaten erwiesen sich als uneffizient.¹³²

Im letzten Schritt wurde **147** mit HCl in Ether behandelt und alle basischen Stickstoffe in die entsprechenden Hydrochloride überführt. Dies ist für den Erfolg der Ringschlussmetathese essentiell, da es ansonsten zur Vergiftung des Rutheniumkatalysators durch Substratkoordination kommt.¹³³ Die anschließende Tandem Reaktion aus Metathese und Hydrierung erfolgte mit einem der ersten Katalysatorgeneration zugehörigen Indenylidenkatalysator **148**.¹³⁴ Nach vollständiger Umsetzung des Startmaterials wurde das Reaktionsgemisch in einen Stahlautoklaven überführt und bei 50 bar Wasserstoff und 70°C



gerührt. Unter diesen Reaktionsbedingungen kommt es zur Überführung der Rutheniumalkylidenspezies in ein als Hydrierkatalysator fungierendes Metallhydrid, vermutlich RuHCl(H₂)(PCy₃)₂.^{135,136} Dies lieferte (±)-Isooncinotin in einer Ausbeute von 67 %.

4.5 Diskussion

In einer konvergenten achtstufigen Synthese konnte ein Zugang zu (\pm)-Isooncinotin aus billigen, käuflichen Ausgangsstoffen in einer Gesamtausbeute von 26 % erhalten werden. Der Aufbau der Polyaminkette erfolgte durch einfache und effiziente Reaktionen, wobei der Anwendung der Fukuyama Methode zur Alkylierung des primären Amins eine Schlüsselrolle zukam. Der Einsatz der neuen eisenkatalytischen Alkylierung als auch der rutheniumkatalysierten Tandemreaktion zeigte den großen Nutzen dieser Methoden in der Naturstoffsynthese. Die Metathesereaktion zum Aufbau des Makrocyclus erfolgte trotz zweier Aminogruppierungen, die als Hydrochlorid geschützt wurden, problemlos.

Leider war es nicht möglich, die Synthese enantioselektiv durch Einsatz von Noyoris chiralen Aluminiumhydriden zu gestalten. Die asymmetrische Reduktion von Pyridiniumsalzen dieses Typs ist in der Literatur bisher nicht beschrieben.

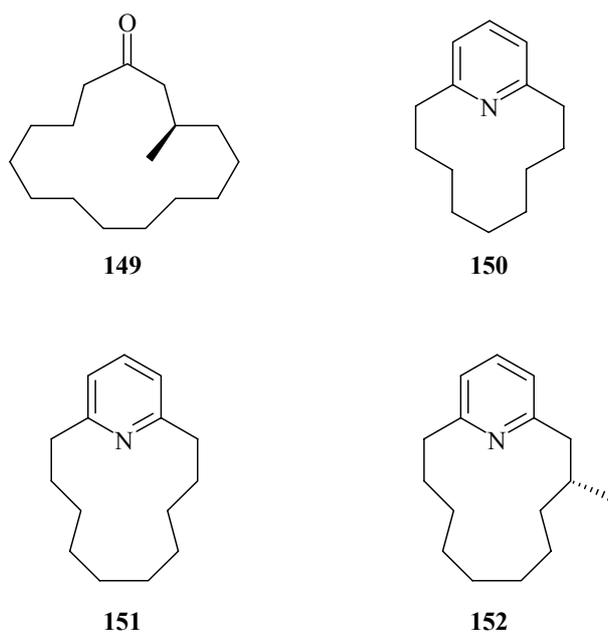
Vergleicht man die vorgestellte Synthese mit der Arbeit von Hesse,¹²⁰ in der eine Ausbeute von 11 % über alle Stufen beschrieben wird, konnte eine erhebliche Verbesserung der Materialbilanz erzielt werden. Dies ist einerseits auf den effizienten Aufbau der Polyaminkette, andererseits durch die Verkürzung der Synthese von 12 auf 8 Stufen zurückzuführen.

5 Synthese von Moschusriechstoffen

5.1 Einleitung

Moschus ist seit dem Altertum eine der am meisten geschätzten tierischen Droge als Heilmittel gegen jede Art von Beschwerden und besonders als Grundstoff für die Zubereitung von Parfüms.

Konventionell wird dieser aus einer kleinen Drüse nahe der Geschlechtsorgane des Moschushirsches, *Moschus moschiferus*, gewonnen. Chemisch betrachtet handelt es sich bei diesem Riechstoff um einen Blend aus mehreren Verbindungen, in dem Muscon **149** als Hauptkomponente mit 0.5 – 2.0 % (in der Trockensubstanz) neben Muscopyridin **152** und den Nor-Analoga **150** und **151** auftritt (Schema 35).



Schema 35. Moschusinhaltsstoffe.

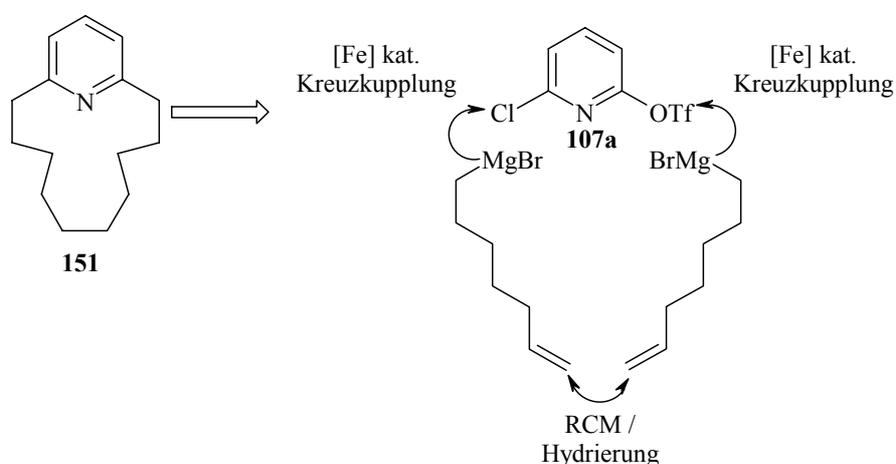
Muscon wurde bereits 1906 von Waldbaum¹³⁷ isoliert und die Struktur von Ruzicka¹³⁸ 1926 als erster Makrocyklus beschrieben. Im Gegensatz dazu blieb der Aufbau des zweiten Hauptbestandteils, Muscopyridin, lange unbekannt. Erst 1946 konnte von Ruzicka und Prelog eine empirische Formel bestimmt werden.¹³⁹ Schließlich führte die erste Totalsynthese von Büchi 1957 zur strukturellen Aufklärung dieses makrocyclischen Pyridinderivates. Obwohl das natürlich vorkommende Enantiomer durch Racematspaltung erhalten wurde, blieb die absolute Konfiguration unklar und wurde nicht näher untersucht.¹⁴⁰

5.2 Retrosynthetische Betrachtung

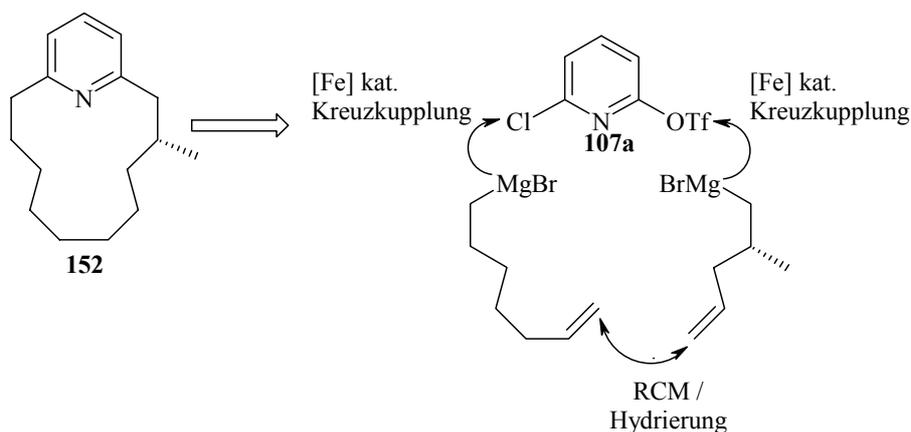
Aufgrund der Tatsache, dass sich eisenkatalysierte Alkylierungsreaktionen an Modellverbindungen zur Multifunktionalisierung von Molekülen bewährt haben (Schemata 25 und 26), lag die Anwendung dieses Konzeptes in der Naturstoffsynthese nahe.

Ausgehend vom funktionalisierten Pyridinderivat **107a**, sollte sich durch erschöpfende Alkylierung analog Schema 37 ein Dienderivat herstellen lassen, welches nach einer „Tandem-Reaktion“ aus RCM und Hydrierung in einem Topf das gewünschte Produkt **151** liefert.

erschöpfende Alkylierung



konsequente Alkylierung

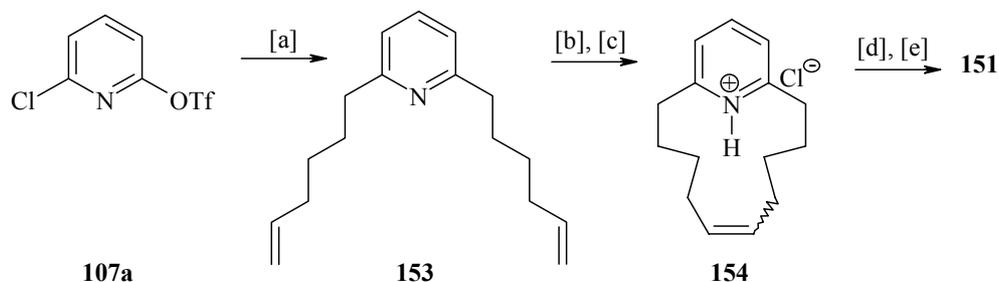


Schema 37. Retrosynthetische Betrachtung der Moschusverbindungen **151** und **152**.

Die retrosynthetische Analyse von (*R*)-(+)-Muscopyridin erfordert eine konsequente Alkylierung von **107a** durch Zugabe zweier verschiedener Grignardreagenzien. Die arivierte RCM-Tandemsequenz sollte dann wiederum zum gewünschten Naturprodukt **152** führen.

5.3 Synthese des 10-[2,6]-Pyridinophan

Wie in der Retrosynthese gezeigt, ist als Schlüsselschritt der Synthese des achiralen Nor-Analogons **151** eine erschöpfende eisenkatalysierte Kreuzkupplungsreaktion geplant, welche in einer Eintopf-Doppelfunktionalisierung zu Verbindung **153** führen (Schema 38).



Schema 38. [a] 5-Hexenylmagnesiumbromid, **38** (10 mol %), THF, NMP, 0°C, 75 %. [b] HCl, Et₂O. [c] **148** (10 mol %), CH₂Cl₂, Rückfluss, 14 h. [d] H₂ (50 atm), 70°C. [e] ges. wässr. NaHCO₃, 68 % über die Stufen [b]-[e].

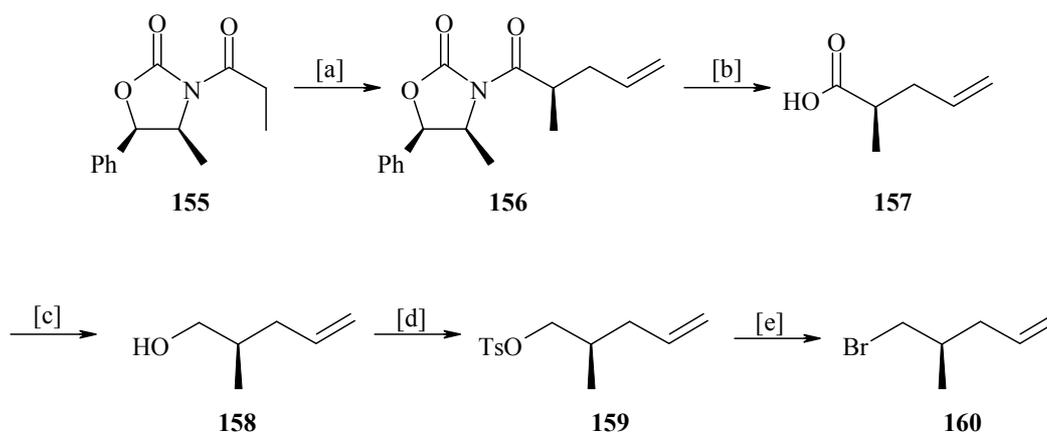
Dazu wird das bifunktionale Pyridinderivat **107a** mit einem Überschuss an 5-Hexenylmagnesiumbromid in Gegenwart katalytischer Mengen des Eisenkomplexes Fe(salen)Cl **38** umgesetzt, wodurch das gewünschte Dialkylierungsprodukt **153** in 75 % Ausbeute nach nur 20 min Reaktionszeit erhalten wird. Allerdings liefert die Insertion von Magnesium in käufliches 6-Brom-1-hexen nicht ausschließlich 5-Hexenylmagnesiumbromid. Durch radikalischen Cyclisierung bildet sich auch Cyclopentylmagnesiumbromid.¹⁴⁴ Die daraus resultierenden Nebenprodukte konnten jedoch säulenchromatographisch abgetrennt werden.

Nach Überführung des Diens **153** in das entsprechende Hydrochlorid mit HCl in Ether wird durch Umsetzung in der Metathesereaktion mit dem gut verfügbaren Ruthenium-Indenyliden-Komplex **148** in verdünnter Dichlormethan-Lösung das Cycloalken **154** erhalten. Überführung des Reaktionsgemisches in einen Stahlautoklaven und Rühren unter Wasserstoffatmosphäre (50 bar) bei 70°C führte glatt zum gewünschten 10-[2,6]-Pyridinophan **151**.

5.4 Darstellung der chiralen Seitenkette zur Synthese von (*R*)-(+)-Muscopyridin

Wie eingangs diskutiert, gestaltete sich die Einführung der chiralen Methylgruppe in Position 3 des Makrocyklus von (*R*)-(+)-Muscopyridin in den bisherigen Synthesen immer schwierig. In der gezeigten Retrosynthese soll dies mit Hilfe eines chiralen Grignardreagenzes möglich sein, dass aus dem entsprechenden Bromid hergestellt wird.

Einen Zugang zu dem chiralen Bromid **160** bietet die von Evans entwickelte Allylierung unter Zuhilfenahme eines chiralen Auxiliars (Schema 39).¹⁴⁵

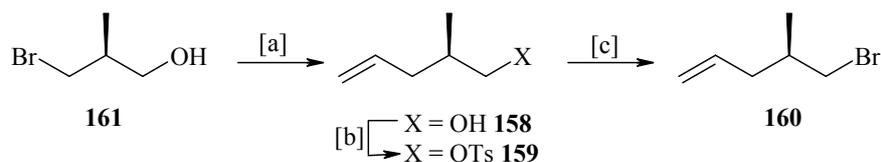


Schema 39. Kettensynthese durch Evans-Allylierung. [a] NaHMDS, Allylbromid, THF, -78°C , 4h, 71 %. [b] H_2O_2 , LiOH, THF/ H_2O 4:1, 0°C , 95 %, 96 % ee. [c] $\text{Li}[\text{AlH}_4]$, Et_2O , $0^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 64 % [d] TsCl, Pyridin, DCM, RT, über Nacht, 84 % [e] LiBr, Aceton, Rückfluß über Nacht, 77 %.

Deprotonierung des Oxazolidinon-Derivates **155** gefolgt von einer Allylierung mit Allylbromid liefert nach der hydrolytischen Abspaltung des Auxiliars mittels LiOH/ H_2O_2 die Carbonsäure **157** mit 96 % ee. Reduktion der Säure mit Lithiumaluminiumhydrid ergibt den Alkohol **158**. Nach Überführung ins Tosylat **159** erhält man durch eine nachfolgende Finkelstein Reaktion^{146,147} das gewünschte enantiomerenreine Bromid **160**.

Obwohl diese Methodik sehr verlässlich und in guten Ausbeuten das gewünschten Produkt liefert, sind die notwendigen fünf linearen Schritte unangemessen lang.

Eine Alternative zur in Schema 39 gezeigten Auxiliarchemie nach Evans ist in Schema 40 formuliert.



Schema 40. [a] Vinylmagnesiumbromid, kat. CuI (5 mol %), THF, 0°C. [b] TsCl, Pyridin, RT, 65 % (über 2 Stufen). [c] LiBr, Aceton, Rückfluß, 81 %.

Im ersten Schritt wird das käufliche (*S*)-3-Brom-2-methylpropanol **161** mit Vinylmagnesiumbromid in Gegenwart katalytischer Mengen an CuI zum entsprechenden, recht flüchtigen Alkohol **158** umgesetzt.¹⁴⁸ Dieser wird ohne weitere Reinigung direkt in Verbindung **159** überführt, um größere Produktverluste zu vermeiden. Über 2 Stufen wird so das Tosylat **159** mit einer guten Ausbeute von 65 % erhalten. Nachfolgende Umsetzung mit LiBr in Aceton unter Finkelstein Bedingungen liefert das gewünschte Bromid **153** in 81 %.

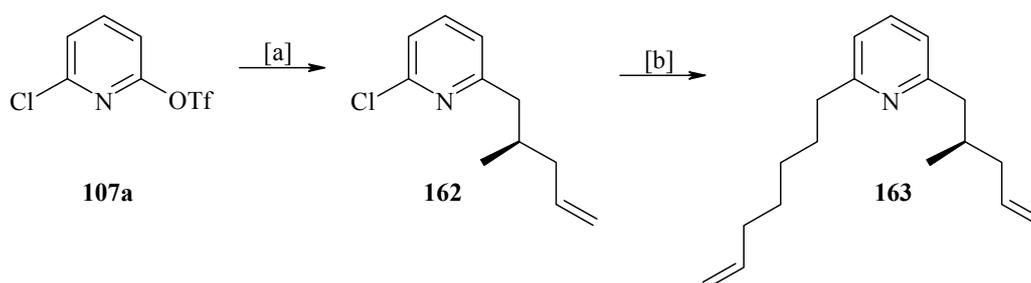
Entscheidend für das Gelingen dieser Reaktionssequenz ist die Temperaturkontrolle als auch die langsame Zugabe des chiralen Bromalkohols **161** zur vorgelegten Lösung des Vinylgrignardreagenzes und katalytischen Mengen des CuI. Die Dosiergeschwindigkeit ist deshalb relevant, da der Alkohol zu Beginn mit dem Überschuss an Magnesiumorganyl in das Alkoholat überführt wird, wonach die kupferkatalysierte S_N² Reaktion zum gewünschten vinylierten Produkt **158** eintritt. Erfolgt die Zugabe von **161** zu schnell bzw. ist die Konzentration in der Reaktionslösung zu hoch, kommt es zu einer Substitution des Bromids durch das intermediär gebildete Alkoxid. Das daraus resultierende Dimer von **161** kann dabei in Mengen bis zu 20 % beobachtet und in weiterer Folge nur schwer abgetrennt werden.

Vergleicht man die beiden Herstellungsverfahren für das chirale Bromid **153**, ist letztere aufgrund der besseren Materialbilanz von 53 % Ausbeute (über 3 Stufen) der Auxiliarchemie mit 28 % Ausbeute (über 5 Stufen) vorzuziehen. Es sollte an dieser Stelle jedoch nicht verschwiegen werden, dass formal das Problem, einen guten und effizienten Weg zu kleinen chiralen Bildungsblöcken zu erhalten, durch die Verwendung von chiralen Startmaterialien bei beiden Methoden verschoben wird. Katalytische Methoden zur Lösung dieser Probleme sind in der Literatur nicht bekannt.

5.5 Synthese von (*R*)-(+)-Muscopyridin

Im Unterschied zur Synthese des 10-[2,6]-Pyridinophan **151** ist im Fall (*R*)-(+)-Muscopyridin eine eisenkatalysierte konsekutive Alkylierung analog Schema 37 vorgesehen.

Um die in der Eintopfreaktion gebildeten Intermediate zu charakterisieren bzw. eine genaue Reaktionskontrolle durchführen zu können, wurde zunächst eine stufenweise Kupplung der Alkenseitenketten an das bifunktionale Pyridinderivat **107a** durchgeführt.

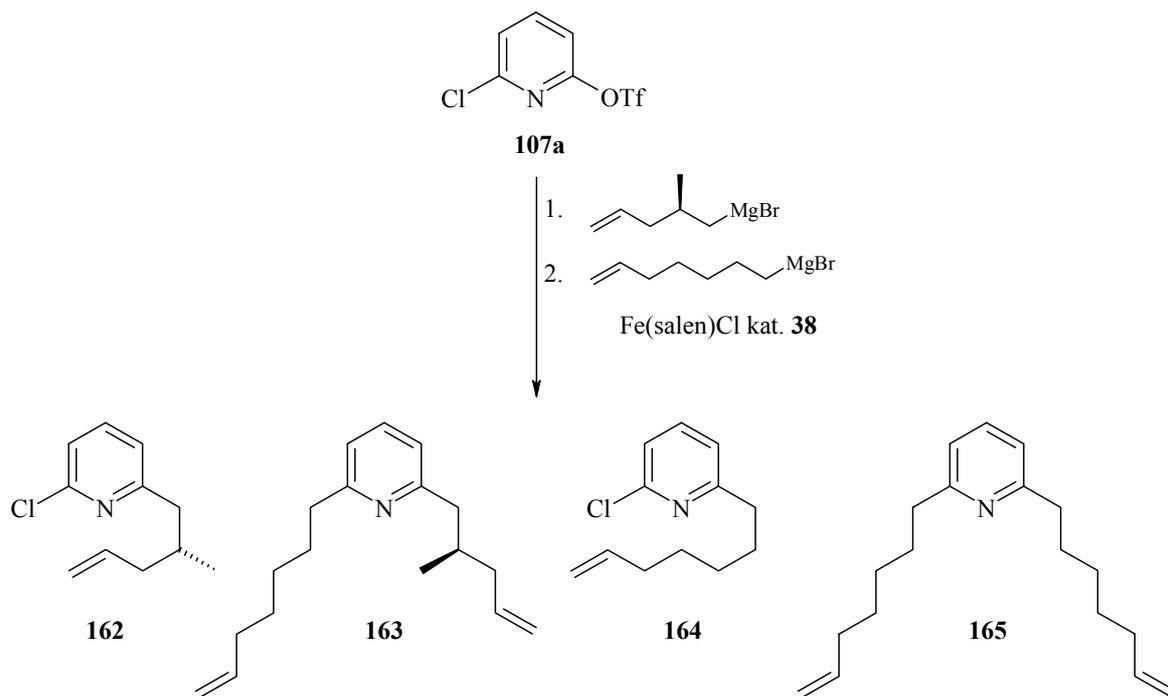


Schema 41. Stufenweise Kreuzkupplung zur Charakterisierung der Intermediate.

[a] $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{MgBr}$ **164**, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2 mol %), THF, RT→Rückfluß, 20 min, 64 %. [b] 6-Heptylmagnesiumbromid, **38** (5 mol %), THF/NMP, 0°C, 5 min, 88 %.

Dazu wurde das chirale Grignardreagenz **164** mit **107a** im Überschuß (1.2 Äq; zur Vermeidung einer etwaigen Doppelalkylierung) in Gegenwart von $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2 mol %) in 64 % Ausbeute zu **162** umgesetzt. Die Folgereaktion zum gewünschten dialkylierten Pyridinderivat **163** erfolgte mit 6-Heptylmagnesiumbromid in Gegenwart von $\text{Fe}(\text{salen})\text{Cl}$ (5 mol %) als Katalysator in einer Ausbeute von 88 % (Schema 41).

Im nächsten Schritt galt es, das Dien **163**, wie retrosynthetisch geplant, mit Hilfe der konsekutiven Kreuzkupplung in Gegenwart eines Eisenkatalysators herzustellen. Dabei lieferten die ersten Versuche, wie in Schema 42 dargestellt, ein Produktgemisch aus vier Verbindungen (**162** – **165**), die aufgrund der ähnlichen Polarität säulenchromatographisch schwierig trennbar waren.



Schema 42. Produktpalette bei nicht optimierter Reaktionskontrolle.

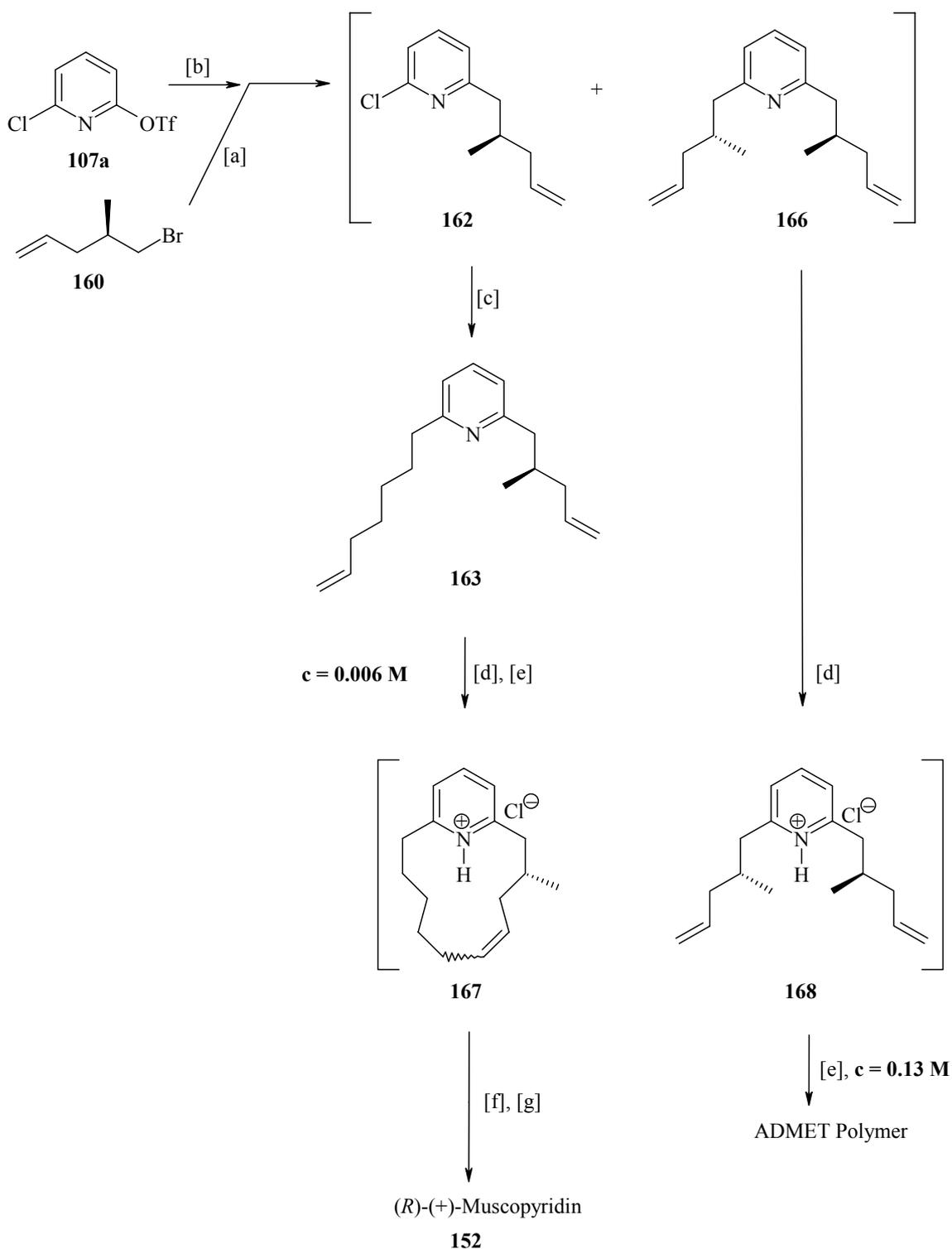
Da ein solches Produktgemisch zur Fertigstellung der Synthese unbrauchbar ist, musste eine Optimierung vorgenommen werden. Dabei stellte sich heraus, dass durch Bestimmung der exakten Grignardkonzentration¹⁴⁹ sowie genauer Beobachtung der Reaktion zwar nicht ausschließlich das gewünschte Dien **163** erhalten werden konnte, jedoch eine Minimierung der Verunreinigungen und Nebenprodukte möglich war. Dies wird in der Reaktionsübersicht in Schema 43 wiedergegeben.

Das aus dem Bromid **160** hergestellte enantiomerenreine Grignardreagenz **164**¹⁵⁰ wurde bei 0°C zu einer Lösung des bifunktionalen Pyridinderivates **107a** und des Eisen-Salen-Komplexes **38** (5 mol %) in THF/NMP zugegeben. Reaktionskontrolle mit DC zeigte bereits nach 20 min vollständigen Umsatz des Startmaterials an; neben geringen Mengen des Dialkylierungsproduktes **166** lag die aus einer chemoselektiven Kreuzkupplung an der Triflatgruppe hervorgegangene Verbindung **162** als Hauptprodukt in Lösung vor. Statt jedoch eine umständliche Aufarbeitung und Trennung dieser Komponenten durchzuführen, wurde dem Gemisch eine Lösung von 6-Heptenylmagnesiumbromid und weiterer Präkatalysator **38** zugesetzt; anschließend 30 min bei 0°C gerührt.

Auf diese Weise entstand das gewünschte Dien **163** (siehe Schema 43), das allerdings die im ersten Schritt gebildete Verbindung **166** als Verunreinigung enthielt (80 % Gesamtausbeute, **163:166** \approx 4:1). Da Verbindung **163** und **166** gleiche R_F -Werte zeigten, wurde auf eine Trennung nach den konsekutiven Eisenkupplungen verzichtet, da sich das Gemisch in der anschließenden Metathese-Kaskade auf chemische Weise reinigen ließ.

Nach Überführung der Pyridinderivate in die entsprechenden Hydrochloride setzte man der Lösung den bereits in den vorigen Metathesereaktionen verwendeten Ruthenium-Indenyliden-Komplex **143** (10 mol %) zu. Wurde dabei nach Ruggli und Ziegler¹⁵¹ unter hoher Verdünnung gearbeitet, so cyclisierte das Dien **163** zum entsprechenden *meta*-Pyridinophan **167** (*E:Z* \approx 1.8:1) während das Hydrochlorid **168** nicht reagierte. Dieses Ergebnis spiegelt die leichtere Bildung des 13-gliedrigen Ringes im Vergleich zum sowohl kinetisch als auch thermodynamisch benachteiligten 11-Ring wieder, der durch Ringschlussmetathese aus **168** entstünde.¹⁵² Da auch dieses Produktgemisch aufgrund der oben beschriebenen Problematik schwierig trennbar war, wurde durch Abdestillieren eines Großteils des Lösungsmittels unter gleichzeitiger Erhöhung der Konzentration Verbindung **168** zur Polymerisation durch acyclische Dienmetathese (ADMET) gezwungen, wonach es im GC-Chromatogramm nicht mehr erschien. Offenbar ist der Indenylidenkatalysator nicht in der Lage, das einmal gebildete Produkt **167** anzugreifen, obwohl die RCM im Prinzip einen reversiblen Prozess darstellt. Dies illustriert somit die durch geeignete Wahl des Katalysators erzielbare Selektivität, die es erlaubt, zwischen terminalen und disubstituierten Doppelbindungen zu unterscheiden.

Vor der Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch, das neben dem cyclischen Monomer **167** noch das durch ADMET gebildete Polymer enthielt, in einen Stahlautoklaven überführt und unter Wasserstoff (50 bar) bei 70°C über Nacht gerührt. Dies erlaubte die selektive Hydrierung der makrocyclischen Doppelbindung in Gegenwart des Pyridinringes. Nach basischer Aufarbeitung und Filtration über Kieselgel erhielt man das gewünschte, analytisch reine (*R*)-(+)-Muscopyridin **147** in einer Ausbeute von 57 %, während das polymere Nebenprodukt auf der Säule zurückblieb.



Schema 43. Synthese von (R)-(+)-Muscopyridin **152**. [a] Mg, THF, **160**. [b] **38** (5 mol %), THF/NMP, 0°C. [c] 6-Heptenylmagnesiumbromid, **38** (5 mol %), 80 % (Gesamtausbeute, **163**:**166** \approx 4:1). [d] HCl, Et₂O. [e] **148** (10 mol %), CH₂Cl₂, Rückfluss, $c = 0.006 \text{ M}$, 14 h, danach $c \approx 0.13$, 12 h. [f] H₂ (50 atm), 70°C. [g] ges. wässrige NaHCO₃, 57 % über die Stufen [d]-[g].

5.6 Diskussion

Durch die gezeigte Reaktionssequenz gelang ein präzedenzlos kurzer Zugang zum natürlichen Moschusriechstoff (*R*)-(+)-Muscopyridin mit einer Gesamtausbeute von 20 % (über alle linearen Stufen inklusive der Bromidherstellung).^{153,154} Vergleichbare literaturbekannte vielstufige Synthesen verlaufen mit einer maximalen Gesamtausbeute von 6.5 %. Durch Optimierung konnte dabei die Leistungsfähigkeit der eisenkatalysierten Kreuzkupplungsreaktion unter Beweis gestellt werden, die den Aufbau von polyfunktionalisierten Arenen in einer seriellen „Eintopf-Dreikomponentenkupplung“ erlaubt. Die Anwendung von Fe(salen)Cl ist dabei zur Unterdrückung etwaiger Isomerisierungen der Alkenylreste erforderlich.

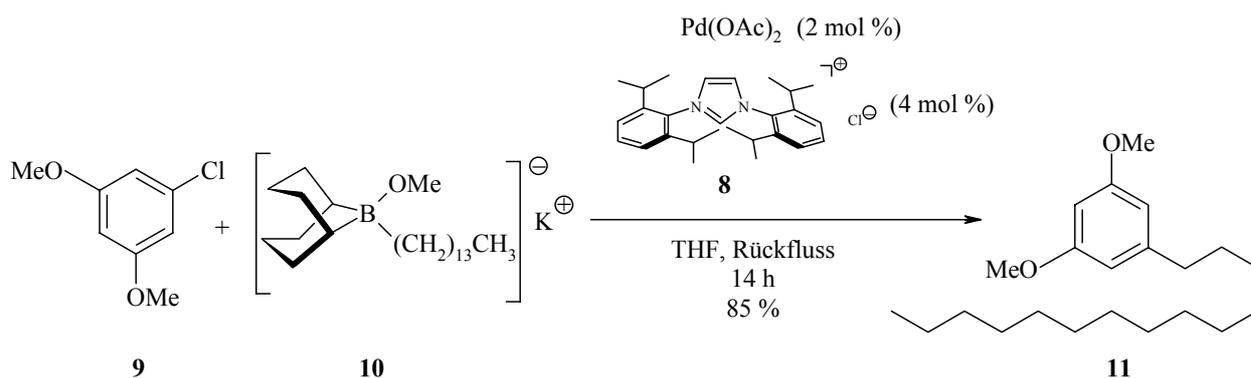
Überdies konnte durch Feinabstimmung des Metathesekatalysators gezielt Einfluß auf das Reaktionsgeschehen genommen werden. Durch Unterscheidung von mittleren und großen Ringen, sowie endständigen und internen Doppelbindungen war es möglich, den Indenylidenkatalysator zur selektiven Makrocyclisierung und im nächsten Schritt zur „Selbstreinigung“ des Produktgemisches einzusetzen. Abschließend konnte durch Überführung des Metathesekatalysators in die Rutheniumhydridspecies und katalytische Hydrierung die Synthese fertiggestellt werden.

Dass dieses Konzept leicht übertragbar ist, zeigt die Herstellung des Nor-Analogons 10-[2,6]-Pyridinophan in einer Gesamtausbeute von 51 %.

6 Zusammenfassung

Die Anwendung von Chloraromaten für Kreuzkupplungsreaktionen war aufgrund ihrer geringen Reaktivität lange Zeit ein ungelöstes Problem. Erst 1998 konnten von Fu bzw. Buchwald durch Verwendung von sperrigen, elektronenreichen monodentaten Phosphanliganden palladiumkatalysierte Suzuki-Kreuzkupplungen vorgestellt werden, die die Umsetzung einer breiten Substratpalette von elektronenarmen sowie elektronenreichen Chloraromaten zuließen. Wenig später wurden von Herrmann und Nolan N-heterocyclische Carbene als Liganden in palladiumkatalysierten Transformationen eingesetzt, die ähnlich gute Reaktivitäten und Ausbeuten wie die Phosphansysteme zeigten.

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit konnte das Konzept, NHC-Liganden in palladiumkatalysierten Suzuki-Reaktionen anzuwenden, auf eine Vielzahl an Organoborverbindungen als Nukleophile erweitert und so das synthetische Repertoire stark aufgewertet werden. Während in der Literatur bislang nur Biarylkupplungen beschrieben wurden, konnte mit dem gefundenen *in situ* System aus Pd(OAc)₂ (2 mol %) und dem sterisch anspruchsvollen Imidazoliumsalz IPr.HCl **8** (4 mol %) eine breite Palette wichtiger Funktionalitäten, wie Alkyl-, Allyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, sowie Cyclopropylreste in Ausbeuten von 61 - 98 % mit diversen Chloraromaten gekuppelt werden.



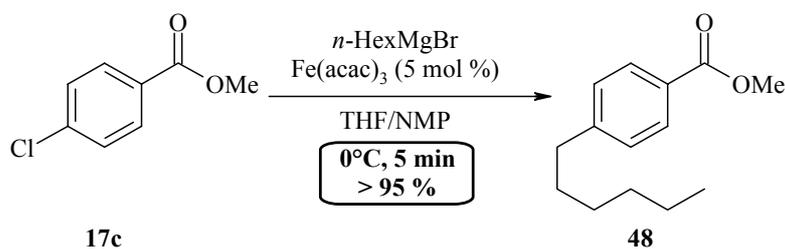
Schema 44. Repräsentatives Beispiel für die Kreuzkupplung von elektronenreichen Arylchloriden.

Unabhängig von der elektronischen Natur des Arylchlorids verliefen die Suzuki-Reaktionen im Multigrammaßstab selbst mit sehr anspruchsvollen Substraten wie **9** effizient in typischen Reaktionszeiten von 2 - 20 h (Schema 44).

Da in der vorliegenden Arbeit die Entwicklung neuer katalytischer Konzepte im Vordergrund stand, sollten teure Palladium- bzw. toxische Nickelkatalysatoren durch billige und toxikologisch unbedenkliche Metalle ersetzt werden.

Dazu wurden im zweiten Teil erstmals niedervalente Eisenspezies in Kreuzkupplungen von Arylchloriden mit Grignardreagenzien eingesetzt. Obwohl Kochi bereits 1972 vergleichbare Umsetzungen von Vinylhalogeniden beschrieb, blieb diese Reaktion im Vergleich zu ihren palladiumkatalysierten Analoga ohne große Beachtung.

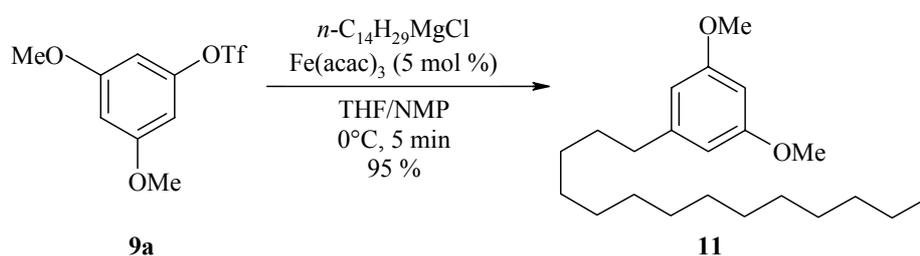
Angeregt durch Arbeiten von Bogdanović auf dem Gebiet der anorganischen Grignardreagenzien wurde eine Arbeitshypothese aufgestellt, die $[\text{Fe}(\text{MgX})_2]$ als katalytisch aktives Intermediat für Umsetzungen von Arylhalogeniden mit Magnesiumorganylen postuliert. Obwohl erste Experimente mit Iod- und Brom-Benzoesäuremethylesterderivaten wenig aussichtsreich verliefen und vorwiegend zum Reduktionsprodukt führten, zeigte das entsprechende Arylchlorid **17c** bei 0°C nach weniger als 5 min quantitativen Umsatz zum gewünschten Produkt (Schema 45).



Schema 45.

In weiterer Folge wurde durch ein umfangreiches Substratscreening gezeigt, dass Chloraromaten, die mäßig elektronenziehende Gruppen tragen, in ausgezeichneten Ausbeuten von 80-95 % in kurzen Reaktionszeiten von weniger als 5 min umgesetzt werden. Dabei werden trotz Gegenwart des hochnukleophilen Magnesiumorganyls funktionelle Gruppen wie Methylester, Nitrile, Sulfonsäureester, Sulfonsäureamide, Thioether, die Trifluormethylgruppe, und selbst reaktive Acetylschutzgruppen an Kohlenhydratderivaten problemlos toleriert. Kupplungen von interessanten Stickstoffheterocyclen wie Pyridinen, Pyrimidinen, Triazinen, Chinolinen, Isochinolinen, Carbazolen, Purinen, Pyridazinen, Pyrazinen, Chinoxalinen, Chinazolinen, Uracilen, Thiophen, sowie Benzothiazol verlaufen ebenfalls hervorragend und liefern interessante Produkte für die pharmazeutische Industrie oder die Materialwissenschaften.

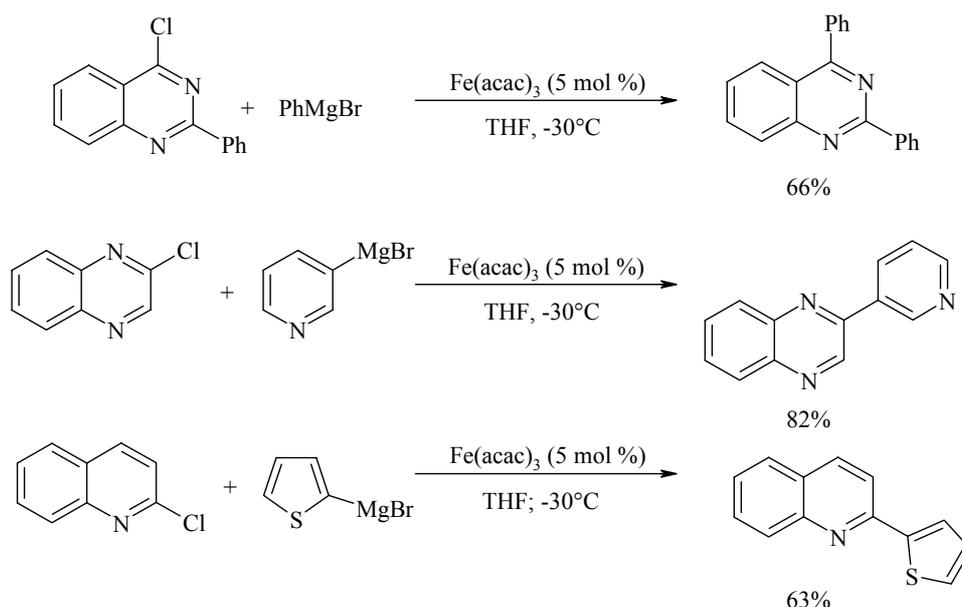
Sollen jedoch elektronenreiche Aromaten wie das Resorcinolderivat **9a** zur Anwendung kommen, ist ein Wechsel der Abgangsgruppe zum Triflat erforderlich (siehe Schema 46).



Schema 46. Umsetzung von elektronenreichen Triflaten in der Eisenkatalyse.

Des Weiteren konnten selbst preiswerte Tosylate, die sich ähnlich reaktiv wie Arylchloride verhalten, in Ausbeuten zwischen 75-83 % gekuppelt werden.

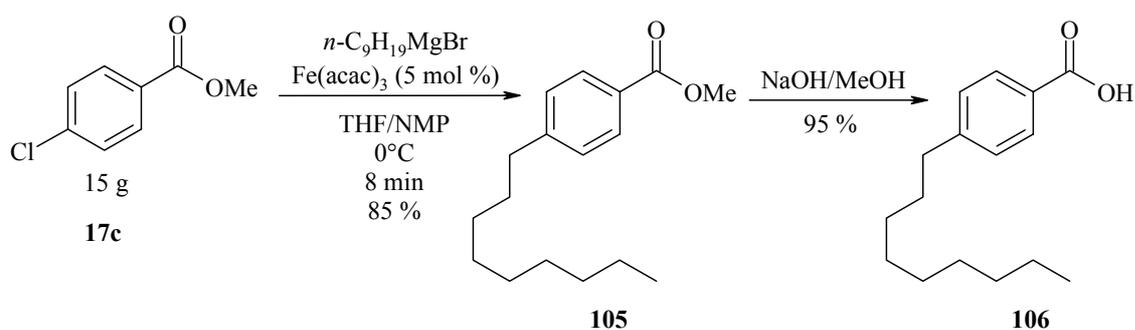
Obwohl beim Versuch, elektronenreiche Chloraromaten mit Aryl-MgX kreuzzukuppeln, im Wesentlichen nur die Homokupplung des Grignardreagenzes beobachtet wird, konnten elektronenarme bzw. stark aktivierte Stickstoffheterocyclen erfolgreich umgesetzt werden. Unter modifizierten Reaktionsbedingungen in THF bei -30°C in Abwesenheit von NMP wurde eine Reihe dieser Substrate, wie Pyrimidine, Pyrazine, Triazine, Isochinoline, Chinoxaline, Chinazoline mit Phenylmagnesiumbromid oder den heterocyclischen Reagenzien 2-Thienyl- und Pyridin-3-yl-magnesiumbromid in die entsprechenden biarylischen Produkte überführt (Schema 47).



Schema 47.

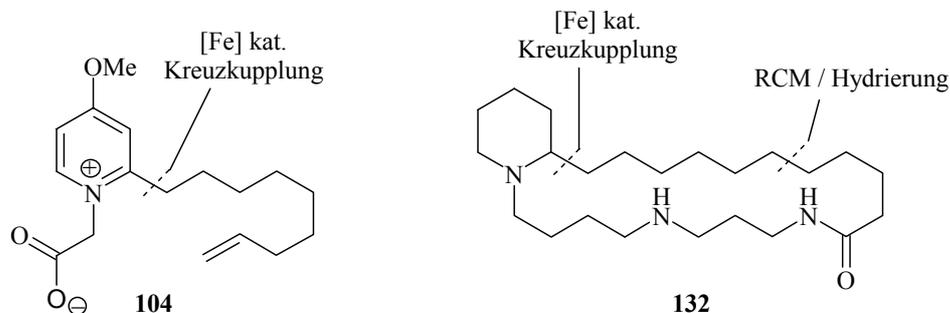
6. Zusammenfassung

Um die Methode praxisorientiert anzuwenden, erfolgte die Durchführung einer zweistufigen Synthese von 4-Nonylbenzoesäure, einem interessanten Baustein für flüssigkristalline Werkstoffe (Schema 48). Die eisenkatalysierte Kreuzkupplungsreaktion mit 4-Chlorbenzoesäuremethylester verlief dabei in einem Maßstab von 15 g problemlos. Nach weniger als 8 min Reaktionszeit bei 0°C war es möglich, den gewünschten alkylierten Ester **105** in einer Ausbeute von 85 % zu erhalten. Die anschließende Verseifung mit NaOH in MeOH führte zur Alkylbenzoesäure **106** in einer Ausbeute von 80 % über beide Stufen. Dieses Beispiel unterstreicht die hohe Effizienz dieser neuen Reaktion selbst in größerem Maßstab. Hervorzuheben sind vor allem die kurzen Reaktionszeiten, die sehr milden Reaktionsbedingungen, sowie der Ersatz teurer oder umweltschädlicher Metallkatalysatoren durch toxikologisch unbedenkliche billige Eisensalze, was verfahrenstechnisch für potentielle industrielle Anwendungen große Vorteile bietet.



Schema 48. Herstellung von 4-Nonylbenzoesäure.

In weiterer Folge wurde die eisenkatalysierte Alkylierung in mehreren Naturstoffsynthesen als Schlüsselschritt genutzt. So gelang die Herstellung des cytotoxischen Alkaloids Montipyridin **104** sowie des Spermidinalkaloids (\pm)-Isooncinotin **132** in guten Gesamtausbeuten. Bei letzterem erfolgte der Aufbau des macrocyclischen Ringes mit Hilfe einer Eintopf-RCM-Hydrierungs-Tandemreaktion (Schema 49).

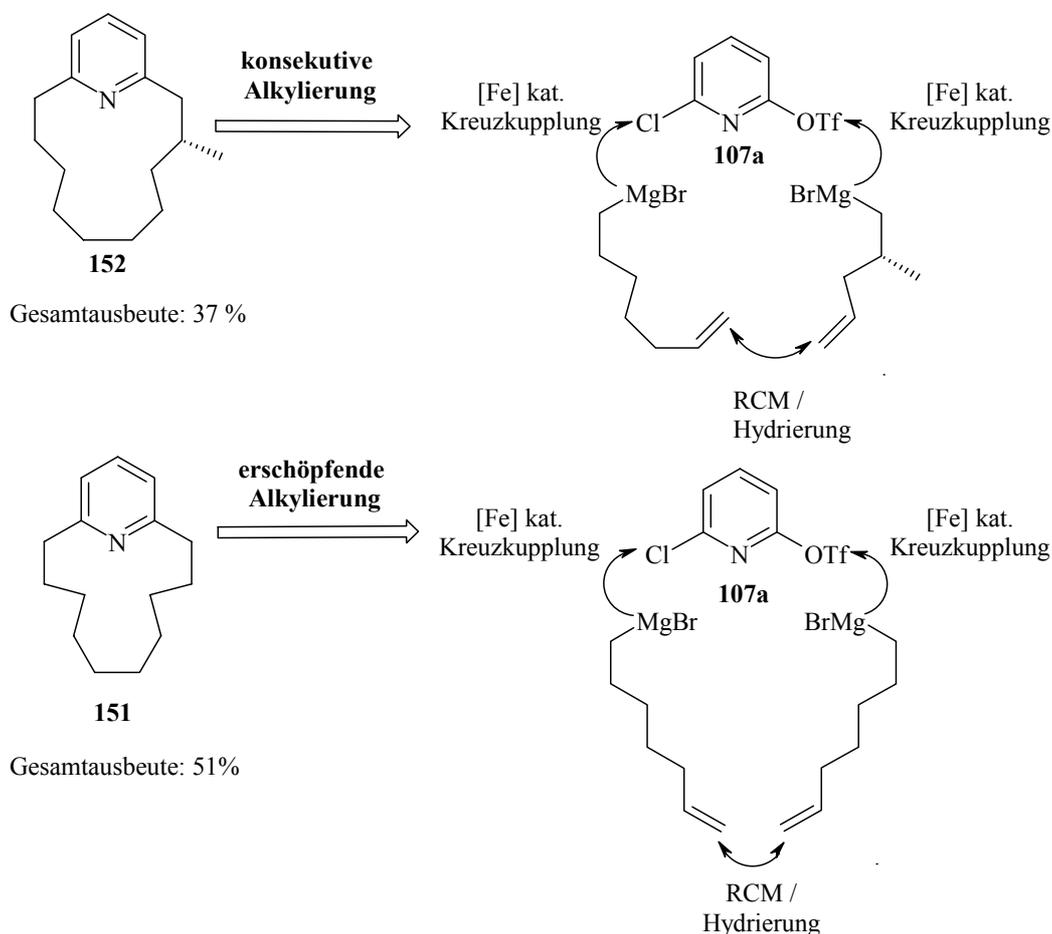


Gesamtausbeute über 2 Stufen: 60%

Gesamtausbeute über 8 Stufen: 26%

Schema 49.

Dass sich die Eisenkatalyse auch zur Polyfunktionalisierung von Aromaten durch regio- und chemoselektive Kupplung in konsekutiver und erschöpfender Form eignet, wurde durch die Synthesen der Moschusriechstoffe (*R*)-(+)-Muscopyridin **152** und seines Nor-Analogons **151** demonstriert (Schema 50).



Schema 50.

Anschließend an den Ringschluss mittels der oben erwähnten Tandemreaktion gelang durch Entfernung des Hauptanteiles an Lösungsmittel eine *in situ* Produktreinigung durch ADMET - Polymerisation des Nebenproduktes. Die nachfolgende Hydrierung führte zu einer präzedenzlos kurzen enantioselektiven Totalsynthese von **152**.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind in mehreren Publikationen zusammengefasst.^{51,81,105,153} Für einen Kommentar siehe Ref.¹⁵⁴.

7 Experimenteller Teil

7.1 Allgemeine Hinweise

Oxidations- sowie feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden in unter Vakuum ausgeheizten Glasgeräten unter Argonatmosphäre durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden durch Destillation über folgenden Reagenzien¹⁵⁵ getrocknet und unter Argon aufbewahrt: Pentan, Hexan, THF, Toluol, DME (Na/K-Legierung), Et₂O (Mg-Anthracen), CH₂Cl₂, Aceton, NMP (CaH₂), Pyridin (BaO).

Die Reaktionskontrolle erfolgte üblicherweise durch Dünnschichtchromatographie. Dabei wurden als Kieselgel-Fertigfolien (Polygramm SIL G/UV der Firma Machery-Nagel, Darmstadt) und als Laufmittel Gemische aus *n*-Hexan und Ethylacetat bzw. Chloroform und Methanol verwendet. Die Detektion erfolgte entweder mittels UV-Licht einer Wellenlänge von 254 bzw. 366 nm oder durch Tauchen in Molybdätophosphorsäure (5 % in Ethanol) bzw. in basischer KMnO₄-Lösung. Daneben wurden GC-MS-Kopplungen (Agilent 6890 Series, Säule HP-5MS (5 % Phenylmethylsiloxane, 30 m x 250 µm x 0.25 µm)) durchgeführt.

Säulenchromatographische Reinigungen wurden bei leicht erhöhtem Druck (Flash-Chromatographie) nach üblicher Standardmethodik¹⁵⁶ mit Kieselgel als stationärer Phase durchgeführt (Merck, Typ 9385, 230 - 400 mesh, 60 Å Porendurchmesser).

Die Kontrolle der Reinheit isolierter Verbindungen erfolgte mit Hilfe von Dünnschicht-, Gas-, und Flüssigkeitschromatographie, sowie der NMR-Spektroskopie. Die Enantiomerenreinheit chiraler Verbindungen wurde durch Gas- oder Flüssigkeitschromatographie an chiraler stationärer Phase durch Vergleich mit dem Racemat bestimmt.

7.2 Analytische Methoden

7.2.1 NMR-Spektroskopie

Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte an FT-NMR Geräten der Fa. Bruker: AC 200 (¹H: 200.1 MHz, ¹³C: 50.3 MHz, ¹¹B: 64.2 MHz), DPX 300 (¹H: 300.1 MHz, ¹³C: 75.5 MHz), AV 400 (¹H: 400.1 MHz, ¹³C: 100.5 MHz).

Die chemischen Verschiebungen (δ) in ppm sind relativ zu Tetramethylsilan und die Kopplungskonstanten (J) in Hertz angegeben.

7.2.2 Infrarotspektroskopie

Für die Aufnahme der Infrarotspektren wurde ein Nicolet FT-7199-Spektrometer verwendet. Charakteristische Absorptionsbanden sind in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben.

7.2.3 Massenspektrometrie

Die Aufnahmen der EI-Massenspektren erfolgte an einem Finnigan MAT 8200 und Finnigan MAT 8400. Für ESI-Messungen wurde ein Hewlett Packard HP 5989 B MS-Engine Spektrometer verwendet. Die hochauflösenden Massenspektren wurden an einem Finnigan MAT 95 Spektrometer aufgenommen. Die GC-MS-Kopplungen wurden an einem HP 5890 mit Detektor Finnigan MAT SSQ 7000 Spektrometer durchgeführt.

7.2.4 Analytische Gaschromatographie

Zur quantitativen Analyse der Reaktionsmischungen wurde die analytische Gaschromatographie an einem Hewlett Packard HP 5890, einem Hewlett Packard, HP 6890, einem Agilent 6880 (GC-MS) Gaschromatograph eingesetzt. Dazu wurde standardmäßig eine Säule des Typs HP-5MS (5 % Phenylmethylsiloxan, 30m x 250 μm x 0.25 μm) verwendet. Der quantitativen Auswertung lag die Integration über die Substanzpeaks ohne Berücksichtigung von Responsefaktoren zugrunde.

7.2.5 Drehwertbestimmungen

Der Drehwert wurde an einem Digital Polarimeter 343 plus der Firma Perkin-Elmer bei $\lambda = 589 \text{ nm}$ (Natrium-Linie) in einer 10 cm Küvette bei 20°C gemessen.

7.2.6 Schmelzpunktbestimmungen

Die Schmelzpunkte wurden an einem Schmelzpunktapparat der Firma Büchi B-540 bestimmt und sind nicht korrigiert.

7.2.7 Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden vom Mikroanalytischen Labor H. Kolbe, Mülheim a. d. Ruhr, durchgeführt.

7.3 Ausgangsmaterialien

7.3.1 Arbeitskreis-interne Chemikalien

9-Allyl-9-BBN (G. Seidel), 9-(OMe)-BBN (G. Seidel), 1-Benzyl-5-Chloro-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäureethylester **27** (A. Hupperts), 1-Chlor- β -Carbolin (H. Krause), Eisenkomplex **124** (Prof. Jonas), Eisenkomplex **125** (Prof. Jonas), Rutheniumkomplex **148**.
Alle anderen verwendeten Chemikalien waren käuflich.

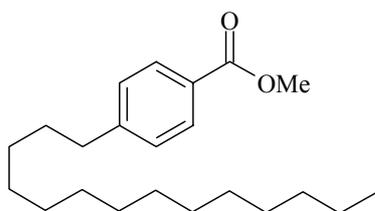
7.3.2 Nach Literaturvorschrift hergestellte Chemikalien

4-Chlorbenzolsulfonsäureisopropylester, Eisenkomplex **126**,¹¹³ 4-Iodbenzoesäuremethylester,¹⁵⁷ *p*-Kresyl-trifluormethansulfonat,¹⁵⁸ Trifluormethansulfonsäure-4-trifluormehtylphenylester,¹⁵⁹ Trifluormethansulfonäure-4-cyanophenylester,¹⁶⁰ Trifluormethansulfonsäure-3,5-dimethoxyphenylester,¹⁶¹ Trifluormethansulfonsäure-4-methoxycarbonylphenylester,¹⁶² Trifluormethansulfonsäurechinolin-6-yl-ester,¹⁶³ Trifluormethansulfonäuredibenzofuran-2-yl-ester,¹⁶⁴ Toluol-4-sulfonsäure-4-methoxycarbonylphenylester,¹⁶⁵ 4-Chlorbenzolsulfonsäure-isopropylester,¹⁶⁶ 2-Chlor-4-nitropyridin,¹⁶⁷ 9-Bromo-non-1-en.¹⁶⁸

7.4 Suzuki-Miyaura Kreuzkupplungsreaktionen mit Chloraromaten

7.4.1 Arbeitsvorschrift 1 AV1: 4-Tetradecylbenzoesäuremethylester(18)

Zu einer Lösung von 9-H-9-BBN-Dimer (4.78 g, 19.6 mmol) in THF (250 ml) wird 1-Tetradecen (7.70 g, 39.2 mmol) zugegeben und bei RT eine Stunde gerührt bis die Hydroborierung des Alkens quantitativen Umsatz zeigt (^{11}B -NMR: $\delta = 81.1$ ppm). Nach Zugabe von KOMe (2.75 g, 39.2 mmol) wird für weitere 15 min gerührt bis eine farblose, klare Lösung des Komplexes **10** entsteht (^{11}B -NMR: $\delta = -1.7$ ppm). Anschließend werden 4-Chlorbenzoesäuremethylester und die Katalysatorlösung zugegeben [wird separat in einem Kolben hergestellt durch Rühren (15 min) von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (65 mg, 0.29 mmol) und 1,3-Bis-(2,6-diisopropylphenyl)imidazoliumchlorid **8** (IPr.HCl, 246 mg, 0.58 mmol) in THF (20 ml)]. Das daraus erhaltene Gemisch wird für 2 h auf Rückfluß erhitzt bis DC-Kontrolle quantitativen Umsatz des Substrates zeigt. Nach Abkühlen auf RT werden die festen Bestandteile abfiltriert und mit THF (3 x 30 ml) nachgewaschen. Trocknung der vereinigten Filtrate über Na_2SO_4 , Entfernung des Lösungsmittels und anschließende säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1) liefert **18** als niedrig schmelzenden Feststoff (9.51 g, 98 %).

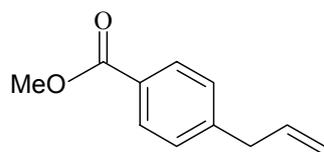


Smp. = 28-29 °C; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.92$ (dd, $J = 6.5, 1.8$ Hz, 2H), 7.21 (dd, $J = 6.4, 1.7$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.63 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.06-1.38 (m, 22H), 0.86 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.6, 148.9, 130.0, 128.8, 128.0, 52.3, 36.4, 32.3, 31.5, 30.09, 30.07, 30.05, 30.00, 29.95, 29.9, 29.8, 29.7, 23.1, 14.5$; IR (Film): 3091, 3061, 3031, 2925, 2854, 1726, 1611, 1574, 1510, 1466, 1435, 1415, 1377, 1309, 1277, 1191, 1178, 1109, 1021, 970, 854, 763, 722, 704 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (relative Intesität): 332 (100 [M^+]), 301 (1), 163 (34), 150 (60), 149 (29); $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_2$ ber. C 79.46, H 10.91, O 9.62, gef. C 79.54, H 11.08.

4-Allylbenzoesäuremethylester (19)

Zu einer Lösung von 9-Allyl-9-BBN (610 mg, 3.76 mmol) in THF (20 ml) wird KOMe (264 mg, 3.76 mmol) zugegeben und 15 min gerührt bis eine farblose, klare Lösung des Komplexes **14** entsteht (^{11}B -NMR: $\delta = -1.2$ ppm). Anschließend werden 4-Chlor-

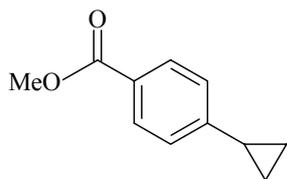
benzoesäuremethylester **17c** (504 mg, 3.0 mmol) und die Katalysatorlösung [wird separat in einem Kolben hergestellt durch rühren (15 min) von Pd(OAc)₂ (16 mg, 0.06 mmol) und 1,3-Bis-(2,6-diisopropylphenyl)imidazoliumchlorid **8** (IPr.HCl, 51 mg, 0.12 mmol) in THF (5 ml)] zugegeben und die daraus erhaltene Lösung für 14 h auf Rückfluß erhitzt, bis DC-Kontrolle quantitativen Umsatz des Substrates zeigt. Nach Abkühlen auf RT werden die festen Bestandteile abfiltriert und mit THF (3 x 20 ml) nachgewaschen. Entfernung des Lösungsmittels und anschließende säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1) liefert **19** als farblose Flüssigkeit (500 mg, 96 %).



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.92 (m, 1H), 5.02-5.12 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 167.0, 145.4, 136.3, 129.7, 128.5, 128.0, 116.5, 51.9, 40.1; IR (Film): 3080, 3004, 2980, 2905, 2842, 1723, 1640, 1611, 1435, 1416, 1280, 1193, 1179, 1109, 1020, 995, 968, 918, 758 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (relative Intensität): 176 (68 [M⁺]), 145 (100), 117 (87), 91 (21), 77 (4), 63 (7).

4-Cyclopropylbenzoesäuremethylester (**20**)

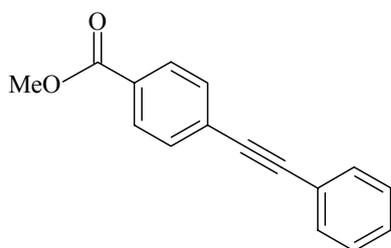
Zu einer Suspension aus 9-H-9-BBN Dimer (1.35 g, 5.53 mmol) in THF (5 ml) wird Propargylbromid (0.66 g, 5.5 mmol) zugegeben und 2 h auf Rückfluß erhitzt, wobei eine farblose Lösung entsteht. Nach Abkühlung auf RT wird NaOH (5.5 ml, 3 M, 16.5 mmol) unter Eiskühlung und leichter Gasentwicklung zugetropft, eine Stunde weitergerührt, wobei sich eine weiße Suspension von Komplex **16** bildet. Diese wird zu einer Lösung aus 4-Chlorbenzoesäuremethylester **17c** (682 mg, 4.0 mmol) und der Katalysatorlösung [wird separat in einem Kolben hergestellt durch rühren (15 min) von Pd(OAc)₂ (18 mg, 0.08 mmol) und 1,3-Bis-(2,6-diisopropylphenyl)imidazoliumchlorid **8** (IPr.HCl, 68 mg, 0.16 mmol) in THF (10 ml)] zugegeben und das Gemisch 10 h auf Rückfluß erhitzt, bis DC-Kontrolle einen quantitativen Umsatz des Startmaterials zeigt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung auf RT wird H₂O zugegeben, mit Hexan (3 x 10 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit NaOH (2 x 10 ml, 1M) und mit H₂O (2 x 10 ml) ausgeschüttelt. Trocknung über Na₂SO₄, Entfernung des Lösungsmittels und anschließende säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 30:1) liefert **20** als farblose Flüssigkeit (530 mg, 61 %).



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.89$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.02 (m, 2H), 0.74 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.1$, 149.9 , 129.6 , 128.4 , 127.2 , 125.3 , 51.8 , 15.6 , 10.2 ; IR (Film): 3084 , 3004 , 2951 , 2844 , 1721 , 1611 , 1435 , 1279 , 1181 , 1112 , 1018 , 896 , 768 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (relative Intensität): 176 (42 [M^+]), 145 (100), 117 (64), 91 (24), 77 (6), 63 (9).

4-Phenylethynylbenzoesäuremethylester (22)

Lithiumphenylacetylid (305 mg, 2.82 mmol) wird in THF (40 ml) gelöst, 9-OMe-9-BBN (429 mg, 2.82 mmol) in THF (10 ml) zugegeben und die Lösung 10 min gerührt. Nach Zugabe von 4-Chlorbenzoesäuremethylester **17c** (368 mg, 2.16 mmol) und der Katalysatorlösung [wird separat in einem Kolben hergestellt durch rühren (2 min) von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (9.7 mg, 0.04 mmol) und 1,3-Bis-(2,6-diisopropylphenyl)imidazoliumchlorid **8** (IPr.HCl, 38 mg, 0.08 mmol) in THF (5 ml)] wird das Reaktionsgemisch 10 h auf Rückfluß erhitzt und danach analog AV1 aufgearbeitet. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 20:1) erhält man **22** als weiße Kristalle (422 mg, 82 %).

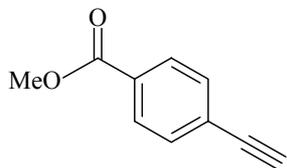


Smp. = 115 - 117°C ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.00$ (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.50 - 7.60 (m, 4H), 7.31 - 7.38 (m, 3H), 3.91 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.5$, 131.7 , 131.5 , 129.5 , 129.4 , 128.7 , 128.4 , 127.9 , 122.7 , 92.3 , 88.6 , 52.2 ; IR (Film): 3076 , 3056 , 3032 , 2996 , 2948 , 2217 , 1716 , 1605 , 1594 , 1438 , 1405 , 1280 , 1193 , 1175 , 1108 , 856 , 771 , 762 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (relative Intensität): 236 (99 [M^+]), 205 (100), 176 (43), 151 (15), 102 (14), 88 (32).

4-Ethynylbenzoesäuremethylester (23)

Zu einer Lösung von Natriumacetylid (161 mg, 3.3 mmol) in THF (5 ml) wird eine Lösung von 9-OMe-9-BBN (510 mg, 3.3 mmol) in THF (7 ml) zugegeben und das Gemisch 3 min gerührt ($^{11}\text{B-NMR}$: $\delta = -3.63$ ppm). Danach wird 4-Chlorbenzoesäuremethylester **17c** (385 mg, 2.2 mmol) und die Katalysatorlösung [wird separat in einem Kolben hergestellt durch rühren (2 min) von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mg, 0.05 mmol) und 1,3-Bis-(2,6-diisopropylphenyl)imidazoliumchlorid **8** (IPr.HCl, 38 mg, 0.08 mmol) in THF (5 ml)] zugegeben und die

Lösung 7 h auf Rückfluß erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung des Rückstandes (Hexan/Ethylacetat 15:1) an Kieselgel fällt **23** als farblose Flüssigkeit (40 mg, 11 %) an.

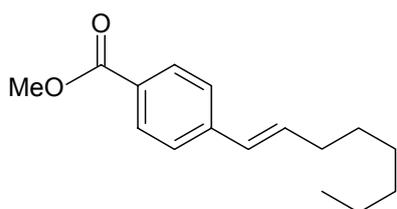


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.97$ (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.22 (s, 1H), $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.1, 132.0, 130.0, 129.3, 126.5, 82.7, 79.9, 52.1$.

Analytische Daten stimmen mit den publizierten überein.¹⁶⁹

4-Oct-1-enylbenzoesäuremethylester (**21**)

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (13 mg, 0.057 mmol) und 1,3-Bis-(2,6-diisopropylphenyl)imidazoliumchlorid **8** (IPr.HCl, 44 mg, 0.11 mmol) werden in Toluol (5 ml) gelöst, 4-Chlorbenzoesäuremethylester **17c** (289 mg, 1.69 mmol), *n*-Octylcatecholboran (509 mg, 2.21 mmol) und anschließend NaOH (2.2 ml, 3 M, 6.6 mmol) zugegeben, und das Gemisch 2 h auf Rückfluß erhitzt bis DC-Kontrolle vollständigen Umsatz des Startmaterials zeigt. Nach Zugabe von Hexan (30 ml), Extraktion mit gesättigter NaCl Lösung (2 x 50 ml), Trocknung der organischen Phasen über Na_2SO_4 , Entfernung des organischen Lösungsmittels und säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 20:1) erhält man **21** als farblose Flüssigkeit (366 mg, 88 %).



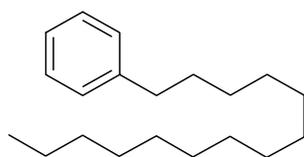
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.93$ (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.26 - 6.36 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 1.25 - 1.60 (m, 8H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.9, 142.4, 134.1, 129.8,$

$128.9, 128.2, 125.6, 51.8, 33.1, 31.7, 29.1, 28.8, 22.5, 14.0$; IR (Film): $3024, 2994, 2954, 2927, 2855, 1723, 1649, 1606, 1435, 1277, 1178, 1108, 968, 761$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (relative Intensität): 246 (29 [M^+]), 215 (10), 175 (11), 162 (100), 143 (7), 131 (51), 115 (33), 91 (21), 59 (17).

Tetradecylbenzol (25)

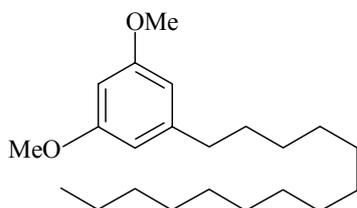
Analog AV1 erfolgt die Darstellung von **10** aus 1-Tetradecen (1.22 g, 6.22 mmol), 9-H-9-BBN-Dimer (760 mg, 3.11 mmol), KOMe (507 mg, 7.22 mmol) in THF (80 ml). Nach Zugabe von Chlorbenzol **24** (647 mg, 5.74 mmol) und der Katalysatorlösung [wird separat in einem Kolben hergestellt durch rühren (5 min) von Pd(OAc)₂ (29 mg, 0.12 mmol) und 1,3-Bis-(2,6-diisopropylphenyl)imidazoliumchlorid **8** (IPr.HCl, 89 mg, 0.22 mmol) in THF (5 ml)] wird für 2.5 h auf Rückfluß erhitzt bis DC-Kontrolle quantitativen Umsatz des Startmaterials zeigt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur, Verdünnung mit THF (1:1), Filtration über Kieselgel, Trocknung über Na₂SO₄, Verdampfung des Lösungsmittels und säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Hexan) fällt **25** als farblose Flüssigkeit (1.34 g, 86 %) an.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.10-7.28 (m, 5H), 2.55 (t, *J* = 7.75 Hz, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.15-1.30 (m, 22H), 0.83 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 143.0, 128.4, 128.2, 125.5, 36.0, 32.0, 31.5, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 22.6, 14.1; IR (Film): 3085, 3063, 3027, 2954, 2924, 2853, 1605, 1496, 1466, 1454, 1378, 745, 722, 697 cm⁻¹.

1,3-Dimethoxy-5-tetradecylbenzol (11)

Analog AV1 erfolgt die Darstellung von **10** aus 1-Tetradecen (595 mg, 3.02 mmol), 9-H-9-BBN-Dimer (370 mg, 1.52 mmol), KOMe (212 mg, 3.02 mmol) in THF (30 ml). 3,5-Dimethoxychlorbenzol **9** (402 mg, 2.33 mmol), Pd(OAc)₂ (10 mg, 0.045 mmol), 1,3-Bis-(2,6-diisopropylphenyl)imidazoliumchlorid **8** (IPr.HCl, 39 mg, 0.092 mmol) werden in THF (50 ml) gelöst, 15 min gerührt, die Lösung von **10** in THF zugegeben und 1 h auf Rückfluß erhitzt, bis DC-Kontrolle quantitativen Umsatz des Startmaterials zeigt. Aufarbeitung analog AV1 und nachfolgende säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 30:1) liefert **11** als weiße, stäbchenförmige Kristalle (638 mg, 82 %).

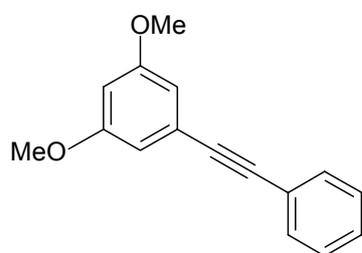


Smp. = 42-43°C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.33 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.28 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 6H), 2.53 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.19-1.40 (m, 22H), 0.87 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 160.7, 145.4, 106.5,

97.5, 55.2, 36.3, 31.9, 31.3, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 22.7, 14.1; IR (Film): 3016, 2948, 2914, 2847, 1598, 1459, 1425, 1350, 1296, 1205, 1149, 1055, 926, 843, 821, 721, 696 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (relative Intensität): 334 (29 [M^+]), 194 (4), 165 (13), 152 (100).

1,3-Dimethoxy-5-phenylethynylbenzol (**26**)

Eine Lösung von 9-OMe-9-BBN (671 mg, 4.41 mmol) in THF (10 ml) wird zu Lithiumphenylacetylid (486 mg, 4.49 mmol) in THF (40 ml) zugegeben und 10 min gerührt, bis sich Komplex **10** vollständig gebildet hat (^{11}B -NMR: $\delta = -2.8$ ppm). Diese Lösung wird zu $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (15 mg, 0.067 mmol), 1,3-Bis-(2,6-diisopropylphenyl)imidazoliumchlorid **8** (IPr.HCl, 53 mg, 0.124 mmol) und 3,5-Dimethoxychlorbenzol **9** (539 mg, 3.14 mmol) in THF (10 ml) zugegeben und die Lösung anschließend auf Rückfluß erhitzt. Da DC-Kontrolle nach 14 h eine unvollständige Umsetzung zeigt, wird nochmals die obige Katalysatormenge zugegeben. Reaktionskontrolle mittels DC zeigt nach 65 h quantitativen Umsatz des Startmaterials. Nach Aufarbeitung analog AV1 und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 50:1) wird das Produkt **26** als rotbraunes Öl (627 mg, 85 %) erhalten.

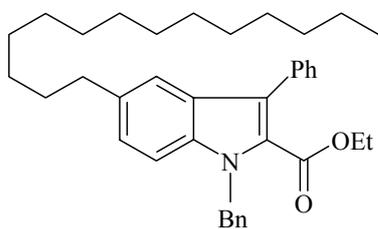


^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.53$ (m, 2H), 7.30-7.38 (m, 3H), 6.69 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 6.45 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.79 (s, 6H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.5, 131.6, 128.3, 124.5, 123.1, 109.3, 101.8, 89.4, 88.9, 55.4$; IR (Film): 3057, 3002, 2960, 2937, 2838, 1589, 1492, 1455, 1420, 1359, 1347, 1253, 1206, 1156, 1064, 833, 756, 691 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (relative Intensität): 238 (100 [M^+]), 209 (11), 194 (8), 178 (11), 165 (12), 152 (12), 126 (8), 91 (5).

1-Benzyl-3-phenyl-5-tetradecyl-1H-indol-2-carbonsäureethylester (**29**)

Analog AV1 erfolgt die Darstellung von **10** aus 1-Tetradecen (192 mg, 0.98 mmol), 9-H-9-BBN-Dimer (119 mg, 0.49 mmol), KOMe (69 mg, 0.98 mmol) in THF (5 ml). $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3 mg, 0.013 mmol) und 1,3-Bis-(2,6-diisopropylphenyl)imidazoliumchlorid **8** (IPr.HCl, 12 mg, 0.028 mmol) werden in THF (3 ml) gelöst, die Lösung 15 min gerührt, Verbindung **28** (253 mg, 0.65 mmol) und anschließend die Boratlösung **10** zugegeben. Nachdem die Reaktionslösung 2 h auf Rückfluß gebracht wird, zeigt DC-Kontrolle quantitativen Umsatz

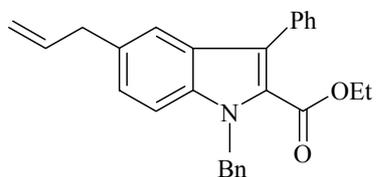
des Startmaterials. Aufarbeitung analog AV1 und säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Hexan/Ethylacetat 50:1) gibt **29** als farbloses Öl (301 mg, 83 %).



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.90-7.50 (m, 13H), 5.71 (s, 2H), 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.51 (m, 4H), 1.1-1.3 (m, 20 H), 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.80 (t, J = 6.6 Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 162.5, 138.4, 137.0, 135.7, 134.9, 130.5, 128.5, 127.7, 127.1, 126.9, 126.8, 126.7, 126.4, 124.8, 124.6, 120.2, 110.3, 60.5, 48.2, 36.0, 32.1, 31.9, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 14.1, 13.5; IR (Film): 3062, 3029, 2925, 2853, 1703, 1605, 1588, 1495, 1453, 1417, 1376, 1273, 1248, 1185, 1141, 1094, 1028, 699 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (relative Intensität): 551 (100 [M^+]), 368 (19), 294 (2), 232 (5), 204 (5), 91 (28), 43 (6).

5-Allyl-1-benzyl-3-phenyl-1H-indole-2-carbonsäureethylester (**28**)

9-Allyl-9-BBN (249 mg, 1.53 mmol) wird in THF (4 ml) aufgenommen, KOMe (108 mg, 1.53 mmol) zugegeben und das Gemisch gerührt bis sich das KOMe vollständig löst. Verbindung **27** (284 mg, 0.73 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4 mg, 0.017 mmol), und 1,3-Bis-(2,6-diisopropylphenyl)imidazoliumchlorid **8** (IPr.HCl, 15 mg, 0.035 mmol) werden in THF (1 ml) gelöst, nach 15 min die Lösung von **14** in THF zugegeben und 16 h auf Rückfluß gebracht, bis DC-Kontrolle kein Ausgangsmaterial mehr zeigt. Aufarbeitung analog AV1 und säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1) liefert **28** als farbloses Öl (246 mg, 84 %).



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.90-7.50 (m, 13 H), 5.89 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.90-5.03 (m, 2H), 4.01 (qu., J = 7.1 Hz, 2H), 3.35 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 162.5, 138.3, 138.0, 137.2, 134.8, 132.7, 130.5, 128.5, 127.7, 127.1, 127.0, 126.8, 126.3, 124.9, 124.7, 120.6, 115.4, 110.6, 60.5, 48.2, 40.2, 13.5; IR (Film): 3060, 3029, 2979, 2918, 2850, 1702, 1638, 1604, 1587, 1495, 1452, 1416, 1376, 1352, 1273, 1248, 1183, 1139, 1094, 994, 912 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (relative Intensität): 395 (100 [M^+]), 349 (6), 322 (7), 260 (10), 230 (5), 191 (6), 91 (42).

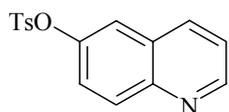
7.5 Eisenkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen von Arylchloriden und –sulfonaten

7.5.1 AV2 zur Herstellung von Aryltosylaten:

Das jeweilige Phenol (10 mmol) wird in Dichlormethan (50 ml) und Pyridin (5 ml) gelöst, 4-Methylbenzolsulfonylchlorid (13 mmol) zugegeben und solange auf Rückfluß erhitzt, bis Reaktionskontrolle mittels DC quantitativen Umsatz zeigt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur wird 1:1 mit Dichlormethan verdünnt; nachfolgende Extraktion mit HCl (1 M, 3 x 50 ml), gesättigter NaHCO₃ Lösung (1 x 50 ml), Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄, Entfernung des Lösungsmittels und säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) liefert das analytisch reine Endprodukt.

Toluol-4-sulfonsäurechinolin-6-yl-ester (**66c**)¹⁷⁰

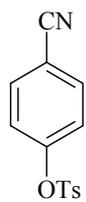
Gemäß AV2 wird 6-Hydroxychinolin (1.0 g, 6.9 mmol) mit Methylbenzolsulfonylchlorid (1.6 g, 8.3 mmol) in DCM (20 ml) und Pyridin (5 ml) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (1. Hexan/Ethylacetat 5:1, 2. Hexan/Ethylacetat 2:3) wird **66c** als weißkristalliner Feststoff (1.7 g, 86 %) erhalten.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.87 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 7.19-7.30 (m, 3H), 2.40 (s, 3H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 150.7, 147.3, 146.5, 145.6, 136.1, 132.1, 131.3, 129.9, 128.5, 128.3, 124.7, 121.8, 119.9, 21.7; IR (Film): 3039, 2980, 2923, 1622, 1598, 1499, 1375, 1324, 1208, 1189, 1178, 1130, 1114, 1092, 959, 915, 882, 839, 819, 792, 712 cm⁻¹; MS (EI): m/z (relative Intensität): 299 (61 [M⁺]), 235 (6), 207 (2), 155 (76), 144 (7), 116 (34), 91 (100), 65 (17), 39 (8).

Toluol-4-sulfonsäure-4-cyanophenylester (39c)¹⁷¹

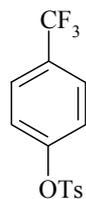
Gemäß AV2 wird 4-Cyanophenol (1.0 g, 8.4 mmol) mit Methylbenzolsulfonylchlorid (2.1 g, 10.9 mmol) in DCM (20 ml) und Pyridin (5 ml) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 20:1) wird **39c** als weißkristalliner Feststoff (1.7 g, 86 %) erhalten.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 152.5, 146.1, 133.8, 131.7, 130.0, 128.4, 123.4, 117.7, 111.1, 21.7; IR (Film): 3103, 3068, 2984, 2925, 2232, 1599, 1497, 1379, 1203, 1179, 1160, 1093, 1019, 864, 816, 774, 687 cm⁻¹; MS (EI): m/z (relative Intensität): 273 (19 [M⁺]), 155 (80), 91 (100), 65 (18).

Toluol-4-sulfonsäure-4-trifluormethylphenylester (40c)

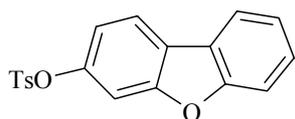
Gemäß AV2 wird 4-Hydroxybenzotrifluorid (500 mg, 3.1 mmol) mit Methylbenzolsulfonylchlorid (770 mg, 4.0 mmol) in DCM (30 ml) und Pyridin (3 ml) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 20:1) wird **40c** als weißer Feststoff (960 mg, 98 %) erhalten.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 151.9, 145.8, 132.0, 129.9, 129.5, 129.1, 128.9, 128.6, 128.5, 127.1, 127.0, 126.97, 126.9, 125.4, 122.8, 121.8, 21.7; IR (Film): 3117, 3073, 2928, 2876, 1611, 1598, 1508, 1380, 1325, 1203, 1180, 1161, 1129, 1104, 1066, 1018, 866, 815, 666 cm⁻¹; MS (EI): m/z (relative Intensität): 316 (25 [M⁺]), 297 (3), 155 (69), 133(5), 113 (4) 91 (100), 65 (22); C₁₄H₁₁F₃O₃S ber. C 53.16, H 3.51, F 18.02, O 15.17, S 10.14, gef. C 53.27, H 3.60, F 18.15.

Toluol-4-sulfonsäuredibenzofuran-3-yl-ester (45b)

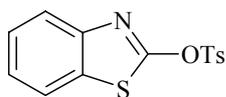
Gemäß AV2 wird 2-Hydroxydibenzofuran (1.0 g, 5.4 mmol) mit Methylbenzolsulfonylchlorid (1.35 g, 7.10 mmol) in DCM (50 ml) und Pyridin (5 ml) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (1. Hexan/Ethylacetat 7:1, 2. Hexan/Ethylacetat 1:1) wird **45b** als weißer Feststoff (1.68 g, 92 %) erhalten.



Smp. = 156.8-158.0°C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.25-7.88 (m, 10 H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 157.0, 154.2, 145.4, 145.1, 132.2, 129.8, 128.6, 127.9, 125.1, 123.6, 123.0, 121.2, 120.9, 114.8, 112.1, 111.9, 21.7; IR (Film): 3068, 2961, 2924, 1598, 1473, 1446, 1373, 1179, 1198, 1152, 1138, 1091, 905, 839, 815, 765, 749, 544 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (relative Intensität): 338 (32 [M^+]), 183 (100), 155 (18), 127 (10), 91 (8); $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$ ber. C 67.44, H 4.17, O 18.91, S 9.48, gef. C 67.36, H 4.23.

Toluol-4-sulfonsäurebenzothiazol-2-yl-ester (88)

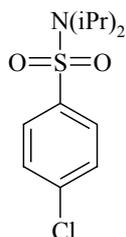
Gemäß AV2 wird 2-Hydroxybenzothiazol (1.0 g, 6.6 mmol) mit Methylbenzolsulfonylchlorid (1.65 g, 8.6 mmol) in DCM (50 ml) und Pyridin (5 ml) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (1. Hexan/Ethylacetat 5:1, 2. Hexan/Ethylacetat 2:1) wird **88** als bräunlicher Feststoff (1.53 g, 75 %) erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.85-7.94 (m, 2H), 7.12-7.32 (m, 5H), 2.35 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 167.9, 147.6, 146.3, 134.5, 134.0, 129.9, 129.8, 128.3, 127.1, 125.5, 115.4, 21.7; IR (Film): 3405, 3121, 1711, 1384, 1180, 1118, 1089, 956, 813, 682 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (relative Intensität): 305 (43 [M^+]), 241 (15), 155 (83), 150 (12), 139 (25), 91 (100), 65 (17); $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}_2$ ber. C 55.07, H 3.63, N 4.59, O 15.72, S 21.00, gef. C 55.14, H 3.66, N 4.51.

7.5.2 Herstellung von 4-Chlor-N,N-diisopropylbenzolsulfonsäureamid (43)

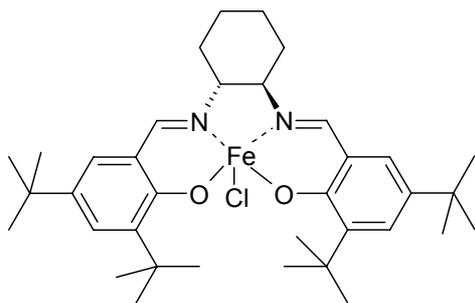
4-Chlorbenzolsulfonylchlorid (5.8 g, 27.4 mmol) wird in DCM (20 ml) gelöst, Triethylamin (5 ml) und Diisopropylamin (3 ml, 21 mmol) zugegeben und die Lösung 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnung mit Dichlormethan (200 ml) erhält man nach extraktiver Aufarbeitung mit HCl (2 x 50 ml, 1M) und gesättigter NaHCO₃ Lösung (2 x 50 ml) gefolgt von säulenchromatographischer Reinigung des Rückstandes (Hexan/Ethylacetat 7:1) Verbindung **43** (4.6 g, 79 %) als weißkristallinen Feststoff.



Smp. = 68.9-70.8 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.67 (s, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 141.2, 138.2, 129.0, 128.6, 48.7, 21.9; IR (Film): 3084, 3061, 3000, 2975, 2932, 1474, 1456, 1325, 1144, 976, 837, 826, 755, 664 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (relative Intensität): 275 (11 [M⁺]), 260 (77), 218 (100), 175 (74), 111 (40), 75 (10); C₁₂H₁₈ClNO₂S ber. C 52.26, H 6.58, Cl 12.85, N 5.08, O 11.60, S 11.63, gef. C 52.34, H 6.51, N 4.98.

7.5.3 Arbeitsvorschrift zur Herstellung des Fe(salen)Cl Katalysators (38)

NaH (86 mg, 3.6 mmol) werden in THF (5 ml) suspendiert und auf 0°C abgekühlt. Anschließend wird eine gelbe Lösung von (R,R)-(-)-N,N'-Bis(3,5-di-tert-butylsalicyliden)-1,2-cyclohexandiamin (1.0 g, 1.8 mmol) in THF (5 ml) zugegeben und nach Erwärmung auf RT 2 h auf Rückfluß gebracht. Nach Abkühlung auf RT werden FeCl₃ (427 mg, 2.6 mmol) zugegeben und die dunkle, weinrote Reaktionslösung für weitere 4 h auf Rückfluß erhitzt. Nach erneuter Abkühlung auf RT, extraktiver Aufarbeitung mit NH₄Cl und gesättigter NaCl Lösung, Trocknung der organischen Phasen über Na₂SO₄ und Entfernung des organischen Lösungsmittels fällt **38** (1.06 g, 95 %) als weinroter Feststoff an.



IR (Film): 2955, 2906, 2866, 1610, 1553, 1536, 1462, 1433, 1389, 1361, 1345, 1311, 1253, 1174 cm⁻¹, MS (EI): *m/z* (relative Intensität): 638 (15, [M⁺]), 637 (41), 636 (42), 635 (100), 620 (25), 600 (15), 584 (43), 569 (16), 277 (20); C₃₆H₅₄ClFeN₂O₂ ber.

C 67.76, H 8.53, Cl 5.56, Fe 8.75, N 4.39, O 5.01 gef. C 67.88, H 8.58, N 4.25

7.5.4 Arbeitsvorschrift AV3 für die eisenkatalysierte Umsetzung von Arylchloriden und -sulfonaten mit Alkylgrignardreagenzien

Das Substrat (1.0 mmol) und $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (0.05 mmol, 5 mol %) werden in einem Lösungsmittelgemisch aus THF (5 ml) und NMP (0.6 ml) gelöst, die Lösung auf 0°C abgekühlt und anschließend mittels Spritze das Grignardreagenz (1.3 mmol) zugegeben. Nach vollständigem Umsatz (Kontrolle mittels DC oder GC/MS-Kopplung) wird die Reaktion 1:1 mit Diethylether verdünnt und vorsichtig mit HCl (1M) abgebrochen. Extraktive Aufarbeitung mit Ether, Trocknung der etherischen Phase über Na_2SO_4 , Entfernung des Lösungsmittels, gefolgt von säulenchromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) ergibt das analytisch reine Endprodukt.

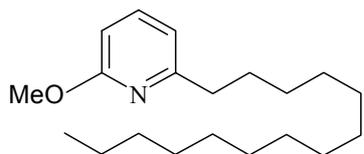
7.5.5 Arbeitsvorschrift AV4 für die eisenkatalysierte Umsetzung von stickstoffhaltigen heterocyclischen Arylchloriden und -sulfonaten mit Alkylgrignardreagenzien

Das Substrat (1.0 mmol) und $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (0.05 mmol, 5 mol %) werden in einem Lösungsmittelgemisch aus THF (5.0 ml) und NMP (0.6 ml) gelöst, die Lösung auf 0°C abgekühlt und anschließend mittels Spritze das Grignardreagenz (1.3 mmol) zugegeben. Nach vollständigem Umsatz (Kontrolle mittels DC oder GC/MS-Kopplung) wird die Reaktion mit Diethylether verdünnt (1:1) und vorsichtig mit gesättigter NaCl Lösung abgebrochen. Extraktive Aufarbeitung mit Ether, Trocknung der etherischen Phase über Na_2SO_4 , Entfernung des Lösungsmittels, gefolgt von säulenchromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) ergibt das analytisch reine Endprodukt.

7.5.6 Umsetzung von Arylchloriden

2-Methoxy-6-tetradecylpyridin (74)

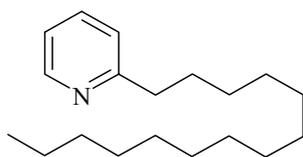
Gemäß AV4 wird 2-Chlor-6-Methoxypyridin **62** (0.5 ml, 4.21 mmol) mit $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}\text{MgCl}$ (5.5 ml, 1 M in THF, 5.5 mmol) in Gegenwart von $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (74 mg, 0.21 mmol) als Katalysator in THF (20 ml) / NMP (2.7 ml) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (1. Hexan, 2. Hexan/Ethylacetat 5:1) wird **74** als farblose Flüssigkeit (1.28 g, 99 %) erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.43$ (dd, $J = 8.1, 7.3$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.65 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.23-1.35 (m, 22H), 0.87 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 163.6, 160.4, 138.5, 115.0, 107.0, 53.1, 37.9, 31.9, 29.68, 29.60, 29.5, 29.4, 22.7, 14.1$; IR (Film): 3065, 3005, 2924, 2853, 1599, 1580, 1466, 1441, 1413, 1377, 1298, 1265, 1228, 1188, 1147, 1188, 1075, 1037, 987, 948, 909, 797, 735, 650 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (relative Intensität): 151 (41 [M^+]), 150 (67), 136 (100), 121(19), 104(21), 93(11).

2-Tetradecylpyridin (73)

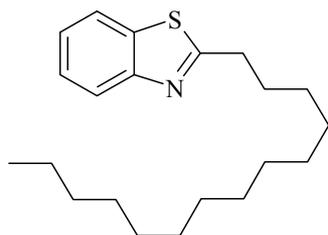
Gemäß AV 4 wird 2-Chlorpyridin **37** (601 mg, 5.3 mmol) mit $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}\text{MgCl}$ (6.9 ml, 1 M in THF, 6.9 mmol) in THF (20 ml) / NMP (3.3 ml) in Gegenwart von $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (93 mg, 0.26 mmol) als Katalysator umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (1. Hexan, 2. Hexan/Ethylacetat 8:1) wird **73** als farblose Flüssigkeit (1.18 g, 81 %) erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.50$ (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 7.6 (dt, $J = 7.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.06-7.14 (m, 2H), 2.77 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.20-1.30 (m, 22H), 0.85 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 162.4, 148.8, 136.5, 122.8, 120.9, 38.2, 31.9, 29.9, 29.6, 29.5, 29.47, 29.38, 29.34, 22.7, 14.1$; IR (Film): 3137, 3066, 3008, 2923, 2853, 1590, 1569, 1468, 1434, 1377, 1304, 1148, 1050, 993, 747, 722 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (relative Intensität): 275 (6 [M^+]), 120 (12), 106 (22), 93 (100).

2-Tetradecylbenzothiazol (95)

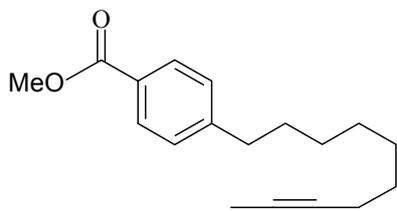
Gemäß AV 3 wird 2-Chlorbenzothiazol **87** (1.30 g, 7.7 mmol) mit $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}\text{MgCl}$ (10 ml, 1 M in THF, 10.0 mmol) in Gegenwart von $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (136 mg, 0.38 mmol) als Katalysator in THF (10 ml) / NMP (3.6 ml) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (1. Hexan, 2. Hexan/Ethylacetat 40:1) wird **95** als gelblicher Feststoff (1.74 g, 68 %) erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.41 Hz, 1H), 3.11 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.86 (m, 24H), 0.86 (t, J = 6.7 Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 149.2, 134.7, 129.0, 128.7, 127.9, 127.7, 35.9, 31.9, 31.0, 29.69, 29.66, 29.64, 29.62, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 22.8, 22.7, 14.2; IR (Film): 3064, 3034, 2920, 2953, 2850, 2680, 1901, 1781, 1699, 1666, 1594, 1559, 1521, 1463, 1436, 1377, 1311, 1278, 1242, 1126, 1063, 1013, 934, 877, 798, 758, 728, 709 cm^{-1} ; MS (EI): m/z : 331, 288, 204, 162, 149, 109, 69, 43; $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NS}$ ber. C 76.07, H 10.03, N 4.22, S 9.67, gef. C 76.19, H 9.88, N 4.21, S 9.64.

4-Decin-8-yl-benzoesäuremethylester (51)

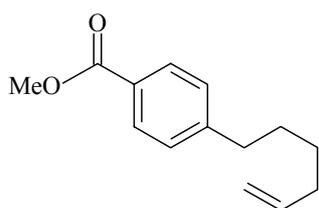
Gemäß AV 3 wird 4-Chlorbenzoesäuremethylester **17c** (500 mg, 2.93 mmol) mit 8-Decin-1-ylmagnesiumbromid (3.8 mmol) in Gegenwart von $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (52 mg, 0.14 mmol) als Katalysator in THF (10 ml) / NMP (1.8 ml) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 20:1) wird **51** als farblose Flüssigkeit (677 mg, 85 %) erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.63 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.75 (t, J = 2.6 Hz, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.25-1.50 (m, 8H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 167.2, 148.4, 129.6, 128.4, 127.6, 79.3, 75.3, 51.9, 35.9, 31.0, 29.1, 29.0, 28.9, 28.7, 18.6, 3.4; IR (Film): 3031, 2995, 2931, 2856, 1723, 1610, 1435, 1279, 1108, 1020, 913, 855, 763, 734 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (relative Intensität): 272 (6 [M^+]), 257 (2), 240 (6), 213 (12), 205 (15), 202 (17), 189 (10), 163 (19), 162 (100), 159 (18), 150 (27), 149 (62), 131 (52); $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2$ ber. C 79.37, H 8.88, gef. C 79.40, H 8.83.

4-Hexen-5-yl-benzoesäuremethylester (49)

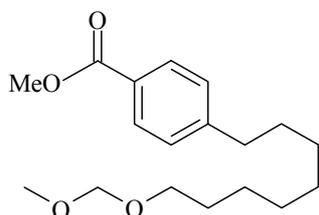
Gemäß AV 3 wird 4-Chlorbenzoesäuremethylester **17c** (500 mg, 2.93 mmol) mit Hex-5-en-1-ylmagnesiumbromid (3.8 mmol) in Gegenwart von Fe(acac)₃ (52 mg, 0.14 mmol) als Katalysator in THF (10 ml) / NMP (1.8 ml) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Pentan/Ethylacetat 20:1) wird Verbindung **49** als farblose Flüssigkeit (575 mg, 91 %) erhalten.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.76 (m, 1H), 5.01 (dd, *J* = 3.5, 1.6 Hz, 1H), 4.95 (m, 2H), 4.91 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.42 (m, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 167.1, 148.2, 138.6, 129.6, 128.4, 114.5, 51.9, 35.8, 33.5, 30.9, 28.4; MS (EI): *m/z* (relative Intensität): 218 (26 [M⁺]), 187 (38), 175 (11), 162 (100), 159 (37), 149 (57), 145 (10), 131 (61), 117 (32), 105 (13), 91 (38); C₁₄H₁₈O₂ ber. C 77.03, H 8.31, O 14.66, gef. C 76.92, H 8.23.

4-(8-Methoxymethoxyoctyl)-benzoesäuremethylester (50)

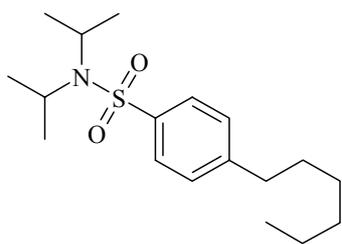
Gemäß AV 3 wird 4-Chlorbenzoesäuremethylester **17c** (225 mg, 1.32 mmol) mit 8-Methoxymethoxyoct-1-ylmagnesiumbromid (1.8 mmol) in Gegenwart von Fe(acac)₃ (23 mg, 0.065 mmol) als Katalysator in THF (5 ml) / NMP (0.8 ml) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (1. Hexan/Ethylacetat 25:1, 2. Hexan/Ethylacetat 15:1) wird **50** als farblose Flüssigkeit (357 mg, 88 %) erhalten.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.91 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.47 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.61 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.57 (m, 4H), 1.29 (bs, 8H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 167.1, 148.3, 129.5, 128.3, 127.6, 96.3, 67.7, 54.9, 51.8, 35.9, 31.0, 29.7, 29.3, 29.2, 29.0, 26.5; IR (Film): 3032, 2989, 2930, 2856, 2823, 1723, 1610, 1464, 1435, 1415, 1279, 1178, 1144, 1110, 1050, 919 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (relative Intensität): 308 (1.5 [M⁺]), 276 (19), 244 (26), 231 (16), 215 (4), 173 (7), 162 (34), 149 (33), 121 (21), 91 (18), 75 (9), 55 (7), 45 (100), 29 (7); C₁₈H₂₈O₄ ber. C 70.10, H 9.15, O 20.75, gef. C 69.88, H 9.20.

4-Hexyl-N,N-diisopropylbenzolsulfonamid (57)

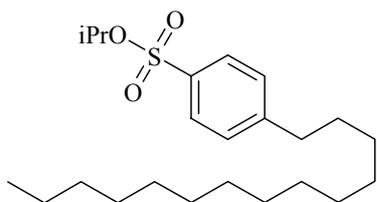
Gemäß AV 3 wird 4-Chlor-N,N-diisopropylbenzolsulfonamid **43** (520 mg, 1.88 mmol) mit *n*-Hexylmagnesiumbromid (1.2 ml, 2 M in Diethylether, 2.4 mmol) in Gegenwart von Fe(acac)₃ (32 mg, 0.091 mmol) als Katalysator in THF (10 ml) / NMP (1.1 ml) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 7:1) wird **57** als farblose Flüssigkeit (552 mg, 94 %) erhalten.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.68 (qu, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.61 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.20-1.35 (m, 18H), 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 147.4, 139.8, 128.7, 127.1, 48.5, 35.7, 31.6, 31.0, 28.7, 22.5, 21.9, 14.0; IR (Film): 3065, 3027, 2971, 2931, 2858, 2872, 1918, 1739, 1653, 1599, 1574, 1498, 1458, 1405, 1369, 1333, 1199, 1169, 1146, 1123, 1089, 1024, 976, 881, 833, 817, 687, 580 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (relative Intensität): 325 (8 [M⁺]), 310 (100), 268 (45), 225 (51), 161 (25), 91(31), 43 (13); C₁₈H₃₁NO₂S ber. C 66.42, H 9.60, N 4.30, S 9.85, gef. C 66.38, H 9.73, N 4.41, S 9.93.

4-Tetradecylbenzolsulfonsäureisopropylester (56)

Gemäß AV 3 wird 4-Chlorbenzolsulfonsäureisopropylester **42** (531 mg, 2.26 mmol) mit *n*-Tetradecylmagnesiumbromid (2.9 ml, 1 M in THF, 2.9 mmol) in Gegenwart von Fe(acac)₃ (40 mg, 0.11 mmol) als Katalysator in THF (10 ml) / NMP (1.4 ml) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (1. Hexan, 2. Hexan/Ethylacetat 10:1) wird **56** als farblose Flüssigkeit (743 mg, 85 %) erhalten.

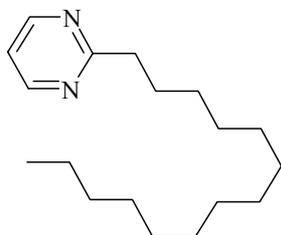


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.78 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.71 (sept., *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.15-1.40 (m, 28H), 0.85 (t, *J* = 6.75 Hz, 3H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 149.2, 134.7, 129.0, 127.7, 35.9, 31.9, 31.0, 29.69, 29.66, 29.64, 29.62, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 22.8, 22.7, 14.2; IR (Film): 3065, 3046, 3031, 2982, 2924, 2854, 1599, 1496, 1409, 1366, 1190, 1177, 1109, 1088, 920, 880 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (relative Intensität): 396 (5 [M⁺]), 354 (100),

318 (6), 297 (6), 273 (15), 213(14), 172 (70), 131 (18), 107 (22), 91 (88), 85 (23), 71 (33), 43 (83); C₂₃H₄₀O₃S ber. C 69.95, H 10.17, O 12.10, S 8.08, gef. C 70.01, H 9.80.

2-Tetradecylpyrimidin (76)

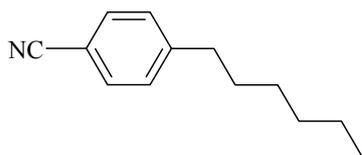
Gemäß AV 4 wird 2-Chlorpyrimidin **63** (500 mg, 4.37 mmol) mit *n*-C₁₄H₂₉MgCl (5.7 ml, 1 M in THF, 5.7 mmol) in THF (20 ml) / NMP (2.7 ml) in Gegenwart von Fe(acac)₃ (77 mg, 0.22 mmol) als Katalysator umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 8:1) wird **76** als weißkristalliner Feststoff (1.12 g, 93 %) erhalten.



Smp. = 32.5-34.9°C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.63 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 7.10 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.92 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.1-1.3 (m, 22H), 0.83 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 171.6, 156.9, 118.3, 39.5, 31.9, 29.63, 29.60, 29.58, 29.48, 29.39, 29.35, 29.31, 28.7, 22.6, 14.1; IR (Film): 3078, 3045, 2918, 2851, 2736, 1989, 1803, 1717, 1627, 1563, 1471, 1455, 1439, 1426, 1380 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (relative Intensität): 276 (44 [M⁺]), 163 (4), 149 (6), 136 (8), 121 (11), 107 (31), 94 (100); C₁₈H₃₂N₂ ber. C 78.20, H 11.67, N 10.13 gef. C 78.34, H 11.59

4-Hexylbenzonnitril (52)

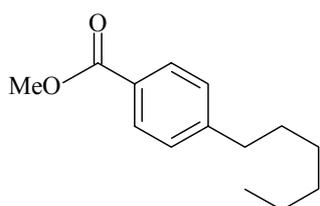
Gemäß AV 3 wird 4-Chlorbenzonnitril **39a** (1.0 g, 7.27 mmol) mit *n*-Hexylmagnesiumbromid (4.5 ml, 2 M in Diethylether, 9 mmol) in Gegenwart von Fe(acac)₃ (130 mg, 0.35 mmol) als Katalysator in THF (35 ml) / NMP (4.3 ml) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 30:1) wird **52** als farblose Flüssigkeit (1.24 g, 91 %) erhalten.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.20-1.32 (m, 6H), 0.82 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 148.5, 132.0, 129.1, 119.1, 109.4, 36.0, 31.5, 30.8, 28.8, 22.5, 13.9; IR (Film): 3042, 3036, 2956, 2929, 2858, 2228, 1608, 1504, 1466, 1414, 821 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (relative Intensität): 187 (23 [M⁺]), 117 (100), 103 (3), 89 (8), 71 (6), 43 (38).

4-*n*-Hexylbenzoesäuremethylester (48)

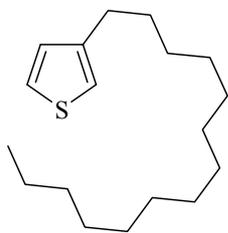
Gemäß AV 3 wird 4-Chlorbenzoesäuremethylester **17c** (1.0 g, 5.86 mmol) mit *n*-Hexylmagnesiumbromid (3.5 ml, 2 M in Diethylether, 7.0 mmol) in Gegenwart von Fe(acac)₃ (103 mg, 0.30 mmol) als Katalysator in THF (35 ml) / NMP (3.3 ml) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 30:1) wird **48** als farblose Flüssigkeit (1.22 g, 91 %) erhalten.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.21-1.29 (m, 6H), 0.84 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 167.1, 148.4, 129.2, 128.7, 127.6, 51.8, 35.9, 31.2, 31.0, 28.9, 22.5, 13.9; IR (Film): 3032, 2954, 2929, 2857, 1724, 1610, 1458, 1435, 1278, 1178, 1109 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (relative Intensität): 220 (50 [M⁺]), 189 (39), 150 (100), 91 (54), 43 (17).

3-Tetradecylthiophen (77)

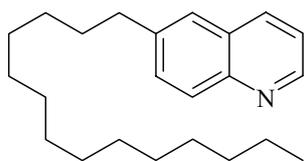
Gemäß AV 3 wird 3-Chlorthiophen **64** (1.42 g, 11.73 mmol) mit *n*-Tetradecylmagnesiumchlorid (15.3 ml, 1 M in THF, 15.3 mmol) in Gegenwart von Fe(acac)₃ (207 mg, 0.58 mmol) als Katalysator in THF (40 ml) / NMP (7.3 ml) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan) mit nachfolgender Kugelrohrdestillation (200°C, 1 mbar) wird **77** als farblose Flüssigkeit (1.34 g, 41 %) erhalten.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.22 (m, 1H), 6.88-6.95 (m, 2H), 2.61 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.19-1.35 (m, 22H), 0.87 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 143.2, 128.3, 125.0, 119.7, 31.9, 30.6, 30.3, 29.67, 29.66, 29.60, 29.5, 29.4, 29.3, 22.7, 14.1; IR (Film): 3106, 3050, 2919, 2854, 1465, 1409, 1377, 1079, 858, 835, 770; MS (EI): *m/z* (relative Intensität): 280 (16 [M⁺]), 111 (12), 98 (100), 69 (3), 55 (7), 43 (16).

6-Tetradecylchinolin (78)

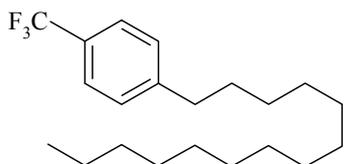
Gemäß AV 4 wird 6-Chlorchinolin **66a** (600 mg, 3.67 mmol) mit *n*-Tetradecylmagnesiumchlorid (4.8 ml, 1 M in THF, 4.8 mmol) in Gegenwart von Fe(acac)₃ (65 mg, 0.18 mmol) als Katalysator in THF (15 ml) / NMP (2.3 ml) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 7:1) wird **78** als gelber Sirup (1.11 g, 93 %) erhalten.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.83 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.34 (dd, *J* = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 2.77 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.20-1.40 (m, 24H), 0.85 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 149.3, 146.8, 141.4, 135.7, 131.2, 129.0, 128.3, 125.9, 121.0, 35.9, 31.9, 31.2, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 22.7, 14.1; IR (Film): 3013, 2923, 2853, 1712, 1626, 1595, 1500, 1466, 1377, 1321, 1234, 1118, 1030, 882, 835, 795, 771, 721, 615, 561 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (relative Intensität): 325 (72 [M⁺]), 296 (18), 282 (18), 268 (15), 254 (12), 226 (8), 212 (8), 170 (10), 156 (83), 143 (100); C₂₃H₃₅N ber. C 84.86, H 10.84, N 4.30, gef. C 84.75, H 10.91, N 4.34.

1-Tetradecyl-4-trifluormethylbenzol (55)

Gemäß AV 3 wird 1-Chlor-4-trifluormethylbenzol **40a** (673 mg, 3.73 mmol) mit *n*-Tetradecylmagnesiumchlorid (4.8 ml, 1 M in THF, 4.8 mmol) in Gegenwart von Fe(acac)₃ (65 mg, 0.18 mmol) als Katalysator in THF (15 ml) / NMP (2.2 ml) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Hexan) wird **55** als farblose Flüssigkeit (1.19 g, 94 %) erhalten.

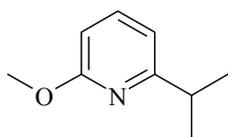


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.20-1.32 (m, 22H), 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 147.0, 129.1, 128.7, 128.2, 127.8, 126.2, 125.2, 125.16, 125.11, 125.0, 122.6, 119.0, 35.8, 31.9, 31.2, 29.7, 29.68, 29.66, 29.65, 29.56, 29.45, 29.38, 29.23, 22.7, 14.1; IR (Film): 3068, 3043, 3019, 2924, 2854, 1619, 1467, 1417, 1378, 1326, 1164, 1126, 1068, 1019, 842, 820, 755, 722, 632, 613, 595 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (relative

Intensität): 342 (41 [M⁺]), 201 (8), 172 (8), 160 (100), 71 (15), 57 (27), 43 (29); C₂₁H₃₃F₃ ber. C 73.65, H 9.71, F 16.64, gef. C 73.60, H 9.65, F 16.53.

2-Isopropyl-6-methoxypyridin (**75**)

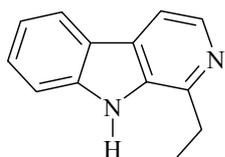
2-Chlor-6-methoxypyridin **62** (420 mg, 2.95 mmol) und Eisensalenchlorid (Fe(salen)Cl) **38** (93 mg, 0.15 mmol) werden in THF (10 ml) und NMP (1.8 ml) gelöst. Bei Raumtemperatur wird anschließend Isopropylmagnesiumbromid (1.9 ml, 2 M in Diethylether, 3.8 mmol) zugegeben. Durch Zugabe von Diethylether (20 ml) und gesättigter NaCl Lösung (10 ml) erfolgt die Beendigung der Reaktion nach 10 min. Extraktive Aufarbeitung und anschließende säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Hexan) an Kieselgel liefert **75** als farblose Flüssigkeit (246 mg, 56 %).



¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ = 7.48 (dd, *J* = 8.0, 7.4 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.93 (sept. *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H); ¹³C-NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ = 165.3, 163.1, 138.8, 112.9, 107.4, 52.9, 35.9, 22.2; IR (Film): 3066, 2965, 2907, 2871, 1595, 1580, 1464, 1414, 1288, 1255, 1031, 801 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (relative Intensität): 151 (41 [M⁺]), 150 (67), 136 (100), 121(19), 104(21), 93 (11); C₉H₁₃NO ber. C 71.49, H 8.67, N 9.26, O 10.58, gef. C 71.38, H 8.61, N 9.18.

1-Ethyl-9H-β-carboline (**98**)

1-Chlor-β-carboline **91** (100 mg, 0.49 mmol) und Fe(acac)₃ (13 mg, 0.036 mmol) werden in THF (3 ml) und NMP (0.5 ml) gelöst, die Lösung auf 0°C abgekühlt und anschließend Ethylmagnesiumbromid (0.5 ml, 3 M in Diethylether, 1.5 mmol) zugegeben. Da die Reaktionskontrolle nach 10 min unvollständigen Umsatz zeigt, werden Fe(acac)₃ (5 mg, 0.01 mmol) und Ethylmagnesiumbromid (0.2 ml, 3 M in Diethylether, 0.6 mmol) zugegeben. Danach zeigt erneute Reaktionskontrolle mittels DC quantitativen Umsatz. Aufarbeitung analog AV4 und säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Hexan/Ethylacetat 1:2) an Kieselgel liefert **98** als hellgelben Feststoff (65 mg, 67 %).



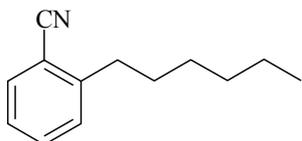
Smp. = 192-194°C, $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.64 (bs, 1H), 8.15 (d, J = 5.3, 1H), 7.86 (d, J = 7.7, 1H), 7.58 (d, J = 5.3, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 6.98-7.05 (m, 1H), 2.91 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 146.8, 140.2, 138.6, 133.9, 128.6, 128.2,

122.1, 121.7, 120.0, 112.9, 111.5, 27.3, 12.7; IR (Film): 3126, 3062, 2969, 2933, 2875, 2779, 1625, 1602, 1567, 1502, 1456, 1429, 1324, 1241, 1232, 1024, 743 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (relative Intensität): 195 (100 [M^+]), 181 (6), 168 (25), 154 (7), 140 (8), 127 (4), 115 (5), 98 (6); HR-MS (EI) ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2$) ber. 196.1003, gef. 196.1001.

2-Hexylbenzonitril (61)

2-Chlorbenzonitril **47** (305 mg, 2.21 mmol) und $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (39 mg, 0.11 mmol) werden in THF (10 ml) / NMP (1.8 ml) gelöst. Bei Raumtemperatur erfolgt anschließend die Zugabe von *n*-Hexylmagnesiumbromid (1.4 ml, 2 M in Diethylether, 2.8 mmol). Nach 10 min wird die Reaktion mit Diethylether (20 ml) verdünnt und mit gesättigter NaCl Lösung (10 ml) abgebrochen. Extraktive Aufarbeitung und anschließende Säulenchromatographie des Rückstandes an Kieselgel (1. Pentan, 2. Pentan/Ethylacetat 15:1) liefert **61** als farblose Flüssigkeit (380 mg, 68 %).



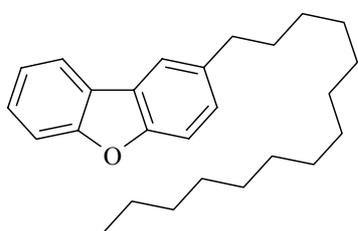
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.58 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.47 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 1.65 (m, 2H), 1.26-1.39 (m, 6H), 0.86 (t, J = 7.1 Hz, 3

H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 146.5, 132.4, 132.2, 129.1, 125.8, 117.8, 111.9, 34.2, 31.1, 30.5, 28.5, 22.2, 13.6; IR (Film): 3069, 3028, 2956, 2928, 2858, 2224, 1600, 1486, 1466, 1449, 761 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (relative Intensität): 187 (7 [M^+]), 172 (9), 159 (17), 158 (19), 145 (38), 144 (57), 130 (38), 117 (100), 103 (7), 89 (20), 43 (51); HR-MS (EI) ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}$) ber. 187.1361, gef. 187.1362.

7.5.7 Umsetzungen von Arylsulfonaten

2-Tetradecyldibenzofuran (59)

Gemäß AV 3 wird Trifluormethansulfonsäuredibenzofuran-2-yl-ester **45a** (529 mg, 1.67 mmol) mit *n*-Tetradecylmagnesiumchlorid (2.2 ml, 1 M in THF, 2.2 mmol) in Gegenwart von Fe(acac)₃ (30 mg, 0.084 mmol) als Katalysator in THF (5 ml) / NMP (1.1 ml) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan) wird **59** als farbloses Öl (498 mg, 81 %) erhalten.

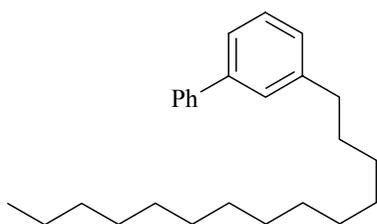


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.00-7.35 (m, 5H) 2.55 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.05-1.2 (m, 23H), 0.68 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H);
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 156.5, 154.7, 137.5, 127.7, 126.8, 122.5, 120.0, 111.6, 111.1, 35.9, 32.1, 31.9, 29.7, 29.6,

29.5, 29.4, 29.3, 22.7, 14.1; IR (Film): 3044, 3016, 2952, 2918, 2849, 1588, 1480, 1467, 1448, 1377, 1345, 1276, 1245, 1204, 1122, 1103, 1022, 931, 881, 842, 766, 723, 653, 616, 564 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (relative Intensität): 364 (69 [M⁺]), 194 (4), 181 (100), 152 (3); C₂₆H₃₆O ber. C 85.66, H 9.95, O 4.39, gef. C 85.73, H 9.99.

3-Tetradecylbiphenyl (58)

Gemäß AV 3 wird Trifluormethansulfonsäurebiphenyl-3-yl-ester **44** (520 mg, 1.72 mmol) mit *n*-Tetradecylmagnesiumchlorid (2.2 ml, 1 M in THF, 2.2 mmol) in Gegenwart von Fe(acac)₃ (30 mg, 0.084 mmol) als Katalysator in THF (10 ml) / NMP (1.1 ml) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan) wird **58** als niedrig schmelzende, weiße Kristalle (489 mg, 81 %) erhalten.



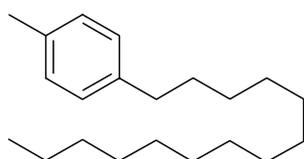
Smp. = 27.5-27.9°C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.46 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 7.00-7.35 (m, 7H), 2.55 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.10 (m, 2H), 1.13-1.25 (m, 22H), 0.77 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 143.4, 141.4, 141.1, 128.7, 128.6, 127.4, 127.3, 127.2, 127.1, 124.5, 36.1, 31.9,

31.6, 29.7, 29.6, 29.5, 29.39, 29.37, 22.7, 14.1; IR (Film): 3059, 3031, 2953, 2924, 2853,

1600, 1576, 1480, 1466, 1456, 1420, 1377, 908, 755, 735, 699 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (relative Intensität): 350 (100 [M^+]), 180 (8), 168 (66), 152 (7), 43 (15); $\text{C}_{26}\text{H}_{38}$ ber. C 89.07, H 10.93, gef. C 89.16, H 10.86.

1-Methyl-4-tetradecylbenzol (55)

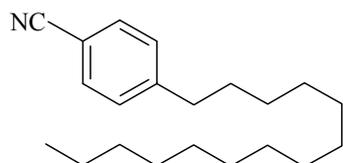
Gemäß AV 3 wird Trifluormethansulfonsäure-4-tolylolester **41b** (627 mg, 2.6 mmol) mit *n*-Tetradecylmagnesiumchlorid (3.4 ml, 1 M in THF, 3.4 mmol) in Gegenwart von $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (46 mg, 0.13 mmol) als Katalysator in THF (10 ml) / NMP (1.6 ml) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan) wird **55** als farblose Flüssigkeit (610 mg, 81 %) erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.10 (s, 4H), 2.56 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.26-1.35 (m, 22H), 0.89 (t, J = 6.7 Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 139.9, 134.9, 128.9, 128.3, 35.5, 31.9, 31.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 22.7, 22.6, 20.9, 14.1; IR (Film): 3093, 3047, 2924, 2853, 1891, 1788, 1515, 1466, 1377, 805, 721 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (relative Intensität): 288 (57 [M^+]), 147 (3), 118 (6), 105 (100), 91 (6), 43 (10).

4-Tetradecylbenzonnitril (53)

Gemäß AV 3 wird 4-Methylbenzolsulfonsäure-4'-cyanophenylester **39c** (500 mg, 1.83 mmol) mit *n*-Tetradecylmagnesiumchlorid (2.4 ml, 1 M in THF, 2.4 mmol) in Gegenwart von $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (32 mg, 0.09 mmol) als Katalysator in THF (15 ml) / NMP (1.2 ml) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (1. Hexan, 2. Hexan/Ethylacetat 15:1) wird **53** als weißer Feststoff (405 g, 74 %) erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.55 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.35 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.20-1.30 (m, 22H), 0.85 (t, J = 6.8 Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 148.6, 132.1, 129.1, 119.2, 109.5, 36.1, 31.9, 30.9, 29.63, 29.60, 29.5, 29.4, 29.3, 29.1, 22.6, 14.1; IR (Film): 3065, 3002, 2963, 2920, 2963, 2852, 2254, 2227, 1929, 1813, 1608, 1506, 1459, 1416, 1382, 1294, 1182, 1127, 1042, 1021, 960, 908, 844, 825, 734, 650, 565, 521 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (relative Intensität): 299 (63 [M^+]),

284 (16), 271 (58), 257 (78), 243 (58), 229 (29), 215 (15), 200 (13), 186 (18), 172 (22), 158 (42), 145 (32), 130 (77), 116 (100), 102 (11), 57 (47), 43 (87); C₂₁H₃₃N ber. C 84.22, H 11.11, N 4.68, gef. C 84.22, H 11.08, N 4.70.

4-Tetradecylbenzotrionitril (53)

Gemäß AV 3 wird Trifluormethansulfonsäure-4-cyanophenylester **39b** (470 mg, 1.87 mmol) mit *n*-Tetradecylmagnesiumchlorid (2.4 ml, 1 M in THF, 2.4 mmol) in Gegenwart von Fe(acac)₃ (33 mg, 0.093 mmol) als Katalysator in THF (10 ml) / NMP (1.1 ml) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (1. Hexan, 2. Hexan/Ethylacetat 15:1) wird **53** als weißer Feststoff (435 mg, 80 %) erhalten. Für die analytischen Daten siehe oben.

4-Tetradecylbenzoesäuremethylester (19)

Gemäß AV 3 wird 4-Trifluormethansulfonyloxybenzoesäuremethylester **17d** (800 mg, 2.8 mmol) mit *n*-Tetradecylmagnesiumchlorid (3.7 ml, 1 M in THF, 3.7 mmol) in Gegenwart von Fe(acac)₃ (50 mg, 0.14 mmol) als Katalysator in THF (15 ml) / NMP (1.8 ml) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (1. Hexan, 2. Hexan/Ethylacetat 10:1) wird **19** als farblose Flüssigkeit (869 mg, 87 %) erhalten. Für die analytischen Daten siehe oben.

1,3-Dimethoxy-5-tetradecylbenzol (11)

Gemäß AV 3 wird Trifluormethansulfonsäure-3,5-dimethoxyphenylester **9a** (890 mg, 3.1 mmol) mit *n*-Tetradecylmagnesiumchlorid (3.6 ml, 1 M in THF, 3.6 mmol) in Gegenwart von Fe(acac)₃ (43 mg, 0.12 mmol) als Katalysator in THF (30 ml) / NMP (1.7 ml) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (1. Hexan, 2. Hexan/Ethylacetat 50:1) wird **11** als weißer Feststoff (741 mg, 90 %) erhalten. Für die analytischen Daten siehe oben.

1-Tetradecyl-4-trifluormethylbenzol (54)

Gemäß AV 3 wird Trifluormethansulfonsäure-4-trifluormethylphenylester **40b** (442 mg, 1.50 mmol) mit *n*-Tetradecylmagnesiumchlorid (1.9 ml, 1 M in THF, 1.9 mmol) in Gegenwart von Fe(acac)₃ (26 mg, 0.07 mmol) als Katalysator in THF (7 ml) / NMP (0.9 ml) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan) wird **54** als farblose Flüssigkeit (369 mg, 72 %) erhalten. Für die analytischen Daten siehe oben.

1-Tetradecyl-4-trifluormethylbenzol (54)

Gemäß AV 3 wird Toluol-4-sulfonsäure-4-trifluormethylphenylester **40c** (500 mg, 1.58 mmol) mit *n*-Tetradecylmagnesiumchlorid (2.1 ml, 1 M in THF, 2.1 mmol) in Gegenwart von Fe(acac)₃ (28 mg, 0.079 mmol) als Katalysator in THF (5 ml) / NMP (1 ml) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (1. Hexan) wird **54** als farblose Flüssigkeit (403 mg, 75 %) erhalten. Für die analytischen Daten siehe oben.

6-Tetradecylchinolin (78)

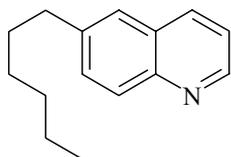
Gemäß AV 4 wird Trifluormethansulfonsäurechinolin-6-yl-ester **66b** (460 mg, 1.66 mmol) mit *n*-Tetradecylmagnesiumchlorid (2.1 ml, 1 M in THF, 2.1 mmol) in Gegenwart von Fe(acac)₃ (29 mg, 0.08 mmol) als Katalysator in THF (7 ml) / NMP (1 ml) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (1. Hexan, 2. Hexan/Ethylacetat 7:1) wird **78** als gelbliches Öl (401 mg, 74 %) erhalten. Für die analytischen Daten siehe oben.

4-Hexylbenzoesäuremethylester (48)

Gemäß AV 3 wird 4-(Toluol-4-sulfonyloxy)benzoesäuremethylester **17e** (500 mg, 1.63 mmol) mit *n*-Hexylmagnesiumbromid (1 ml, 2 M in Diethylether, 2.0 mmol) in Gegenwart von Fe(acac)₃ (29 mg, 0.082 mmol) als Katalysator in THF (10 ml) / NMP (0.95 ml) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (1. Hexan, 2. Hexan/Ethylacetat 10:1) wird **48** als farblose Flüssigkeit (298 g, 83 %) erhalten. Für die analytischen Daten siehe oben.

6-Hexylchinolin (79)

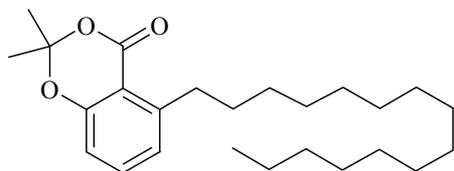
Gemäß AV 4 wird Toluol-4-sulfonsäurechinolin-6-yl-ester **66c** (500 mg, 1.67 mmol) mit *n*-Hexylmagnesiumbromid (1.1 ml, 2 M in Diethylether, 2.2 mmol) in Gegenwart von Fe(acac)₃ (30 mg, 0.08 mmol) als Katalysator in THF (8 ml) / NMP (0.95 ml) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (1. Hexan/Ethylacetat 5:1, 2. Hexan/Ethylacetat 2:5) wird **79** als farblose Flüssigkeit (291 mg, 82 %) erhalten.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.82 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 7.99-8.10 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.33 (dd, *J* = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 2.77 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.33 (m, 6H), 0.83 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 149.4, 146.9, 141.4, 135.7, 131.1, 128.9, 128.3, 125.9, 120.9, 35.9, 31.7, 31.2, 28.9, 22.6, 14.0; IR (Film): 3031, 3013, 2955, 2856, 1594, 1500, 1465, 1378, 835 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (relative Intensität): 213 (38 [M⁺]), 184 (4), 156 (7), 154 (5), 143 (100), 142 (82), 115 (9).

5-Pentadecyl-2,2-dimethylbenzo[3,3]dioxin-4-on (60)

Gemäß AV 1 wird Trifluormethansulfonsäure-2,2-dimethyl-4-oxo-4-H-benzo[1,3]dioxin-5-yl-ester **46** (518 mg, 1.59 mmol) mit *n*-Pentadecylmagnesiumbromid (5.9 ml, 0.36 M in THF, 2.1 mmol) in Gegenwart von Fe(acac)₃ (28 mg, 0.08 mmol) als Katalysator in THF (6.0 ml) / NMP (1.0 ml) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (1. Hexan, 2. Hexan/Ethylacetat 20:1) wird **60** als weißkristalliner Feststoff (310 mg, 51 %) erhalten.

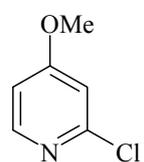


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 3.06 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.67 (s, 6H), 1.55 (m, 2H), 1.15-1.32 (m, 24H), 0.85 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 160.2, 157.1, 148.5, 134.9, 125.0, 115.0, 112.1, 104.9, 34.3, 31.9, 31.2, 29.7, 29.64, 29.60, 29.5, 29.3, 25.6, 22.7, 14.1. Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten Werten überein.^{41a}

7.5.8 Synthese von Montipyridin

2-Chlor-4-methoxypyridin (**102**)

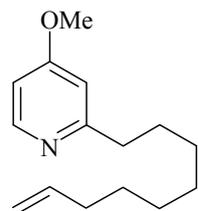
KOMe (884 mg, 12.6 mmol) wird in MeOH (25 ml) gelöst, 2-Chlor-4-nitropyridin (1.0 g, 1.89 mmol) zugegeben und 20 min bei RT gerührt, bis Reaktionskontrolle mittels DC quantitativen Umsatz zeigt. Anschließend wird die Reaktion mit gesättigter Ammoniumchloridlösung (10 ml) abgebrochen, mit Dichlormethan (3 x 10 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels und säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 5:1) liefert Verbindung **102** (853 mg, 95 %).



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.07 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.76 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.68 (dd, *J* = 5.8, 2.3 Hz, 1H), 5.76 (s, 3H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 167.4, 152.5, 150.2, 109.8, 109.4, 55.7; IR (Film): 3072, 3015, 2976, 2942, 1588, 1556, 1481, 1436, 1400, 1385, 1306, 1273, 1262, 1239, 1124, 1071, 1031, 987, 880, 860, 838 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (relative Intensität): 143 (100 [M⁺]), 113 (32), 108 (42), 93 (18), 78 (44), 50 (17).

4-Methoxy-2-non-8-enylpyridin (**103**)

Eine Lösung von 2-Chlor-4-methoxypyridin **102** (277 mg, 1.93 mmol) und Fe(acac)₃ (35 mg, 0.1 mmol) in THF (5 ml) und NMP (1.3 ml) wird auf 0°C abgekühlt und 8-Nonenylmagnesiumbromid [hergestellt aus 9-Bromo-non-1-en (563 mg, 2.74 mmol) und Mg Späne (72 mg, 3 mmol) in THF (7 ml)] zugegeben. Reaktionskontrolle mittels DC nach 5 min zeigt quantitativen Umsatz. Aufarbeitung analog AV 4 und säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (1. Hexan, 2. Hexan/Ethylacetat 5:1) liefert **103** (378 mg, 81 %).

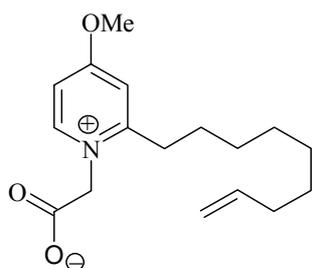


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.29 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 5.7, 2.5 Hz, 1H), 5.80 (m, 1H), 4.99 (ddd, *J* = 17.1, 3.8, 1.6 Hz, 1H), 4.92 (ddt, *J* = 10.2, 1.2, 1.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.70 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.30-1.40 (m, 8H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.0, 164.4, 150.4, 139.4, 113.9, 108.4, 107.1, 55.1, 38.5, 33.9, 29.8, 29.4, 29.2; IR (Film): 3075, 2926, 2854, 1595, 1568, 1484, 1464, 1307, 1283, 1193, 1161, 1040, 993, 910 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (relative Intensität): 233 (10 [M⁺]), 192 (8), 178 (4), 164

(5), 150 (21), 136 (36), 123 (100); C₁₅H₂₃NO ber. C 77.21, H 9.93, N 6.00, gef. C 77.08, H 9.96, N 6.11.

Montipyridin (104)

4-Methoxy-2-nonyl-8-enylpyridin **103** (73 mg, 0.31 mmol) werden in Bromessigsäure-*t*-butylester (0.5 ml, 3.4 mmol) aufgenommen und das Gemisch 14 h bei 40 °C gerührt. Anschließend wird das überschüssige Reagenz abkondensiert, der Rückstand in Dichlormethan (0.8 ml) aufgenommen, Trifluoressigsäure (470 mg, 4.22 mmol) und Triethylsilan (100 mg, 0.85 mmol) zugegeben, und die Lösung 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen der Reaktionslösung zur Trockene wird mit Wasser (3 x 2 ml) extrahiert, bis die wässrige Lösung neutral ist. Nach Entfernung des Lösungsmittels erhält man Montipyridin **104** als weißen Feststoff (67 mg, 74 %).



¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 8.58 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 7.5, 3.0 Hz, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.02 (ddd, *J* = 17.1, 3.7, 1.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.96 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.09 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.80 (qu, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.35-1.55 (m, 8H); ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 172.8, 170.9, 161.6, 149.4, 140.4, 115.1, 114.1, 112.5, 60.4, 58.6, 35.1, 34.0, 30.6, 30.4, 30.3, 29.2; IR (Film): 3423, 2928, 2855, 2527, 1642, 1570, 1521, 1375 cm⁻¹; MS (ESI): *m/z* : 605.5 (2 [M⁺+Na]), 583 (2 [M⁺+H]), 314 ([M⁺+Na]), 292 ([M⁺+H]).

7.5.9 4-*n*-Nonylbenzoesäure

n-Nonylmagnesiumbromid

Magnesiumspäne (2.95 g, 123 mmol) werden in einen 250 ml Dreihals-Rundkolben eingewogen und die gesamte Apparatur am Hochvakuum (1.10⁻³ mbar) mit einem Bunsenbrenner unter Rühren der Mg-Späne ausgeheizt. Nach Abkühlen auf RT wird die Apparatur mit Argon belüftet, die Mg-Späne werden in THF (20 ml) suspendiert und mit 1,2-Dibromethan (0.3 ml) aktiviert. Anschließend wird über einen Zeitraum von 45 min eine Lösung von 1-Bromnonan (20.52 g, 99 mmol) in THF (100 ml) zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird 20 min auf Rückfluß erhitzt und danach die Grignardlösung auf Raumtemperatur abgekühlt.

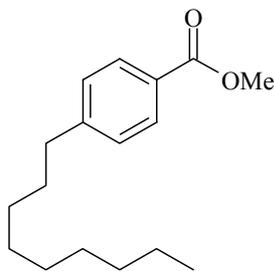
4-*n*-Nonylbenzoesäuremethylester (105)

In einen ausgeheizten und argonierten Dreihalsrundkolben (2000 ml) werden 4-Chlorbenzoesäuremethylester **17c** (13.0 g, 76 mmol) und Fe(acac)₃ (1.35 g, 3.80 mmol) eingewogen. Nach Lösen in THF (450 ml) und NMP (25 ml) wird auf 0°C abgekühlt bevor innerhalb einer Minute mittels Kanüle das gesamte *n*-Nonylmagnesiumbromid zugegeben und danach das Eisbad entfernt wird. DC-Kontrolle nach 7 min zeigt quantitativen Umsatz. Unter Eiskühlung wird die Reaktion vorsichtig mit einer HCl-Lösung (200 ml, 1 M) beendet. Nach quantitativer Überführung des gesamten Reaktionsgemisches in einen 2 l Scheidetrichter wird weitere HCl-Lösung (200 ml, 1M) Lösung zugegeben und zweimal mit Diethylether (200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO₃ Lösung (300 ml) ausgeschüttelt und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abrotieren des Lösungsmittels erhält man ein orangerotes Rohprodukt, welches am Hochvakuum (1.10⁻⁴ mbar) destilliert wird.

Vorlauf: Badtemperatur: 80°C Kopftemperatur: 40 - 42°C

Produkt: Badtemperatur: 140°C Kopftemperatur: 103 - 105°C

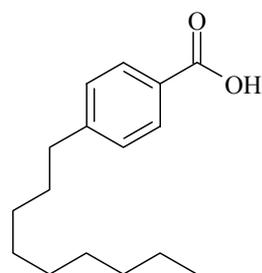
Man erhält **105** als farblose Flüssigkeit (17.95 g) mit einer GC-Reinheit von 95 %. Dies entspricht einer isolierten Ausbeute von 85 %.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.20-1.36 (m, 12H), 0.86 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 167.2, 148.5, 129.6, 128.4, 127.6, 51.9, 36.0, 31.9, 31.1, 29.7, 29.4, 29.3, 29.2, 22.7, 14.1; IR (Film): 3032, 2953, 2926, 2855, 1725, 1611, 1465, 1435, 1278, 1178, 1109, 1021, 854 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (relative Intensität): 262 (63 [M⁺]), 231 (24), 163 (13), 150 (100), 121 (8), 105 (9), 91 (41), 57 (8), 43 (13).

4-*n*-Nonylbenzoesäure (106)

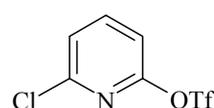
4-*n*-Nonylbenzoesäuremethylester (10.07 g, 38.37 mmol) werden in MeOH (100 ml) gelöst, NaOH (96 ml, 1 M) zugegeben und die Lösung anschließend auf 80°C erwärmt. Nach 18 h zeigt DC-Kontrolle quantitativen Umsatz. Die Reaktionslösung wird in einen 2 l Scheidetrichter überführt, es werden HCl (200 ml, 1 M), Ethylacetat (300 ml) zugegeben und ausgeschüttelt. Nach weiterer Extraktion der wässrigen Phase mit Ethylacetat (3 x 200 ml) werden die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält **106** als weißen, kristallinen Feststoff. Nach Umkristallisation aus Hexan (70 ml) erhält man die analytisch reine 4-Nonylbenzoesäure **106** (8.92 g, 95 %) als weiße Nadeln.



Smp. 92.5-94.3 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.20-1.38 (m, 12H), 0.86 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 171.9, 149.6, 130.3, 128.6, 126.7, 36.1, 31.8, 31.1, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 22.7, 14.1; MS (EI): *m/z* (relative Intensität): 248 (56 [M⁺]), 177 (7), 149 (9), 136 (100), 107 (9), 92 (38), 57 (14); IR (Film): 3072, 2924, 2852, 2669, 2554, 1683, 1609, 1574, 1469, 1424, 1321, 1290, 945, 859, 758 cm⁻¹; C₁₆H₂₄O₂ ber. C 77.38, H 9.74, gef. C 77.59, H 9.96.

7.5.10 Mehrfachsubstitutions- und konsekutive Kreuzkupplungsreaktionen**Trifluormethansulfonsäure-6-chlorpyridin-2-yl-ester (107a)**

2-Chlor-6-hydroxypyridin (1.00 g, 7.72 mmol) wird in Dichlormethan (50 ml) gelöst, Pyridin (3 ml) zugegeben und das Gemisch auf -20°C abgekühlt. Nach Zugabe von Trifluormethansulfonsäureanhydrid (1.6 ml, 9.26 mmol) wird die Reaktion nach 20 min mit gesättigter NaCl Lösung abgebrochen. Extraktive Aufarbeitung mit Ether (3 x 40 ml) und gesättigter NaHCO₃ Lösung (1 x 30 ml), Trocknung der organischen Phasen über Na₂SO₄ und chromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel gibt **107a** (1.93 g, 95 %) als farblose Flüssigkeit.

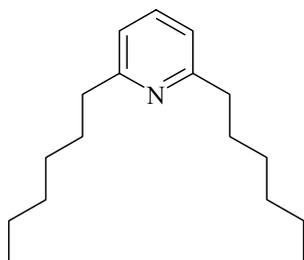


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.92 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 154.4, 149.9, 143.1, 125.2, 123.5, 120.3, 117.2, 113.9; IR (Film): 3097, 1591, 1566, 1426, 1218,

1137, 916, 817 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (relative Intensität): 263 (13), 261 (34 [M^+]), 197 (8), 169 (66), 162 (93), 112 (15), 100 (19), 93 (31), 69 (83), 39 (100); $\text{C}_6\text{H}_3\text{ClF}_3\text{NO}_3\text{S}$ ber. C 27.55, H 1.16, Cl 13.55, F 21.79, N 5.35, O 18.35, S 12.26, gef. C 27.65, H 1.14, N 5.41.

2,6-Dihexylpyridin (109)

Trifluormethansulfonsäure-6-chlorpyridin-2-yl-ester **107a** (435 mg, 1.66 mmol) und $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (30 mg, 0.08 mmol) werden in THF (7 ml) und NMP (0.5 ml) gelöst. Nach Abkühlen der Lösung auf 0°C wird langsam *n*-Hexylmagnesiumbromid (3.3 ml, 2 M in Diethylether, 6.6 mmol) zugetropft. Reaktionskontrolle mittels GC-MS-Kopplung zeigt quantitativen Umsatz nach 5 min. Die Reaktionslösung wird mit Diethylether (20 ml) verdünnt, gesättigte NaCl Lösung (20 ml) zugegeben und mit Diethylether (3 x 15 ml) extrahiert. Nach Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 und Entfernung des Lösungsmittels wird nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 15:1) des Rückstandes Verbindung **109** als leicht gelbliche Flüssigkeit (301 mg, 73 %) erhalten.

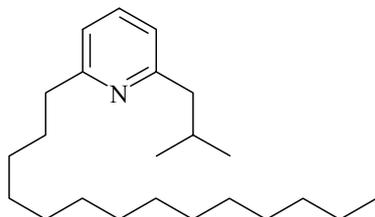


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 7.8 Hz, 4H), 1.68 (m, 4H), 1.32 (m, 12H), 0.88 (t, J = 6.5 Hz, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 161.9, 136.2, 119.5, 38.5, 31.8, 30.0, 29.1, 22.7, 13.9; IR (Film): 3060, 2955, 2926, 2871, 2856, 1590, 1577, 1456, 1378, 750 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (relative Intensität): 247 (5 [M^+]), 218 (7), 204 (22), 190 (23), 177 (100), 134 (12), 120 (44), 107 (15); HR-MS (EI) ($\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}$) ber. 247.2299, gef. 247.2297.

2-Isobutyl-6-tetradecylpyridin (110)

6-Chlor-2-(trifluormethansulfonyloxy)-pyridin **107a** (508 mg, 1.94 mmol) und $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (34 mg, 0.096 mmol) werden in THF (8 ml) / NMP (2.3 ml) gelöst und die Lösung auf 0°C abgekühlt. Danach wird tropfenweise Isobutylmagnesiumbromid (1.1 ml, 2 M in Diethylether, 2.2 mmol) zugegeben. Nach 3 min erfolgt die Zugabe von Tetradecylmagnesiumchlorid (2.3 ml, 1 M in THF, 2.3 mmol). Da Reaktionskontrolle mittels GC-MS nach 5 min zwar kein Ausgangsmaterial aber 2-Chlor-6-isobutylpyridin (13 %) zeigt, werden weiteres $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (20 mg, 0.057 mmol) und Tetradecylmagnesiumchlorid (0.5 ml, 1 M in THF, 0.5 mmol) zugeben. Reaktionskontrolle nach weiteren 5 min zeigt quantitativen

msatz zu **110**. Aufarbeitung nach AV 4 und säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (1. Hexan, 2. Hexan/ Ethylacetat 20:1) liefert **110** als farblose Flüssigkeit (449 mg, 71 %).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.47 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.71 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.58 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.07 (tsept., J = 6.8 Hz, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.20-1.35 (m, 22H), 0.87-0.92 (m, 9H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 161.9, 160.9, 136.0, 120.4,

119.6, 47.6, 38.5, 32.0, 30.1, 29.80, 29.78, 29.75, 29.71, 29.6, 29.48, 29.47, 29.2, 22.8, 22.3, 13.9; IR (Film): 3060, 2954, 2924, 2853, 1589, 1577, 1455, 1383, 1367, 753 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (relative Intensität): 331 (11 [M^+]), 316 (9), 289 (31), 260 (4), 246 (6), 232 (5), 218 (6), 190 (4), 176 (11), 162 (16), 149 (100), 133 (5), 120 (24), 107 (23), 43 (7); HR-MS (EI) ($\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{N}$) ber. 331.3239, gef. 331.3235; $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{N}$ ber. C 83.31, H 12.46, N 4.22, gef. C 83.39, H 12.36, N 4.08.

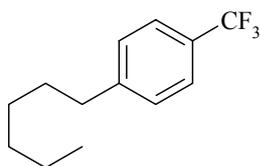
7.5.11 Mechanistische Diskussion

Konsequente Reduktion von Eisen(III)chlorid

Zu einer Suspension von Kaliumsand (180 mg, 4.6 mmol) in THF (20 ml) wird vorsichtig FeCl_3 (226 mg, 1.39 mmol) zugegeben und das Gemisch 1 h auf Rückfluß erhitzt. Die erhaltene schwarze Suspension wird auf RT abgekühlt, *n*-Tetradecylmagnesiumchlorid (6.2 ml, 1 M in THF, 6.2 mmol) zugegeben, und weitere 18 h auf Rückfluß gebracht. Danach kühlt man erneut auf RT ab und lässt den Feststoff sedimentieren (24 h). Dieser Lösung wird ein Aliquot von 5 ml entnommen und zu einer Lösung von 4-Chlorbenzoesäuremethylester (300 mg, 1.76 mmol) in NMP (2 ml) und *n*-Tetradecylmagnesiumchlorid (2.4 ml, 1M in THF, 2.4 mmol) zugegeben. Dabei erwärmt sich das Reaktionsgemisch leicht. Die gaschromatographische Untersuchung der Reaktionslösung nach 30 min zeigt ca 70 % Umsatz zum gewünschten Kreuzkupplungsprodukt **18**.

Umsetzung mit (TMEDA·Li)₂Fe(C₂H₄)₄ (125) zu 1-Hexyl-4-trifluormethylbenzol (127)

(TMEDA·Li)₂Fe(C₂H₄)₄ **125** (75 mg, 0.23 mmol) werden in THF (7 ml) gelöst und die Lösung auf 0°C abgekühlt. Danach erfolgt die Zugabe von 4-Chlorbenzotrifluorid **40a** (408 mg, 2.3 mmol), NMP (1 ml) und *n*-Hexylmagnesiumbromid (1.36 ml, 2 M in Diethylether, 2.7 mmol). Reaktionskontrolle mittels GC-MS nach 15 min zeigt quantitativen Umsatz. Aufarbeitung analog AV 3 und säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel (Pentan) liefert **127** (450 mg, 85 %) als farblose Flüssigkeit.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.65 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.27-1.37 (m, 6H), 0.89 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 147.1, 128.7, 128.5, 128.2, 125.2, 123.1, 120.4, 35.8, 31.6, 31.2, 28.9, 22.7, 14.0; IR (Film): 3044, 3020, 2958, 2859, 1619, 1467, 1418, 1327, 1126, 1164, 1068, 1019 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (relative Intensität): 230 (34 [M⁺]), 211 (7), 201 (6), 187 (3), 173 (4), 160 (100), 159 (39), 109 (8), 91 (14), 71 (11), 43 (32); HR-MS (EI) (C₁₃H₁₇F₃) ber. 230.1282, gef. 230.1285.

Umsetzung mit (DME·Li)₂Fe(COD)₂ (124) zu 1-Hexyl-4-trifluormethylbenzol (127)

(DME·Li)₂Fe(COD)₂ **124** (105 mg, 0.22 mmol) wird in THF (7 ml) gelöst und die Lösung auf 0°C abgekühlt. Danach erfolgt die Zugabe von 4-Chlorbenzotrifluorid **40a** (503 mg, 2.78 mmol), NMP (1 ml) und *n*-Hexylmagnesiumbromid (1.9 ml, 2 M in Diethylether, 3.8 mmol). Reaktionskontrolle mittels GC-MS nach 15 min zeigt quantitativen Umsatz. Aufarbeitung analog AV 3 und säulenchromatographischen Reinigung mit Pentan liefert Verbindung **127** (393 mg, 76 %) als farblose Flüssigkeit. Für die spektroskopischen Daten siehe oben.

Umsetzung mit Cp(TMEDA·Li)₂Fe(C₂H₄)₂ (126) zu 1-Hexyl-4-trifluormethylbenzol (127)

Cp(TMEDA·Li)₂Fe(C₂H₄)₂ **126** (106 mg, 0.32 mmol) wird in THF (7 ml) gelöst und die Lösung auf 0°C abgekühlt. Danach erfolgt die Zugabe von 4-Chlorbenzotrifluorid **40a** (576 mg, 3.19 mmol), NMP (1.5 ml) und *n*-Hexylmagnesiumbromid (1.9 ml, 2 M in Diethylether, 3.8 mmol). Reaktionskontrolle mittels GC-MS nach 15 min zeigt quantitativen Umsatz. Aufarbeitung analog AV 3 und säulenchromatographischen Reinigung (Pentan) an Kieselgel

liefert Verbindung **127** (495 mg, 67 %) als farblose Flüssigkeit. Für die spektroskopischen Daten siehe oben.

Stöchiometrische Umsetzung von (TMEDA·Li)₂Fe(C₂H₄)₄ und 4-Chlorbenzotrifluorid (40a) in THF-d₈

(TMEDA·Li)₂Fe(C₂H₄)₄ (118 mg, 0.36 mmol) wird in THF-d₈ (5 ml) aufgenommen, die Lösung auf 0°C abgekühlt und anschließend 4-Chlorbenzotrifluorid **40a** (43 µl, 0.32 mmol) zugegeben. Die nach 15 min entnommene GC-MS Probe zeigt im Wesentlichen das Reduktionsprodukt des Startmaterials **128** und das Homokupplungsprodukt **129** in einem Verhältnis ≈ 1:1. Dabei weist das Reduktionsprodukt **128** laut GC-MS einen Deuterierungsgrad von 7 % auf.

Stöchiometrische Umsetzung von (TMEDA·Li)₂Fe(C₂H₄)₄ und 4-Chlorbenzotrifluorid und Abbruch der Reaktion mit D₂O

(TMEDA·Li)₂Fe(C₂H₄)₄ (89 mg, 0.27 mmol) wird in THF (10 ml) aufgenommen, die Lösung auf 0°C abgekühlt und anschließend 4-Chlorbenzotrifluorid **40a** (33 µl, 0.25 mmol) zugegeben. Nach 30 s wird die Reaktion mit D₂O gequencht und eine GC-MS-Probe entnommen. Dabei ist nur das Reduktionsprodukt **128** zu sehen, welches laut GC-MS einen Deuterierungsgrad von 83 % aufweist.

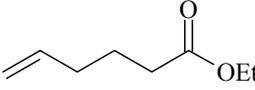
Stöchiometrische Umsetzung von (TMEDA·Li)₂Fe(C₂H₄)₄ und 4-Chlorbenzotrifluorid bei -45°C und Abbruch der Reaktion mit D₂O

(TMEDA·Li)₂Fe(C₂H₄)₄ (199 mg, 0.60 mmol) wird in THF (10 ml) aufgenommen, die Lösung auf -70°C abgekühlt und anschließend 4-Chlorbenzotrifluorid **40a** (80 µl, 0.60 mmol) zugegeben. Danach wird auf -45°C erwärmt und 30 min gerührt. In weitere Folge wird ein Aliquot der Reaktionslösung entnommen, mit D₂O gequencht und mit Ether extrahiert. Die Untersuchung der Probe mittels GC-MS zeigt das vollständig deuterierte (100 % Deuterierung) Reduktionsprodukt **128**.

7.6 Synthese von (±)-Isooncinotin (132)

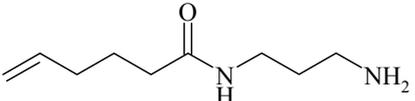
5-Hexensäureethylester (141)

5-Hexensäure **140** (1.80 g, 15.8 mmol) wird in Ethanol (50 ml) aufgenommen, H₂SO₄ (0.1 ml, konzentriert) zugegeben und die Lösung 1.5 h auf Rückfluß gehalten. Nach Abkühlung auf RT wird vorsichtig mit gesättigter NaHCO₃ Lösung (50 ml) und mit Diethylether (2 x 100 ml) extrahiert. Nach Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel abdestilliert und man erhält **141** als farblose, blumig riechende Flüssigkeit (1.98 g, 88 %).

 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.76 (m, 1H), 4.92-5.07 (m, 2H), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.71 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.6, 137.7, 115.3, 60.4, 33.6, 33.0, 24.1, 14.2; IR (Film): 3079, 2980, 2938, 2873, 1736, 1642, 1445, 1374, 1311, 1245, 1178, 1112, 1033, 994, 914 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (relative Intensität): 142 (8 [M⁺]), 114 (6), 97 (43), 88 (61), 68 (93), 60 (91), 55 (68), 41 (100), 29 (80).

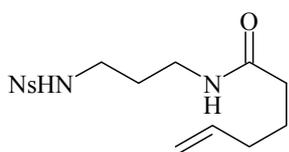
Hexensäure-(3-aminopropyl)-amid (142)

5-Hexensäureethylester **141** (900 mg, 6.33 mmol) werden in 1,3-Diaminopropan (25 ml) aufgenommen und das Gemisch 72 h auf 60°C erwärmt. Anschließend wird das überschüssige 1,3-Diaminopropan am Vakuum (50 mbar) abdestilliert und der Rückstand über Nacht am Hochvakuum (1.10⁻³ mbar) getrocknet. Man erhält Verbindung **142** als gelbe Flüssigkeit (1.02 g, 95 %).

 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.38 (bs, 1H), 5.79 (m, 1H), 4.99 (m, 2H), 3.36 (dd, *J* = 12.4, 6.3 Hz, 2H), 2.80 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.05-2.21 (m, 4H), 1.58-1.79 (m, 6H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.9, 137.9, 115.2, 40.1, 37.8, 35.9, 33.1, 32.3, 24.8; IR (Film): 3288, 3079, 2936, 2870, 1641, 1559, 1488, 1438, 1376, 1322, 1261, 994, 914 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (relative Intensität): 170 (2 [M⁺]), 153 (4), 141 (14), 127 (11), 116 (18), 98 (32), 87 (47), 72 (22), 57 (44), 44 (100), 41 (41), 30 (72); HR-MS (EI) (C₉H₁₈N₂O) ber. 170.1419, gef. 170.1418.

Hex-5-ensäure-[3-(2-nitrobenzolsulfonylamino)propyl]amid (143)

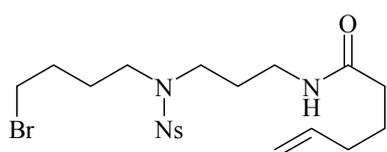
Zu einer Lösung von Hexensäure-(3-aminopropyl)amid **142** (1.09 g, 6.41 mmol) in Dichlormethan (40 ml) werden Pyridin (2 ml) und 2-Nitrobenzolsulfonylchlorid (1.42 g, 6.41 mmol) zugegeben und das Gemisch 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Lösung mit Dichlormethan verdünnt (1:1), extraktiv mit HCl (1 x 10 ml, 2 M) und gesättigter NaHCO₃ Lösung (2 x 20 ml) aufgearbeitet, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Chloroform/Methanol 10:1) liefert **143** als gelben, hochviskosen Sirup (2.01 g, 87 %).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.07 (m, 1H), 7.69-7.83 (m, 3H), 6.20 (bs, 1H), 5.77 (m, 2H), 4.92-5.03 (m, 2H), 3.28 (dd, *J* = 12.6, 6.4 Hz, 2H), 3.09 (q, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.0-2.09 (m, 2H), 1.60-1.72 (m, 4H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.7, 138.2, 134.0, 133.6, 132.8, 130.6, 125.2, 114.9, 40.7, 36.1, 35.9, 35.8, 33.2, 30.3, 24.9; IR (Film): 3608, 3393, 3303, 3094, 2936, 2871, 1642, 1541, 1440, 1365, 1340, 1164, 1126, 1091, 995, 915, 783, 741 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (relative Intensität): 355 (2 [M⁺]), 338 (2), 260 (5), 186 (18), 169 (21), 115 (12), 87 (12), 69 (17), 56 (100), 44 (27); HR-MS (EI) (C₁₅H₂₁N₃O₅S) ber. 356.1283, gef. 356.1280; C₁₅H₂₁N₃O₅S ber. C 50.69, H 5.96, N 11.82, O 22.51, S 9.02, gef. C 50.57, H 5.98, N 11.75.

Hex-5-ensäure{3-[4-bromobutyl)-(2-nitrobenzolsulfonyl)-amino]-propyl}-amid (144)

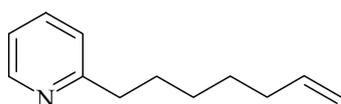
K₂CO₃ (744 mg, 5.38 mmol) und 1,4-Dibrombutan (740 mg, 3.42 mmol) werden in DMF (3 ml) suspendiert. Anschließend wird eine Lösung von Verbindung **143** (199 mg, 0.56 mmol) in DMF (5 ml) zugetropft und auf 60°C erwärmt. Nach 30 min wird das DMF vollständig abkondensiert, der Rückstand in Dichlormethan (20 ml) aufgenommen und mit gesättigter NaCl Lösung (10 ml) extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase über Na₂SO₄, Entfernung des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (1. Chloroform, 2. Chloroform/MeOH 15:1) erhält man Verbindung **144** als braungelben, hochviskosen Sirup (235 mg, 85 %).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.94$ (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 5.91 (bs, 1H), 5.81 (m, 1H), 5.02 (ddd, $J = 17.4, 3.5, 1.6$ Hz, 1H), 4.98 (dq, $J = 10.2, 1.1$ Hz, 1H), 3.21-3.43 (m, 8H), 2.03-2.19 (m, 4H), 1.65-1.86 (m, 8H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.4, 148.9, 138.9, 134.6, 133.7, 132.7, 130.9, 124.9, 115.6, 47.8, 46.1, 36.8, 36.6, 33.93, 33.89, 30.3, 29.0, 27.6, 25.5$; IR (Film): 3415, 3300, 3077, 2936, 2872, 1648, 1545, 1460, 1439, 1373, 1347, 1162, 1125, 994, 916, 777, 774 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (relative Intensität): 170 (2 [M^+]), 153 (4), 141 (14), 127 (11), 116 (18), 98 (32), 87 (47), 72 (22), 57 (44), 44 (100), 41 (41), 30 (72); HR-MS (EI) ($\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{Br N}_3\text{O}_5\text{S}$) ber. 490.1015, gef. 490.1011; $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{BrN}_3\text{O}_5\text{S}$ ber. C 46.53, H 5.75, Br 16.29, N 8.57, O 16.31, S 6.54, gef. C 46.62, H 5.68, N 8.51.

2-Hept-6-enylpyridin (135)

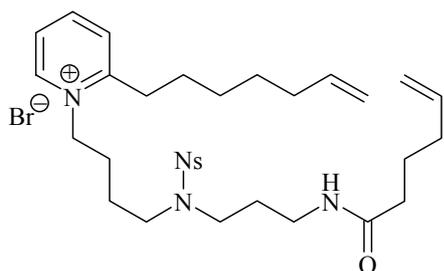
Zu einer Lösung aus 2-Chlorpyridin **37** (470 mg, 4.14 mmol) und $\text{Fe}(\text{salen})\text{Cl}$ **38** (185 mg, 0.29 mmol) in THF (10 ml) / NMP (2 ml) wird 6-Heptenylmagnesiumbromid (7.2 ml, ca. 0.8 M in THF) zugegeben. Nach 10 min wird die Reaktion mit gesättigter NaCl (5 ml) beendet, mit Diethylether (4 x 10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (1. Hexan/Ethylacetat 30:1, 2. Hexan/Ethylacetat 10:1) an Kieselgel liefert Verbindung **135** als farblose Flüssigkeit (653 mg, 90 %).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.50$ (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.56 (dt, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.06-7.12 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 4.88-4.99 (m, 2H), 2.76 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.32-1.44 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 162.4, 149.1, 139.0, 136.3, 122.7, 120.9, 114.2, 38.3, 33.7, 29.7, 28.8, 28.7$; IR (Film): 3076, 3007, 2975, 2928, 2856, 1640, 1590, 1569, 1474, 1434, 1148, 1051, 993, 910, 727 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (relative Intensität): 174 (2 [M^+]), 160 (2), 146 (3), 120 (17), 106 (25), 93 (100), 78 (6); $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}$ ber. C 82.23, H 9.78, N 7.99, gef. C 82.29, H 9.71, N 8.06.

Pyridiniumderivat (145)

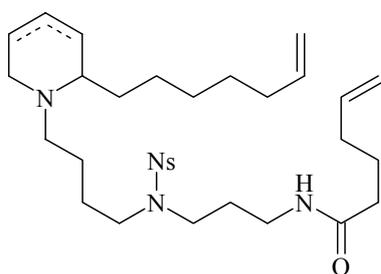
2-Hept-6-enylpyridin **135** (280 mg, 1.60 mmol) und **144** (768 mg, 1.56 mmol) werden in DMF (1 ml) aufgenommen und das Gemisch über Nacht auf 110°C erhitzt. Anschließend wird das DMF am Hochvakuum abkondensiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (1. Chloroform, 2. Chloroform/Methanol 15:1) wird Verbindung **145** als bräunliches Öl (765 mg, 74 %) erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.96$ (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.49 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.94 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.75-7.85 (m, 3H), 5.84 (m, 2H), 4.92-5.07 (m, 4H), 4.70 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.37-3.50 (m, 4H), 3.19 (t, $J = 7.7$ Hz, 4H), 2.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.97-2.15 (m, 8H), 1.67-1.89 (m, 8H), 1.53-1.59 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 180.4, 164.6, 154.0, 151.1, 151.0, 144.2, 143.5, 139.9, 138.0, 137.8, 135.8, 134.7, 131.4, 129.9, 120.0, 119.6, 83.9, 62.71, 51.7, 42.2, 41.0, 39.0, 38.7, 37.8, 34.1, 34.0, 33.98, 33.86, 33.4, 30.8, 30.7$, MS (ESI): m/z (relative Intensität): [586]; $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{Br N}_4\text{O}_5\text{S}$ ber. C 55.93, H 6.81, Br 12.00, N 8.42, O 12.02, S 4.82, gef. C 56.08, H 6.95, N 8.56.

Reduktion zu (146)

Zu einer Lösung von Pyridiniumsalz **145** (374 mg, 0.56 mmol) in Methanol (9 ml) wird bei 0°C Natriumborhydrid (42 mg, 1.11 mmol) zugegeben. Nach 1 h wird die Reaktion vorsichtig mit gesättigter NaCl Lösung (5 ml) beendet, mit Dichlormethan (2 x 15 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (1. Chloroform, 2. Chloroform/Methanol 10:1) wird das Isomerengemisch von Verbindung **146** als gelber Sirup (287 mg, 87 %) erhalten.

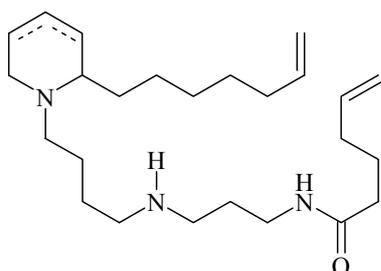


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.85$ -7.90 (m, 1H), 7.51-7.64 (m, 3H), 6.19 (m, 1H), 5.45-5.79 (m, 4H), 4.82-4.97 (m, 4H), 3.17-3.31 (m, 6H), 2.80-2.20 (m, 5H), 2.10-2.15 (m, 3H), 1.96-2.03 (m, 4H), 1.60-1.74 (m, 4H), 1.28-1.54 (m, 13H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.9, 147.9, 138.9$,

138.8, 137.7, 133.4, 131.6, 130.1, 129.6, 124.7, 124.3, 124.1, 123.9, 114.9, 114.0, 58.8, 55.9, 52.8, 51.5, 48.2, 47.6, 47.5, 45.9, 44.9, 35.8, 35.7, 33.5, 33.4, 32.9, 32.7, 29.2, 28.7, 27.88, 27.82, 26.4, 25.9, 25.3, 24.6, 24.2, 24.0, 23.6; IR (Film): 3415, 3299, 3075, 2930, 2857, 1642, 1545, 1460, 1439, 1373, 1348, 1163, 996, 912 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (relative Intensität): 588 (7 $[\text{M}^+]$), 571 (3), 491 (100), 461 (10), 402 (9), 223 (6), 192 (11), 154 (14), 84 (14); HR-MS (EI): ($\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$) ber. 588.3345, gef. 588.3347; $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ ber. C 63.24, H 8.22, N 9.52, O 13.59, S 5.45, gef. C 63.18, H 8.16, N 9.39.

Entschützung von (146) zu (147)

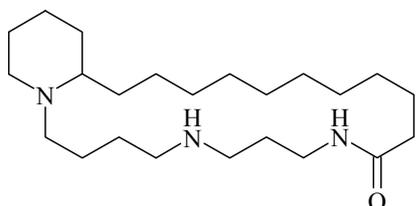
Verbindung **146** (120 mg, 0.20 mmol) wird in DMF (3 ml) gelöst, es werden Thioglycolsäure (30 μl , 0.41 mol) und Lithiumhydroxid (48 mg, 2.0 mmol) zugegeben und das Gemisch 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit H_2O verdünnt (1:1), mit Ethylacetat (3 x 10 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaHCO_3 Lösung (2 x 10 ml), H_2O (1 x 10 ml) und gesättigter NaCl Lösung ausgeschüttelt. Trocknung der organischen Phase über Na_2SO_4 , Entfernung des Lösungsmittels und säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (1. Chloroform, 2. Chloroform/Methanol/ NH_3 1:1:1) liefert das Isomerengemisch von Verbindung **147** als gelben Sirup (73 mg, 89 %).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.88 (bs, 1H), 5.50-5.82 (m, 4H), 4.82-5.01 (m, 4H), 3.27 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.17-3.31 (m, 6H), 3.00 (m, 1H), 2.80-2.20 (m, 5H), 2.10-2.15 (m, 3H), 1.96-2.03 (m, 4H), 1.60-1.74 (m, 4H), 1.28-1.54 (m, 11H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 172.7, 138.97, 137.92, 129.9, 124.9, 124.8, 124.2, 115.0, 114.2, 58.9, 55.6, 53.6, 52.3, 50.3, 49.7, 49.5, 48.4, 47.8, 47.7, 46.1, 38.4, 38.3, 35.9, 33.7, 33.2, 32.8, 29.4, 29.3, 28.8, 28.4, 28.3, 28.2, 27.8, 27.75, 27.72, 26.6, 25.6, 25.2, 24.8, 23.9; IR (Film): 3289, 3075, 2929, 2856, 1642, 1551, 1459, 1439, 993, 909 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (relative Intensität): 403 (12 $[\text{M}^+]$), 306 (50), 277 (6), 249 (5), 225 (75), 194 (75), 183 (62), 154 (100), 136 (25), 112 (26), 84 (41), 70 (19), 44 (23); HR-MS (EI) ($\text{C}_{25}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}$): ber. 403.3562, gef. 403.3563; $\text{C}_{25}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}$ ber. C 74.39, H 11.24, N 10.41, O 3.96 gef. C 74.28, H 11.18, N 10.46.

Isoocinotin 132

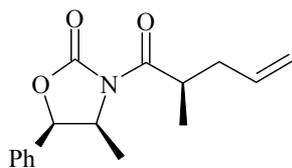
Verbindung **147** (30 mg, 0.075 mmol) wird in Dichlormethan (2 ml) gelöst, eine Lösung von HCl (1 ml, 1 M in Ether) zugegeben und die Lösung 5 min gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels und Trocknung am Hochvakuum wird das Substrat in Dichlormethan (2 ml) aufgenommen und gemeinsam über einen Zeitraum von 2 h mit einer Lösung von Katalysator **143** (3 mg in 2 ml) zu einer siedenden Lösung von Katalysator **143** (4 mg) in DCM (40 ml) zudosiert. Nach einer Reaktionszeit von 14 h wird die Lösung in einen Stahlautoklaven überführt und über Nacht bei 70°C und 50 bar H₂ gerührt. Aufarbeitung mit gesättigter NaHCO₃ Lösung gefolgt von säulenchromatographischer Reinigung (1. Chloroform, 2. Chloroform/MeOH/NH₃ 1:1:1) liefert Isoocinotin **132** als hochviskoses gelbliches Öl (20 mg, 69 %).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 (bs, 1H, -CH₂NHCH₂-), 3.34 (m, 4H, -NHCH₂CH₂CH₂-NH-); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 173.7, 60.4, 52.4, 51.6, 49.2, 47.6, 38.3, 36.7, 30.1, 29.4, 29.2, 28.7, 28.34, 28.30, 28.16, 28.13, 27.6, 27.4, 25.5, 24.5, 24.2, 23.19, 23.14; IR (Film): 3275, 2929, 2855, 1645, 1550, 1461, 1443, 1370 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (relative Intensität): 379 (29 [M⁺]), 336 (12), 324 (13), 310 (10), 281 (15), 255 (100), 227 (14), 183 (11), 138 (16), 125 (52), 98 (88), 84 (59), 70 (16), 44 (21); HR-MS (EI) (C₂₃H₄₅N₃O) ber. 379.3558, gef. 379.3562. Beim ¹H-Spektrum ist aufgrund der Linienbreite nur die Angabe von zwei charakteristischen Signalen möglich.

7.7 Synthese von (R)-(+)-Muscopyridin (147)**4-Methyl-3-(2-methylpent-4-enoyl)-5-phenyloxazolidin-2-on (156)**

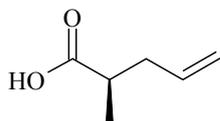
NaHMDS (14.5 ml, 1 M in THF, 14.5 mmol) wird in THF (40 ml) aufgenommen und auf -78°C abgekühlt. Anschließend wird über einen Zeitraum von 30 min mittels einer Spritzenpumpe eine Lösung von **155** (3.08 g, 13.2 mmol) in THF (20 ml) zudosiert und die entstehende Lösung für weitere 30 min gerührt. Nach Zugabe von Allylbromid (5 ml, 58 mmol) wird unter Rühren auf -20°C erwärmt. Nach 3 h wird die Reaktion mit gesättigter NH₄Cl-Lösung beendet, mit Ether (3 x 200 ml) extrahiert, die organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und einrotiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstandes fällt **156** als weißer kristalliner Feststoff (2.57 g, 71 %) an.



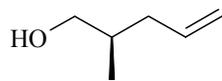
$[\alpha]_D^{20}$: - 46.2 (2.30, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.30-7.50 (m, 5H), 5.83 (m, 1H), 5.68 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.02-5.12 (m, 2H), 4.79 (dt, J = 14.0, 6.6 Hz, 1H), 3.87 (qu., J = 6.8 Hz, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 176.1, 152.8, 135.6, 133.8, 128.8, 128.7, 125.8, 116.7, 78.9, 54.8, 37.9, 37.2, 16.3, 14.5; IR (Film): 3086, 3067, 3045, 2928, 2877, 1780, 1767, 1701, 1639, 1458, 1369, 1348, 1238, 1197, 986, 919 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (relative Intensität): 273 (58 [M^+]), 258 (9), 230 (9), 214 (4), 178 (22), 156 (44), 134 (44), 118 (100), 117 (28), 107 (34), 96 (34), 81 (10), 69 (87), 41 (59); HR-MS (EI) ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$) ber. 273.1364, gef. 273.1363. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den veröffentlichten Daten des Enantiomers überein.¹⁷²

(S)-2-Methylpent-4-ensäure (157)

4-Methyl-3-(2-methylpent-4-enoyl)-5-phenyloxazolidin-2-on **156** (2.05 g, 7.5 mmol) wird in THF (20 ml) / H_2O (7 ml) gelöst, die Lösung auf 0°C abgekühlt, anschließend eine H_2O_2 -Lösung (30 %ig, 3.4 ml) und $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ [500 mg in H_2O (5 ml), 11.9 mmol] zugegeben, und das Gemisch 1 h gerührt. Danach erfolgt Zugabe einer Na_2SO_3 Lösung [5 g in H_2O (40 ml)] bei 0°C . Nach 30 min Rühren wird das organische Lösungsmittel entfernt und die wässrige Phase mit DCM (3 x 50 ml) extrahiert. Nach Ansäuern der wässrigen Phase mit HCl (50 ml, 1 M) bis auf pH = 1 wird mit Ether (3 x 50 ml) ausgeschüttelt, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels erhält man Verbindung **157** als farblose Flüssigkeit (810 mg, 95 %) mit 96 % ee (Bestimmung durch GC mit chiraler Säule: 25 m, 30 % 2,6-Dimethyl-3-pentyl- β -Cyclodextrin).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 10.90 (bs, 1H), 5.78 (m, 1H), 5.00-5.12 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.17 (d, J = 7.0 Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 182.6, 135.1, 117.2, 39.1, 37.4, 16.3; IR (Film): 3081, 2979, 2939, 2664, 1708, 1643, 1464, 1439, 1418, 1382, 1286, 1245, 1215, 993, 917 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (relative Intensität): 114 (7 [M^+]), 99 (16), 81 (4), 69 (99), 67 (12), 55 (16), 41 (100), 39 (35), 27 (15). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den veröffentlichten Daten des Enantiomers überein.¹⁷³

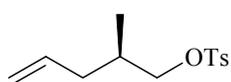
(S)-2-Methyl-pent-4-en-1-ol (158)

Zu einer Suspension von LiAlH_4 (308 mg, 8.1 mmol) in Et_2O (20 ml) wird bei 0°C langsam eine Lösung von (*S*)-2-Methylpent-4-ensäure **157** (770 mg, 6.75 mmol) in Diethylether (7 ml) zugetropft und anschließend auf RT erwärmt. Nach 1.5 h wird die Reaktion vorsichtig mit H_2O (2 ml) abgebrochen NaOH (5 ml, 2 M) zugegeben und auf RT erwärmt. Die weißtrübe Lösung wird abfiltriert und mit Et_2O (4 x 20 ml) nachgewaschen. Nach Trocknung über Na_2SO_4 und vorsichtigem Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man **158** als farblose Flüssigkeit (432 mg, 64 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.79$ (m, 1H), 4.93-5.09 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.09-2.22 (m, 1H), 1.87-1.96 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 136.9$, 116.0, 67.9, 37.8, 35.6, 16.4. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den publizierten überein.¹⁷³

Toluol-4-sulfonsäure-((S)-2-methylpent-4-enyl)ester (159)

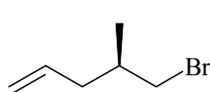
Toluolsulfonsäurechlorid (945 mg, 4.9 mmol) wird zu einer Lösung von (*S*)-2-Methyl-pent-4-en-1-ol **158** (380 mg, 3.8 mmol) in Dichlormethan (10 ml) und Pyridin (2 ml) zugegeben und das Gemisch über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird mit DCM (50 ml) verdünnt, mit HCl (2 x 20 ml) und mit gesättigter NaHCO_3 Lösung extrahiert, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 20:1) liefert das gewünschte Produkt **159** (809 mg, 84 %) als farblose Flüssigkeit.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.76$ (dt, $J = 8.4$, 1.8 Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.68 (m, 1H), 4.93-5.03 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.03-2.13 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 4H), 0.89 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 145.7$, 136.2, 133.9, 131.1, 130.6, 128.8, 128.5, 117.4, 75.3, 37.7, 33.5, 22.1, 16.6; IR (Film): 3077, 2974, 2928, 1641, 1599, 1495, 1464, 1361, 1189, 1177, 1097, 973, 940, 814 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (relative Intensität): 255 ($[\text{M}^+]$), 173, 155, 91, 84, 69, 65, 56, 43; HR-MS (EI) ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S} + \text{H}$) ber. 255.1054, gef. 255.1053.

(S)-2-Methylpent-4-enylbromid (160)

159 (530 mg, 2.1 mmol) wird in Aceton (25 ml) gelöst, LiBr (360 mg, 4.2 mmol) zugegeben und die Suspension für 2 h auf Rückfluß erhitzt. Danach wird das Aceton vorsichtig abdestilliert, der Rückstand in wenig Pentan aufgenommen, die Suspension direkt auf die Säule aufgegeben und mit Pentan eluiert. Man erhält das Bromid **160** (265 mg, 77 %) als farblose Flüssigkeit.



$[\alpha]_D^{20}$: -3.9 (1.80, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.73 (m, 1H), 5.01-5.09 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.01 (d, J = 3.3 Hz, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 135.7, 116.9, 40.6, 39.1, 35.1, 18.5; IR (Film): 3078, 2963, 2930, 2872, 1641, 1457, 1435, 1378, 1248, 1230, 994, 916, 653; MS (EI): m/z (relative Intensität): 162 (0.54 [M⁺]), 123 (14), 121 (13), 83 (19), 67 (18), 55 (27), 41 (100), 27 (10).

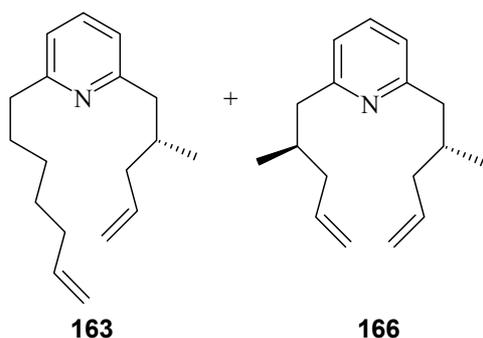
Toluol-4-sulfonsäure-((S)-2-methylpent-4-enyl)ester (159)

Zu einer Suspension von CuI (536 mg, 2.81 mmol) in THF (80 ml) bei 0°C wird innerhalb von 20 min Vinylmagnesiumbromid (85 ml, 1 M in THF, 85.0 mmol) zugegeben, wobei sich die Reaktionslösung schwarz verfärbt. Anschließend wird mittels einer Spritzenpumpe eine Lösung von (*S*)-(+)-3-Brom-2-methyl-1-propanol **161** (4.31 g, 28.1 mmol) in THF (50 ml) innerhalb von 2 h bei 0°C zudosiert und das Gemisch 5 h gerührt. Die Reaktion wird vorsichtig mit HCl (70 ml, 1 M) gequenchet, mit Diethylether (3 x 50 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bis auf einen Rückstand von ca. 8 ml abdestilliert.

Dieser Rückstand wird anschließend mit Dichlormethan (100 ml) verdünnt und 4-Toluolsulfonsäurechlorid (5.3 g, 27.7 mmol) und Pyridin (4 ml) zugegeben. Nach Rühren über Nacht wird mit Dichlormethan (50 ml) verdünnt und extraktiv mit HCl (2 x 50 ml, 1 M) und gesättigter NaHCO₃ Lösung (2 x 50 ml) aufgearbeitet. Nach Trocknung der vereinigten organischen Phase über Na₂SO₄, Entfernung des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 30:1) erhält man Verbindung **159** als farblose Flüssigkeit (4.64 g, 65 % über 2 Stufen). Für die spektroskopischen und analytischen Daten siehe oben.

(S)-2-Methylpent-4-enylbromid (160)

Toluol-4-sulfonsäure-((S)-2-methylpent-4-enyl)ester **159** (1.70 g, 6.68 mmol) wird in Aceton (50 ml) gelöst, LiBr (700 mg, 8.06 mmol) zugegeben und über Nacht auf Rückfluss gebracht. Anschließend wird der Großteil des Acetons abdestilliert, der Rückstand in Pentan (100 ml) aufgenommen und mit H₂O (2 x 30 ml) extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel abdestilliert. Säulenchromatographische Reinigung (Pentan) des Rückstandes an Kieselgel und anschließendes Abdestillieren des Lösungsmittels ergibt **160** als farblose Flüssigkeit (613 mg, 81 %). Für die spektroskopischen und analytischen Daten siehe oben.

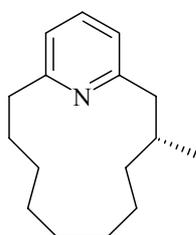
2-Hept-6-enyl-6-(2-methyl-pent-4-enyl)pyridin (163)

Trifluormethansulfonsäure-6-chlorpyridin-2-yl-ester **107a** (259 mg, 0.99 mmol) wird in THF (5 ml) und NMP (1 ml) gelöst, Eisensalenchlorid (Fe(salen)Cl) **38** (33 mg, 0.05 mmol) zugegeben und die Lösung auf 0°C abgekühlt. Mittels einer Spritze wird langsam die Grignardlösung **164** (5 ml, 0.3 M in THF, 1.5 mmol) zugetropft, wobei sich die Lösung

zuerst gelbbraun, dann dunkelbraun verfärbt. Nach 20 min ist durch DC-Kontrolle kein Startmaterial detektierbar und es wird weiteres Eisensalenchlorid (Fe(salen)Cl) **38** (33 mg, 0.05 mmol) zugegeben. Danach wird 6-Heptenylmagnesiumbromid (2 ml, 1 M in THF, 2 mmol) zugetropft, wobei sich das Reaktionsgemisch weinrot verfärbt. Nach weiteren 30 min zeigt die Reaktionskontrolle mittels GC-MS ein Gemisch aus **163** und **166** im Verhältnis ≈ 4:1. Die Reaktionslösung wird mit gesättigter NaCl Lösung gequenchet, mit Diethylether (5 x 10 ml) extrahiert und die vereinigte organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittel und säulenchromatographischer Reinigung (1. Hexan/Ethylacetat 100:1, 2. Hexan/Ethylacetat 30:1) des Rückstandes an Kieselgel wird eine farblose Flüssigkeit (201 mg) erhalten, die zu 80 % (laut GC) den gewünschten Metatheseprecursor **163** enthält.

Ringschlussmetathese und Hydrierung zum (R)-(+)-Muscopyridin (152)

Das oben erhaltene Gemisch aus **163** und **166** (51 mg) wird in HCl (1 ml, 1 M in Diethylether) aufgenommen und 5 min gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels und Trocknung am Hochvakuum ($1 \cdot 10^{-3}$ mbar, 30 min) wird das Hydrochlorid in Dichlormethan (2 ml) gelöst und gleichzeitig mit einer Lösung des Katalysators **148** (10 mg, 0.01 mmol) in Dichlormethan (2 ml) zu einer auf Rückfluss erhitzten Katalysatorlösung **148** (10 mg, 0.01 mmol) in Dichlormethan (30 ml) mittels Spritzenpumpe über 2.5 h zudosiert. Nach Beendigung der Zugabe wird für weitere 14 h auf Rückfluss erhitzt, bis laut GC-MS kein Startmaterial detektierbar ist. Danach wird ein Großteil des Dichlormethans abdestilliert (bis ca. 2 ml Restvolumen) und für weitere 12 h auf Rückfluss erhitzt, bis **166** im Gaschromatogramm nicht mehr nachgewiesen werden kann. Nach Überführung der Reaktionslösung in einen Stahlautoklaven wird unter H_2 (50 bar, $70^\circ C$) über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wird mit gesättigter $NaHCO_3$ Lösung extrahiert, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Hexan/Ethylacetat 30:1) des Rückstandes an Kieselgel liefert Muscopyrin **152** (21 mg, 57 %) als leicht gelbliche Flüssigkeit.

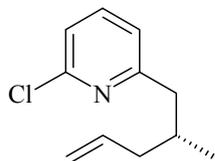


$[\alpha]_D^{20}$: + 12.8 (0.52, $CHCl_3$); 1H -NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 7.6, 4.5 Hz, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.50 (dd, J = 13.1, 9.9 Hz, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.82-1.32 (m, 13H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): δ = 161.6, 160.8, 136.1, 120.5, 120.2, 45.1, 36.8, 34.2, 33.6, 27.8, 26.6, 26.4, 26.2, 25.1, 22.9, 21.8; IR (Film): 3058, 2950, 2925, 2856, 1589, 1576, 1455 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (relative Intensität): 231 (100 [M^+]), 216 (19), 202 (16), 188 (34), 176 (22), 160 (30), 146 (37), 134 (49), 120 (81), 107 (82), 93 (8), 77 (12), 65 (7); HR-MS (EI) ($C_{16}H_{25}N$) ber. 231.1987, gef. 231.1988; $C_{16}H_{25}N$ ber. C 83.06, H 10.89, N 6.05, gef. C 83.15, H 10.82, N 6.02.

(R)-2-Chlor-6-(2-methyl-pent-4-enyl)pyridin (162)

Verbindung **107a** (1.96 g, 7.5 mmol) und $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (11 mg, 0.015 mmol) werden in THF (20 ml) gelöst. Nach der Zugabe einer aus Bromid **160** (1.1 g, 6.9 mmol) hergestellten Grignardlösung wird 15 min auf Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung des Reaktionsgemisches auf RT wird mit Diethylether (50 ml) verdünnt, mit gesättigter $NaHCO_3$ Lösung (2 x 30 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Entfernung des

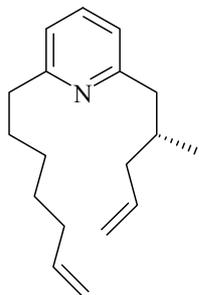
Lösungsmittels und anschließende säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 30:1) liefert Verbindung **162** als farblose Flüssigkeit (867 mg, 64 %).



$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: + 4.3 (0.36, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.76 (m, 1H), 4.92-5.03 (m, 2H), 2.77 (dd, J = 13.4, 5.9 Hz, 1H), 2.50 (dd, J = 13.4, 8.0 Hz, 1H), 2.00 -2.13 (m, 2H), 1.86-1.98 (m, 1H), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 162.5, 150.8, 138.5, 136.8, 121.9, 121.2, 116.2, 44.8, 40.9, 33.4, 19.0; IR (Film): 3075, 2957, 2925, 2872, 1640, 1585, 1561, 1437, 1409, 1378, 1162, 1139, 988, 912, 783 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (relative Intensität): 195 (1 [M^+]), 180 (41), 154 (21), 127 (100), 117 (11), 91 (23), 41 (21); HR-MS (EI) ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN} + \text{H}$) ber. 196.0893, gef. 196.0892.

2-Hept-6-enyl-6-(2-methylpent-4-enyl)pyridin (**163**)

(*R*)-2-Chlor-6-(2-methyl-pent-4-enyl)pyridin **162** (218 mg, 1.14 mmol) und $\text{Fe}(\text{salen})\text{Cl}$ (36 mg, 0.057 mmol) werden in THF (4 ml) / NMP (0.8 ml) aufgenommen und die Lösung auf 0°C abgekühlt. Anschließend wird Heptenylmagnesiumbromid (7 ml, ca. 0.28 M in THF) zugegeben. Nach 20 min wird die Reaktionslösung mit Diethylether (20 ml) verdünnt und mit gesättigter NaCl Lösung (2 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phase werden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Hexan/Ethylacetat 20:1). Man erhält Verbindung **163** als gelbliche Flüssigkeit (258 mg, 88 %).

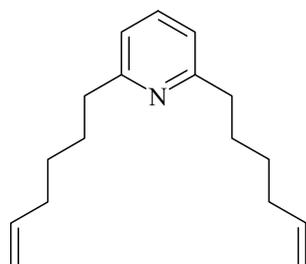


$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -0.3 (1.65, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 11.8, 7.5 Hz, 2H), 5.83 (m, 2H), 4.88-5.07 (m, 4H), 2.68-2.79 (m, 3H), 2.51 (dd, J = 13.2, 7.9 Hz, 1H), 1.85-2.20 (m, 5H), 1.70 (qu., J = 11.8, 7.5, 2H), 1.30-1.48 (m, 4H), 0.87 (d, J = 8.3 Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): δ = 161.9, 160.7, 139.3, 137.6, 136.1, 120.6, 119.7, 115.7, 113.9, 45.3, 41.1, 38.4, 33.8, 29.6, 29.0, 19.1; IR (Film): 3075, 2996, 2927, 2856, 1640, 1589, 1576, 1455, 1377, 993, 910,

752 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (relative Intensität): 257 (13 [M^+]), 242 (14), 216 (49), 202 (8), 189 (86), 175 (69), 160 (100), 146 (25), 133 (16), 120 (23), 107 (32); HR-MS (EI) ($\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}$) ber. 257.2143, gef. 257.2145.

2,6-Di-hex-5-enylpyridin (**153**)

Trifluormethansulfonsäure-6-chlorpyridin-2-yl-ester **107a** (294 mg, 1.12 mmol) wird in THF (5 ml) und NMP (1.5 ml) gelöst, Eisensalenchlorid ($\text{Fe}(\text{salen})\text{Cl}$) **38** (35 mg, 0.05 mmol) zugegeben und die Lösung auf 0°C abgekühlt. Mittels einer Spritze wird langsam 5-Hexenylmagnesiumbromid (2.5 ml, 0.9 M in THF, 2.25 mmol) zugetropft, wobei sich die Lösung zuerst gelbbraun, dann dunkelbraun verfärbt. Nach 5 min werden weiteres Eisensalenchlorid ($\text{Fe}(\text{salen})\text{Cl}$) (35 mg, 0.05 mmol) und 5-Hexenylmagnesiumbromid (2.5 ml, 0.9 M in THF, 2.25 mmol) zugetropft. Nach 20 min bei 0°C wird die Reaktion mit gesättigter NaCl Lösung (10 ml), mit Diethylether (5 x 10 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Abziehen des Lösungsmittels und säulenchromatographische Reinigung (1. Hexan/Ethylacetat 100:1, 2. Hexan/Ethylacetat 30:1) des Rückstandes an Kieselgel liefert Verbindung **153** als leicht gelbliche Flüssigkeit (205 mg, 75 %).

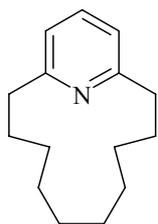


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): δ = 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 5.77 (m, 2H), 4.93 (m, 4H), 4.12 (m, 4H), 2.75 (t, J = 7.8 Hz, 4H), 2.06 (m, 4H), 1.68 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CD_2Cl_2): δ = 161.6, 138.9, 136.5, 119.7, 114.3, 38.2, 33.6, 29.6, 28.7; IR (Film): 3076, 2996, 2975, 2928, 2856, 1641, 1590, 1577, 1456, 991, 910 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (relative Intensität): 243 (7 [M^+]), 215 (4), 202 (29), 188 (28), 175 (77), 160 (10), 147 (100), 133 (15), 119 (10), 106 (11); HR-MS (EI) ($\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}$) ber. 243.1988, gef. 243.1987.

10-[2,6]-Pyridinophan (151)

2,6-Di-hex-5-enylpyridin **153** (61 mg, 0.25 mmol) wird in Dichlormethan (1 ml) aufgenommen, HCl (1 ml, 1 M in Diethylether) zugegeben, 2 min gerührt, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand am Hochvakuum 1 h getrocknet.

Zu einer siedenden Lösung aus Katalysator **148** (12 mg, 0.013 mmol) in Dichlormethan (50 ml) werden zeitgleich mittels Spritzenpumpe das Hydrochlorid aus **153** in DCM (5 ml) und eine Katalysatorlösung **148** [(12 mg, 0.013 mmol, DCM (5 ml))] während eines Zeitraumes von 3 h zudosiert. Nach Rückfluß über Nacht wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt, in einen Stahlautoklaven überführt und 18 h unter H₂ (70 °C, 50 bar) gerührt. Danach wird extraktiv mit gesättigter NaHCO₃ (1 x 5 ml) Lösung aufgearbeitet, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Hexan/Ethylacetat 20:1) des Rückstandes an Kieselgel liefert **151** als gelbliche Flüssigkeit (37 mg, 68 %).



¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.80 (m, 4H), 1.79 (m, 4H), 1.13-1.28 (m, 12H); ¹³C-NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): δ = 161.5, 136.3, 120.0, 36.7, 27.9, 26.5, 26.1, 15.1; IR (Film): 3059, 2923, 2855, 1590, 1576, 1456, 782, 747 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (relative Intensität): 217 (84, [M⁺]), 188 (24), 174 (45), 160 (31), 146 (25), 132 (36), 120 (100), 107 (68); HR-MS (EI) (C₁₅H₂₃N) ber. 217.1828 gef. 217.1830.

8 Literaturverzeichnis

- [1] (a) *Topics in Current Chemistry*, Vol. 219 (Hrsg.: N. Miyaura), Springer, New York, **2002**. (b) *Metal catalyzed Cross-Coupling Reactions*, (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, New York, **1998**. c) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysis, Innovations in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1995**.
- [2] M. Beller, A. Zapf, W. Mägerlein, *Chem. Eng. Techn.* **2001**, *24*, 575.
- [3] M. Beller, A. Zapf in *Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, (Hrsg. E. Negishi), Wiley-Interscience, **2002**, 1209.
- [4] K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, **1996**, Kap. 31.
- [5] *Cross-Coupling Reactions. Handbook of Combinatorial Chemistry: Drugs, Catalysts, Materials*, (Hrsg.: K. C. Nicolaou, R. Hanco, W. Hartwig), Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2002**.
- [6] A. D. Schütz, Z. Bo in *Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, (Hrsg. E. Negishi), Wiley-Interscience, **2002**, 825.
- [7] K. A. Horn, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1317.
- [8] a) T. Ishiyama, M. Miyaura, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *611*, 392. b) A. Fürstner, G. Seidel, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 541-543. c) J. Takagi, K. Takahashi, T. Ishiyama, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8001. d) siehe auch: T. Ishiyama, J. Takagi, N. Miyaura, N. R. Anastasi, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 390.
- [9] a) M. Kosugi, K. Shimazu, A. Ohtani, T. Migita, *Chem. Lett.* **1981**, 829. b) T. N. Mitchell, *Synthesis* **1992**, 803.
- [10] M. Miura, M. Nomura in *Topics in Current Chemistry*, Vol. 219 (Hrsg.: N. Miyaura), Springer, New York, **2002**, S. 211.
- [11] A. R. Muci, S. L. Buchwald in *Topics in Current Chemistry*, Vol. 219 (Hrsg.: N. Miyaura), Springer, New York, **2002**, S. 131.
- [12] a) S. Murahashi, M. Yamamura, K. Yanagisawa, N. Mita, K. Kondo, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2408. b) G. Mann, D. Baranano, J. F. Hartwig, A. L. Rheingold, A. Guzei, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9205.
- [13] Reviews: a) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 852. b) J. P. Wolfe, S. Wagaw, J.-F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805.
- [14] Für eine detaillierte mechanistische Studie siehe: C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314.

- [15] V. V. Grushin, H. Alper in *Activation of Unreactive Bonds and Organic Synthesis*, (Hrsg.: S. Murai), Springer, Berlin, **1999**, S. 203.
- [16] A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3586; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3387.
- [17] D. W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722.
- [18] W. A. Herrmann, C. P. Reisinger, M. Spingler, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *557*, 93.
- [19] *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, J. P. Collman, L. S. Hegedus, J. R. Norton, R. G. Finke, University Science Books, Mill Valley, **1987**.
- [20] a) J. F. Hartwig, F. Paul, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5373. b) J. F. Hartwig, *Synlett* **1997**, 329.
- [21] Für wesentliche Referenzen zur Kreuzkupplung von Chloraromaten siehe: a) J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550. b) R. A. Singer, S. L. Buchwald, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1095. c) A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020. d) C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2719. e) K. H. Shaughnessy, P. Kim, J. F. Hartwig *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2123. f) A. Zapf, A. Ehrentraut, M. Beller, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4315; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4153. g) J. M. Fox, X. Huang, A. Chieffi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1360. h) C. Zhang, J. Huang, M. L. Trudell, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3804. i) T. Weskamp, V. P. Böhm, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *585*, 348. j) C. W. K. Gstöttmayr, V. P. W. Böhm, E. Herdtweck, M. Grosche, W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1421; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1363. k) J. Huang, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9889. l) H. M. Lee, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2053. m) B. H. Lipshutz, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 313. n) M. T. Reetz, R. Breinbauer, K. Wanninger, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4499. o) G. Y. Li, G. Zheng, A. F. Noonan, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8677. p) L. Botella, C. Nájera, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 187; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 179. q) G. Y. Li, W. J. Marshall, *Organometallics* **2002**, *21*, 590.
- [22] R. Stürmer, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3509; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3307.
- [23] a) M. R. Netherton, C. Day, K. Neuschütz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10099. b) M. R. Netherton, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4066; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3910. c) J. H. Kirchhoff, C. Dai, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2025; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1945. d) J. H. Kirchhoff, M. R. Netherton, I. D.

- Hills, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13662. siehe auch: e) A. E. Jensen, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 79. f) J. Terao, H. Watanabe, A. Ikumi, H. Kuniyasu, N. Kambe, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4222. g) Minireview: D. J. Cárdenas, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 398; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 384.
- [24] E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, S. 340.
- [25] Für eine neueste Übersicht zur Negishi Kreuzkupplung siehe: E. Negishi, in *Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, (Hrsg. E. Negishi), Wiley-Interscience, **2002**, S. 229.
- [26] N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *36*, 3437.
- [27] N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1979**, 866.
- [28] a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. b) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147. c) S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633. d) N. Miyaura in *Topics in Current Chemistry*, Vol. 219 (Hrsg.: N. Miyaura), Springer, New York, **2002**, S. 11.
- [29] a) N. Miyaura, T. Ishiyama, M. Ishikawa, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6369. b) Für einen Review zur *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura Kreuzkupplung siehe: S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4676; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544.
- [30] a) A. Fürstner, G. Seidel, *Tetrahedron* **1995**, *41*, 11165. b) A. Fürstner, G. Seidel, *Synlett* **1998**, 161. c) siehe auch: J. E. Soderquist, K. Matos, A. Rane, J. Ramos, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *41*, 2401.
- [31] siehe auch Ref. 21f.
- [32] a) A. J. Arduengo, III, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 913. b) W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1342; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *41*, 1291. c) W. A. Herrmann, C. Köcher, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2257; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2163. d) D. Bourissou, O. Guerett, F. P. Gabbai, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39. e) L. Jafarpour, S. P. Nolan, *Adv. Organomet. Chem.* **2001**, *46*, 181.
- [33] Review: A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4350; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176. und zit. Literatur.
- [34] J. Huang, H.-J. Schanz, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **1999**, *18*, 2370.
- [35] a) C. W. K. Gstöttmayr, V. P. W. Böhm, E. Herdtzweck, M. Grosche, W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1421; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1363. b) W. A. Herrmann, C.-P. Reisinger, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *557*, 93. c) T. Weskamp, V. P. W. Böhm, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **1999**,

- 585, 348. d) C. Zhang, M. L. Trudell, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 595.
- e) W. A. Herrmann, V. P. W. Böhm, C. W. K. Gstöttmayr, M. Grosche, C.-P. Reisinger, T. Weskamp, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617-618*, 616.
- [36] C. Zhang, J. Huang, M. L. Trudell, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3804.
- [37] J. Huang, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9889.
- [38] H. M. Lee, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2053.
- [39] J. Huang, G. Grasa, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1307.
- [40] L. Jafarpour, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *606*, 49.
- [41] Ref. 30b sowie für die Anwendung von 9-BBN-Derivaten in der Naturstoffsynthese siehe: a) A. Fürstner, G. Seidel, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2332. b) A. Fürstner, I. Konetzki, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3072. c) A. Fürstner, T. Dierkes, O. R. Thiel, G. Blanda, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5286. d) P. J. Mohr, R. L. Halcomb, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1712.
- [42] S. R. Stauffer, S. Lee, P. Stambuli, S. I. Hauck, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1423.
- [43] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953.
- [44] Palladium Reagents and Catalysts-Innovations in Organic Synthesis, J. Tsuji (Hrsg.), Wiley Inc.; New York, **1996**.
- [45] K. Sonogashira in *Metal-Catalyzed Cross-coupling Reactions*, F. Diederich, P. J. Stang, (Hrsg.), Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **1998**, S. 203.
- [46] A. Fürstner, K. Nikolakis, *Liebigs Ann.* **1996**, 2107.
- [47] a) H. C. Brown, S. P. Rhodes, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4306. b) P. Binger, R. Köster, *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 652.
- [48] J. A. Soderquist, R. Huertas, G. Leon-Colon, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4251.
- [49] H. C. Brown, S. K. Gupta, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5249.
- [50] a) A. Fürstner, A. Hupperts, G. Seidel, *Org. Synth.* **1999**, *76*, 142. b) A. Fürstner, A. Hupperts, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4468.
- [51] A. Fürstner, A. Leitner, *Synlett* **2001**, 292.
- [52] A. J. Arduengo, R. Krafczyk, R. Schmutzler, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14523.
- [53] R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1972**, 144.
- [54] K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374.
- [55] a) M. Tamura, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1487. b) M. Tamura, J. K. Kochi, *Synthesis* **1971**, 303. c) J. K. Kochi, *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 351.

- [56] a) S. M. Neumann, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 599. b) R. S. Smith, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 502.
- [57] J. K. Kochi, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 11.
- [58] T. Kauffmann, C. Neiteler, G. Neiteler, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 659.
- [59] T. Kauffmann, B. Laarmann, D. Menges, G. Neiteler, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 163.
- [60] T. Kauffmann, K.-U. Voß, G. Neiteler, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1453.
- [61] a) G. Cahiez, S. Marquais, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 53. b) W. Dohle, F. Kopp, G. Cahiez, P. Knochel, *Synlett* **2001**, 1901. c) G. A. Molander, B. J. Rahn, D. C. Shubert, S. E. Bonde, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5449. d) A. Fürstner, H. Brunner, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7009. e) U. H. Brinker, L. König, *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 882. f) H. M. Walborsky, R. B. Banks, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5074.
- [62] a) J.-L. Fabre, M. Julia, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2469. b) J.-L. Fabre, M. Julia, J.-N. Verpeaux, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1985**, 772. c) E. Alvarez, T. Cuvigny, C. Hervé du Penhoat, M. Julia, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 111. d) E. Alvarez, T. Cuvigny, C. Hervé du Penhoat, M. Julia, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 119.
- [63] (a) W. C. Percival, R. B. Wagner, N. C. Cook, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3731. b) V. Fiandanese, G. Marchese, V. Martina, L. Ronzini, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4805. c) M. M. Dell'Anna, P. Mastroilli, C. F. Nobile, G. Marchese, M. R. Taurino, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, *161*, 239. d) K. Ritter, M. Hanack, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1285. e) C. Cardellicchio, V. Fiandanese, G. Marchese, L. Ronzini, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3595. g) C. Cardellicchio, V. Fiandanese, G. Marchese, L. Ronzini, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2053.
- [64] a) A. Yanagisawa, N. Nomura, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6017. b) A. Yanagisawa, N. Nomura, H. Yamamoto, *Synlett* **1991**, 513.
- [65] C. K. Reddy, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1812; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1700.
- [66] a) G. Cahiez, H. Avedissian, *Synthesis* **1998**, 1199.
- [67] Für die Anwendung in der Naturstoffsynthese siehe: a) P. Y. Hayes, W. Kitching, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9718.
- [68] N. Ostergaard, B. T. Pedersen, N. Skærbæk, P. Vedso, M. Bergtrup, *Synlett* **2002**, 1889.
- [69] M. A. Fakhfakh, X. Franck, T. Hocquemiller, B. Figadère, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 131.

- [70] a) D. J. Pasto, G. F. Hennion, R. H. Shults, A. Waterhouse, S. K. Chou, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3496. b) D. J. Pasto, S. K. Chou, E. Fritzen, R. H. Shults, A. Waterhouse, G. F. Hennion, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1389. c) D. J. Pasto, S. K. Chou, A. Waterhouse, R. H. Shults, G. F. Hennion, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1385.
- [71] A. S. K. Hashmi, G. Szeimies, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1075.
- [72] M. Hojo, Y. Murakami, H. Aihara, R. Sakuragi, Y. Baba, A. Hosomi, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 641.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 621.
- [73] Eisenkatalysierte Carbometallierung von Olefinen siehe: M. Nakamura, A. Hirai, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 978.
- [74] M. Nakamura, K. Matsuo, T. Inoue, E. Nakamura, *Org. Lett.* **2003**, *5*, in press.
- [75] B. Bogdanović, M. Schwickardi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4788; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4610.
- [76] B. Bogdanović, N. Janke, H. G. Kinzelmann, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 1507.
- [77] a) L. E. Aleandri, B. Bogdanović, in *Active Metals: Preparation, Characterization, Applications*, (Hrsg. A. Fürstner), VCH: Weinheim, Germany, **1996**, S. 299. b) L. E. Aleandri, B. Bogdanović, P. Bons, C. Dürr, A. Gaidies, T. Hartwig, S. C. Hockett, M. Lagarden, U. Wilczok, R. A. Brand, *Chem. Mater.* **1995**, *7*, 1153.
- [78] a) H. Felkin, P. J. Knowles, B. Meunier, A. Mitschler, L. Ricard, R. Weiss, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, *44*. b) H. Felkin, P. J. Knowles, B. Meunier, *J. Organomet. Chem.* **1978**, *146*, 151. c) H. Felkin, P. J. Knowles, *J. Organomet. Chem.* **1972**, *37*, C14. d) H. Felkin, G. Swieczewski, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 1433. e) H. Felkin, G. Swieczewski, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 2735. f) M. L. H. Green, G. A. Moser, I. Packer, F. Petit, R. A. Forder, K. Prout, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 839. g) S. G. Davies, M. L. H. Green, K. Prout, A. Coda, V. Tazzoli, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 135. h) S. G. Davies, M. L. H. Green, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1978**, 1510.
- [79] G. Siedlaczek, M. Schwickardi, U. Kolb, B. Bogdanović, D. G. Blackmond, *Catal. Lett.* **1998**, *55*, 67.
- [80] Y. Gao, F. Sato, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 659.
- [81] A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 632; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 609.
- [82] Kreuzkupplung mit Tosylaten: a) J. Terao, H. Watanabe, A. Ikumi, H. Kuniyasu, N. Kambe, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4222. b) D. Zim, V. R. Lando, J. Dupont, D. L.

- Monteiro, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3049. c) X. Fu, S. Zhang, J. Yin, T. L. McAllister, S. A. Jiang, C.-H. Tann, T. K. Thiruvengadam, F. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 573.
- [83] Für die Anwendung von Mesylaten in der Kreuzkupplungschemie mit Ni(0)-Komplexen siehe: a) Y. Kobayashi, R. Mizojiri, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8531. b) A. F. Indolese, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3513. c) V. Percec, J.-Y. Bae, D. H. Hill, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1060.
- [84] Durch die Verwendung von Fe(salen)Cl wurde das Reduktionsprodukt zurückgedrängt.
- [85] a) M. S. Kharasch, E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2316.
- [86] Et₃ZnMgBr wurde aus Et₂Zn und EtMgBr hergestellt. Um die Zinkatbildung zu kontrollieren und eine etwaige direkte Kupplung des Ethylmagnesiumbromids mit dem Chloraromaten auszuschließen, wurde die gleiche Umsetzung mit (*i*-Pr)₂EtZnMgBr durchgeführt, wobei eine statistische Übertragung der Alkylreste beobachtet und somit die Zinkatbildung nachgewiesen wurde.
- [87] Übersichtsartikel zum Thema der Manganorganyle siehe: a) G. Cahiez, in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, (Hrsg. L. A. Paquette), Wiley: New York, **1995**, S. 925 und 3227. b) J.-F. Normant, G. Cahiez, in *Modern Synthetic Methods*, (Hrsg. R. Scheffold), Sauerländer-Salle: Frankfurt, Germany, Vol. 3, **1983**, S. 173. (c) K. Oshima, *J. Organomet.Chem.* **1999**, *75*, 1.
- [88] S. Saito, S. Yamazaki, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3275.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *4*, 3613.
- [89] A. Fürstner, C. Mathes, C. W. Lehmann, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5299. und darin zit. Lit.
- [90] *Medicinal Natural Products*, (Hrsg. P. M. Dewick), J. Wiley & Sons: Chichester, **1997**.
- [91] a) L. Lumonadio, M. Vanhaelen, *Phytochemistry* **1984**, *23*, 453. b) A. J. Blackman, D. J. Matthews, C. K. Narkowicz, *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 494. c) M. R. Prinseps, J. W. Blunt, M. H. G. Munro, *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1068. d) S. O. A. Bamgbose, K. L. Dramane, J. I. Okogun, *Planta Med.* **1977**, *31*, 193. e) F. Bracher, D. Hildebrand, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 1335. f) P. Rocca, F. Marsais, A. Godard, G. Queguiner, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3325.
- [92] Folgende Reaktionen wurden in Kooperation von Frau Dr. M. Méndez durchgeführt: Eintrag 10-16, 19, 20, 22-24.
- [93] Review: T.-Y. Luh, Z.-J. Ni, *Synthesis* **1990**, 89.

- [94] a) L. S. Liebeskind, J. Srogl, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11260. b) C. Savarin, J. Srogl, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 91. c) C. Savarin, S. L. Liebeskind, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2149. d) C. L. Kusturin, L. S. Liebeskind, W. L. Neumann, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 983. e) M. Egi, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 801.
- [95] K. Kosswig in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, VCH, Weinheim, **1994** Vol. A25, S. 747.
- [96] N. Alam, J. Hong, C. O. Lee, K. S. Im, B. W. Son, J. S. Choi, W. C. Choi, J. H. Jung, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 956.
- [97] A. Mehta, R. Jaouhari, T. J. Benson, K. T. Douglas, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5441.
- [98] I. Sage in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, VCH, Weinheim, **1990**, Vol. A15, S. 359.
- [99] a) T. Kato, M. Fukumasa, J. M. Frechet, *Chem. Mater.* **1995**, *7*, 368. b) T. Kato, J. M. Frechet, P. G. Wilson, T. Saito, T. Uryu, A. Fujishima, C. Jin, F. Kaneuchi, *Chem. Mater.* **1993**, *5*, 1094. c) D. P. Ojha, D. Kumar, V. G. K. M. Pisipati, *Z. Naturforsch.* **2002**, *57a*, 189.
- [100] A. Fürstner, A. Leitner, G. Seidel, *Org. Synth.*, submitted.
- [101] K. Tamao, S. Kodama, I. Nakajima, M. Kumada, A. Minato, K. Suzuki, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3347.
- [102] M. S. Kharasch, W. Nudenberg, S. Archer, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 495.
- [103] M. S. Kharasch, E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2316.
- [104] Nach der Veröffentlichung Ref. 81 wurden wenige Beispiele mit eisenkatalysierten Kreuzkupplungen von Heteroarylchloriden beschrieben. Siehe dazu: J. Quintin, X. Franck, R. Hocquemiller, B. Figadère, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3547.
- [105] A. Fürstner, A. Leitner, M. Méndez, H. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13856.
- [106] a) F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4059. b) A. Turck, N. Ple', F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4489. c) G. Quéguiner, F. Marsais, V. Snieckus, J. Epsztajn, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1991**, *52*, 187.
- [107] a) J. Filippi, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 268. b) G. T. Crisp, S. Papadopoulos, *Aust. J. Chem.* **1989**, *42*, 279. c) A. Fournet, B. Vagneur, P. Richomme, J. Bruneton, *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 2116. d) J. Koyama, I. Toyokuni, K. Tagahara, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 1038. e) A. Fournet, A. A. Barrios, V. Munoz, R. Hocquemiller, A. Cave, J. Bruneton, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, *37*, 859.

- [108] Für Kreuzkupplungen dieser Substratpalette siehe: a) E. D. Thorsett, F. R. Stermitz, *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, *10*, 243. b) L. N. Pridgen, *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, *12*, 443. c) A. Ohsawa, Y. Abe, H. Igeta, *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 2550. d) H. Yamanaka, K. Edo, F. Shoji, S. Konno, T. Sakamoto, M. Mizugaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 2160. e) V. Bonnet, F. Mongin, F. Trécourt, G. Quéguiner, P. Knochel, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4429. (f) V. P. W. Böhm, T. Weskamp, C. W. K. Gstöttmayr, W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1672; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1602. g) F. Babudri, S. Florio, L. Ronzini, M. Aresta, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1515. h) O. Piccolo, T. Martinengo, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 497.
- [109] a) A. E. Jensen, W. Dohle, I. Sapountzis, D. M. Lindsay, V. A. Vu, P. Knochel, *Synthesis* **2002**, 565. b) I. Sapountzis, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1680; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1610. c) A. Boudier, L. O. Bromm, M. Lotz, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4584; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4414. d) M. Rottländer, L. Boymond, L. Bérillon, A. Leprêtre, G. Varchi, S. Avolio, H. Laaziri, G. Quéguiner, A. Ricci, G. Cahiez, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 767. e) M. Abarbri, J. Thibonnet, L. Bérillon, F. Dehmel, M. Rottländer, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4618. f) J. Lee, R. Velarde-Ortiz, A. Guijarro, J. R. Wurst, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5428. g) K. Kitagawa, A. Inoue, H. Shinokubo, K. Oshima, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2594; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2481.
- [110] Alle Experimente wurden in einer Kooperation von Fr. H. Krause durchgeführt.
- [111] a) R. D. Rieke, M. S. Sell, W. R. Klein, T. Chen, J. D. Brown, M. V. Hanson, in *Active Metals. Preparation, Characterization, Applications*, (Hrsg. A. Fürstner), VCH: Weinheim, Germany, **1996**, S. 1. (b) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 171; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 164.
- [112] J. P. Collman, *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 342.
- [113] L. Schieferstein, Dissertation, Universität Bochum, **1978**.
- [114] K. Jonas, L. Schieferstein, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 590.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 549.
- [115] a) K. Jonas, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 809; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 752. b) K. R. Pörschke, Dissertation, Universität Bochum, **1975**.
- [116] H. Lehmkuhl, G. Mehler, R. Benn, A. Rufinska, G. Schroth, C. Krüger, E. Raabe, *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 1987.
- [117] a) M. M. Badawi, A. Guggisberg, P. van den Broek, M. Hesse, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 1813.

- [118] H. Ina, M. Ito, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1023.
- [119] Generelle Übersicht zu Ringschlussmethoden siehe: Q. Meng, M. Hesse, *Top. Curr. Chem.* **1992**, *161*, 107.
- [120] A. Guggisberg, P. van den Broek, M. Hesse, H. Schmid, F. Schneider, K. Bernauer, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 3013.
- [121] S. Bienz, A. Guggisberg, R. Wälchli, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1708.
- [122] T. Kaseda, T. Kikuchi, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4539.
- [123] Übersichtsartikel zu RCM siehe: a) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18. b) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012. c) M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2124; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2037.
- [124] A. Fürstner, K. Langemann, N. Kindler, Studiengesellschaft Kohle mbH, US Patent 5,936,100 **1999** (Priorität 16. Dezember 1996).
- [125] J. Louie, C. W. Bielawski, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11312.
- [126] S. Duclos, H. Stoeckli-Evans, T. R. Ward, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 3148.
- [127] a) T. Fukuyama, M. Cheung, C.-K. Jow, Y. Hidai, T. Kan, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5831. b) T. Kan, T. Fukuyama, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2001**, *59*, 779.
- [128] M. Bonin, J. R. Romero, D. S. Grierson, H.-P. Husson, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2392.
- [129] a) R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6709. b) R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6717.
- [130] M. Suzuki, Y. Morita, H. Koyano, M. Koga, R. Noyori, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4809.
- [131] I. Shin, K. Park, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 869.
- [132] T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6373.
- [133] a) G. C. Fu, S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856. b) A. Fürstner, J. Grabowski, C. W. Lehmann, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8275.
- [134] Für weitere Anwendungen dieses Katalysators siehe: a) A. Fürstner, A. F. Hill, M. Liebl, J. D. E. T. Wilton-Ely, *Chem. Commun.* **1999**, 601. b) A. Fürstner, O. R. Thiel, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1738. c) A. Fürstner, J. Grabowski, C. W. Lehmann, T. Kataoka, K. Nagai, *ChemBioChem* **2001**, *2*, 60. d) A. Fürstner, K. Radkowski, *Chem. Commun.* **2001**, 671. e) A. Fürstner, K. Radkowski, C. Wirtz, R. Goddard, C. W. Lehmann, R. Mynott, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7061. f) A. Fürstner, F. Jeanjean, P. Razon, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2203; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*,

2097. g) A. Fürstner, M. Schlede, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 657. h) A. Fürstner, F. Jeanjean, P. Razon, C. Wirtz, R. Mynott, *Chem.-Eur. J.* **2003**, 9, 320. i) A. Fürstner, F. Jeanjean, P. Razon, C. Wirtz, R. Mynott, *Chem.-Eur. J.* **2003**, 9, 307.
- [135] a) T. E. Wilhelm, T. R. Belderrain, S. N. Brown, R. H. Grubbs, *Organometallics* **1997**, 18, 33867. b) M. Oliván, K. G. Caulton, *Inorg. Chem.* **1999**, 38, 566. c) Für eine mechanistische Studie siehe: S. D. Drouin, G. P. A. Yap, D. E. Fogg, *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 5412.
- [136] Für die Anwendung in einer RCM/Doppelbindungsisomerisierungssequenz siehe: B. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 816.
- [137] H. Walbaum, *J. Prakt. Chem.* **1906**, 73, 488.
- [138] a) L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1926**, 9, 715. b) L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1926**, 9, 1008.
- [139] H. Schinz, L. Ruzicka, U. Geyer, V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* **1946**, 29, 1524.
- [140] K. Biemann, G. Büchi, B. H. Walker, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 5558.
- [141] a) K. Tamao, S. Kodama, T. Nakatsuka, Y. Kiso, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 4405. b) T. Hiyama, M. Shinoda, H. Saimoto, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 2747. c) S. Sakane, Y. Matsumura, Y. Yamamura, Y. Ishida, K. Maruoka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 674. d) H. Saimoto, T. Hiyama, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3897. d) F. Hadj-Abo, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 1834.
- [142] Enantioselektive Totalsynthese von (R)-(-)-Muscon siehe: a) V. R. Mamdapur, P. P. Pal, K. K. Chakravarti, U. G. Nayak, S. C. Bhattacharyya, *Tetrahedron* **1964**, 20, 2601. b) Q. Branca, A. Fishli, *Helv. Chim. Acta* **1977**, 60, 925. c) A. Abad, M. Arno, A. Pardo, J. R. Pedro, E. Seoane, *Chem. Ind.* **1985**, 29. d) K. A. Nelson, E. A. Mash, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2721. e) H. Nozawa, H. Nohira, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1630. f) Z.-F. Xie, H. Suemune, K. Sakai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1638. g) Z.-F. Xie, K. Sakai, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 820. h) K. Tanaka, H. Ushino, Y. Kawabata, H. Suzuki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 1445. i) P. Dowd, S. C. Choi, *Tetrahedron* **1992**, 48, 4773. j) K. Tanaka, J. Matsui, K. Somemiya, *Synlett*, **1994**, 351. k) B. H. Xie, S. J. Lu, H. X. Fu, L. Gao, *Chin. Chem. Lett.* **1997**, 8, 477. l) A. Alexakis, C. Benhaim, X. Fournioux, A. van der Heuvel, J.-M. Leveque, S. March, S. Rosset, *Synlett* **1999**, 1811. m) N. A. Porter, B. Lacher, V. H.-T. Chang, D. R. Magnin, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8309. n) T. Ogawa, C.-L. Fang, H.

- Suemune, K. Sakai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1638. o) W. Oppolzer, W. Radinov, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1593.
- [143] Enantioselektive Totalsynthese von (R)-(+)-Muscopyridin siehe: H. Hagiwara, T. Katsumi, Y. P. Kamat, T. Hoshi, T. Suzuki, M. Ando, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7231.
- [144] D. Lal, D. Griller, S. Husband, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6355.
- [145] a) D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737.
b) J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1989**, *68*, 83.
- [146] H. Finkelstein, *Ber.* **1910**, *43*, 1528.
- [147] Generelle Übersicht zur Finkelsteinreaktion siehe: A. Roedig, *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie*, (Hrsg. E. Müller), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1960**, Vol. 5/4, 595.
- [148] M. El Hadrami, J.-P. Lavergne, P. Viallefont, M. Y. A. Itto, A. Hasnaoui, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3985.
- [149] Für eine brauchbare und einfache Methode zur Bestimmung der Molarität von Grignardreagenzien siehe: D. E. Bergbreiter, E. Pendergrass, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 219.
- [150] Für die Herstellung des entsprechenden Alkylmagnesiumchlorids siehe: D. L. Comins, A. H. Libby, R. S. Alawar, C. J. Foti, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2184.
- [151] a) K. Ziegler in *Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie*, (Hrsg. E. Müller), Vol. 4 / 2, Thieme, Stuttgart, **1955**, S. 729. b) P. Ruggli, *Liebigs Ann. Chem.* **1912**, *392*, 92.
- [152] Für eine allgemeine Diskussion von Cyclisierungsreaktionen in Abhängigkeit von der Ringgröße siehe: L. Mandolini, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1986**, *22*, 1.
- [153] A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 320; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 308.
- [154] Für einen Kommentar zu dieser Synthesesequenz siehe: *Chem. Eng. News* **2003**, Jan. 27, S. 50.
- [155] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, Butterworth – Heinemann Ltd., Oxford, **1998**.
- [156] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- [157] A. A. Jalil, N. Kurono, M. Tokuda, *Tetrahedron* **2002**; *58*, 7477.
- [158] X. Creary, B. Benage, K. Hilton, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2887.
- [159] A. Jutand, S. Negri, A. Mosleh, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, *23*, 1729.

- [160] H. Kotsuki, S. Kobayashi, H. Suenaga, H. Nishizawa, *Synthesis* **1990**, 1145.
- [161] A. Fürstner, G. Seidel, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2332.
- [162] W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi, R. Santi, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7421.
- [163] J. C. Claude, M. Didelot, C. Cadilhac, M. J. Pasquet, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4523.
- [164] M. G. Saulnier, J. F. Kadow, M. M. Tun, D. R. Langley, D. M. Vyas, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8320.
- [165] V. Percec, J. Y. Bae, M. Zhao, D. H. Hill, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 176.
- [166] B. M. Jacobson, E. S. Lewis, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 446.
- [167] G. C. Finger, L. D. Starr, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2674.
- [168] D. K. Johnson, J. Donohoe, J. Kang, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 1557.
- [169] E. Negishi, M. Kotora, C. Xu, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8957.
- [170] H. Cavallito, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1927.
- [171] Y. Kubota, S. Nakada, Y. Sugi, *Synth. Lett.* **1998**, 183.
- [172] D. A. Evans, S. L. Bender, J. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506.