

Oxidative Kupplungen über Organokupfer-Verbindungen^[1]

Von Thomas Kauffmann^[*]

Herrn Professor Heinrich Hellmann zum 60. Geburtstag gewidmet

Dem hier besprochenen Reaktionstyp, der schon vor der Jahrhundertwende in Form der Glaser-Reaktion präparative Bedeutung erlangte, wurden in den letzten Jahren neue Anwendungen erschlossen: Synthesen von 1,3-Dienen, 2,3,6,7-Tetraaza-1,3,5,7-tetraenen, 2,3-Diaza-1,3-dienen, Hydrazin-Derivaten, Bis(heteroallyl)verbindungen, Hetarenen, Polyhetarenen, Cyclopolyarenen, Protophanen, Phanen und Heteraprotophanen. Die Reaktion verdient besonderes präparatives Interesse, wenn mehrere Kupplungsprozesse nacheinander möglich sind (z. B. Polyin-, Polyären-, Protophan-Synthesen). Ihre Anwendungsmöglichkeit wird hauptsächlich eingeschränkt durch die hohe thermische Stabilität mancher organischer Kupferverbindungen sowie durch die als Konkurrenzreaktion häufig beobachtete Disproportionierung der Liganden. Selektive asymmetrische Verknüpfungen sind in der Regel mit dieser Methode nicht möglich.

1. Einleitung

In Tabelle 1 sind vor 1920 entdeckte Reaktionen zusammengestellt, bei denen Organokupfer-Verbindungen oder Kupfercyanid eine wesentliche Rolle spielen.

Den gleichen Typen gehören die in Tabelle 2 genannten Reaktionen an, die im letzten Jahrzehnt gefunden wurden und in denen sich ein neuerwachtes Interesse an der Organokupferchemie spiegelt. Der bedeutsamste Fortschritt scheint in der Verwendung von Cuprat-Komplexen zu liegen. In solchen

Tabelle 1. Reaktionen aus der Frühzeit der Organokupferchemie.

Substitution	symm.	$2\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Cu} \xrightarrow{\text{Oxid.}} \text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$	Glaser-Reaktion [2]	1869
	(oxid. Kupplung)	$2\text{N}\equiv\text{C}-\text{Cu} \xrightarrow{\text{Oxid.}} \text{N}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{N}$	Jaquemin [3]	1885
		$2\text{Ar}-\text{Hal} \xrightarrow{\text{Cu}} \text{Ar}-\text{Ar}$	Ullmann-Biarylsynthese [2, 17]	1904
	asymm.	$\text{N}\equiv\text{C}-\text{Cu} \xrightarrow{\text{Hal}-\text{Ar}} \text{N}\equiv\text{C}-\text{Ar}$	Rosenmund/von Braun-Nitrilsynthese [2]	1919
		$\text{N}\equiv\text{C}-\text{Cu} \xrightarrow{\text{N}_2^{\oplus}-\text{Ar}} \text{N}\equiv\text{C}-\text{Ar}$	Gattermann-Nitrilsynthese [2]	1880
Addition		$\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Cu} \xrightarrow{\text{HC}\equiv\text{C}-\text{R}'} \text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}'$	Straus-Reaktion [4]	1905

[*] Prof. Dr. Th. Kauffmann
Organisch-Chemisches Institut der Universität
44 Münster, Orléans-Ring 23

Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

Komplexen ist die thermische Stabilität der Organokupfer-Verbindungen erhöht, was für Umsetzungen mit organischen Halogeniden (Substitution) und ungesättigten Verbindungen (Addition) günstig ist. Außerdem sind sich in Cuprat-Komplexen die organischen Reste räumlich nahe, so daß oxidative Kupplungen gefördert werden können.

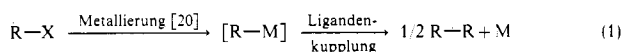
Tabelle 2. Reaktionen der neueren Organokupferchemie.

Substitution	symm. (oxid. Kupplung)	$2 \text{ } \text{>C}=\text{C}-\text{Cu} \xrightarrow{\Delta} \text{>C}=\text{C}-\text{C}=\text{C}$	[5, 6]	1966
		$[\text{Alkyl}-\text{Cu}-\text{Alkyl}]\text{Li} \xrightarrow{\text{Oxid.}} \text{Alkyl}-\text{Alkyl}$	[7]	1967
Addition	asymm.	$\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Cu} \xrightarrow{\text{J}-\text{C}_6\text{H}_5} \text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5$	[8]	1966
		$[\text{CH}_3-\text{Cu}-\text{CH}_3]\text{Li} \xrightarrow{\text{J}-\text{C}_6\text{H}_5} \text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_5$	[9]	1967
		$[\text{CH}_3-\text{Cu}-\text{CH}_3]\text{Li} \xrightarrow{\text{=C}=\text{O}} \text{CH}_3-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CO}-$	[10]	1966
		$[\text{CH}_3-\text{Cu}-\text{CH}_3]\text{Li} \xrightarrow{-\text{=CO}_2\text{CH}_3} \text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$	[11]	1969

Von uns wurde die oxidative Kupplung über Organokupfer-Verbindungen systematisch untersucht, wobei *nicht das Studium der Mechanismen*, sondern die *Erkundung des außergewöhnlich großen Anwendungsbereiches* im Vordergrund stand. Die bereits gut erforschte Verknüpfung sp-hybridisierter C-Atome konnte ausgeklammert werden; die Verknüpfung von N-Atomen wurde einbezogen.

2. Grundsätzliches zum Reaktionstyp

Die oxidative Kupplung organischer Verbindungen über Metallderivate ist gemäß Gl. (1) eine symmetrische *Substitution*



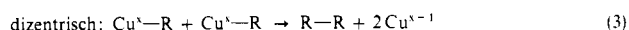
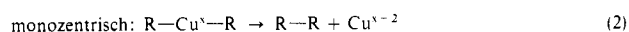
X = H, Hal

mit *Metallierungs-/Ligandenkupplungs-Mechanismus*^[20]. Charakteristisch ist, daß beide zu verknüpfenden Reste zeitlich am Metall haften. Obgleich schon lange bekannt und nicht ohne präparative Bedeutung, hat dieser Reaktionstyp in der Systematik der organisch-chemischen Reaktionen noch keinen sicheren Platz gefunden. Die gelegentliche Erwähnung in Lehrbüchern unter der Rubrik „Radikale“^[1,2] erscheint unbefriedigend, da Radikale bei solchen Reaktionen in der Regel nicht nachweisbar sind^[12].

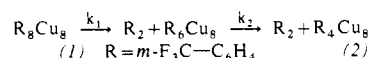
Für Kupplungen nach Gl. (1) eignen sich zahlreiche Metalle, besonders Übergangsmetalle; an Kupfer verlaufen die Reaktionen in der Regel jedoch besonders glatt und mit erstaunlicher Toleranz, was die Art der Liganden betrifft. Außer sp-, sp²- und sp³-hybridisierten C-Atomen können auch Heteroatome wie N, P und S verknüpft werden^[13].

Die *Einführung des Kupfers* in eine organische Verbindung kann entweder direkt erfolgen (terminale Alkine, Arylhalogenide, Verbindungen mit NH-Gruppen)^[14] oder über eine vorgeschaltete Zwischenstufe, die ein anderes Metall enthält (Metallierungs-Transmetallierungs-Weg^[20]; vgl. z. B. Abschnitte 3.1.2 und 3.2). Die sich anschließende Ligandenkupplung ist *oxidativ*; statt des Metalls kann dabei auch ein zugesetztes Oxidationsmittel reduziert werden. Ein Oxidationsmittel ist erforderlich, wenn eine Cu^I-Verbindung mit zu hoher thermischer Stabilität als Zwischenstufe auftritt (vgl. z. B. Abschnitt 3.1.4). Die in Gl. (1) nur pauschal formulierte Ligandenkupplung kann gemäß Gl. (2) *monozentrisch* oder gemäß Gl. (3) *dizentrisch* (zwei Einelektronenübergänge) vor sich gehen. Die dizentrische Reaktion muß in einem metallorganischen Aggregat

ablaufen, wenn man von dem sicher seltenen Fall absieht, daß – eventuell bei hoher Temperatur – Radikale auftreten.

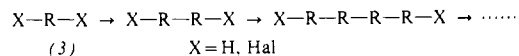


Mechanistisch besonders gut untersucht ist die Kupplung der an Cu^I gebundenen *m*-Trifluormethylphenyl-Liganden, die sich in Benzol bei 74°C an dem Octameren (1) abspielt. Da über einen labilen Cu⁰—Cu^I-Cluster ein stabiler Cu⁰—Cu^I-Cluster (2) entsteht^[15], verläuft die Kupplung sehr wahrscheinlich



dizentrisch, was auch bei der Glaser-Reaktion^[16] angenommen wird. Radikalische Zwischenstufen ließen sich bei keiner der beiden Reaktionen nachweisen^[15, 16].

Oxidative Kupplungen über Organokupfer-Verbindungen wurden hauptsächlich dort angewendet, wo sich geeignete Kupferverbindungen direkt (Ullmann-Reaktion^[17]) und zusätzlich sogar in wäßriger Lösung (Glaser-Reaktion und Varianten, Dicyansynthese) bilden und wo sich die gekuppelten Reste wie bei Dicyan, Diacetylenen und Biarylen durch Aufbau- und Abbau-Reaktionen leicht abwandeln lassen. Eine besonders interessante Aufbaumöglichkeit ist gegeben, wenn das Kupplungsprodukt weitere gleichartige Kupplungen gestattet. Dies ist allgemein bei Verbindungen des Typs (3) der Fall, bei denen X direkt oder indirekt durch Kupfer ersetzbar ist.



Wohlbekannte Beispiele für solche mehrfachen oxidativen Kupplungen sind die Synthesen von offenkettigen und cyclischen Polyinen^[18]. (Weitere Beispiele siehe Abschnitte 3.2, 3.3, 3.4, 4.5.2 und 4.5.3.)

3. Verknüpfung von C- oder N-Atomen mit sp²-Hybridisierung

3.1. Synthese von offenkettigen konjugierten Systemen

3.1.1. 1,3-Diene

Nach der Entdeckung der oxidativen Kupplung von Alkinen über Organokupfer-Verbindungen (Glaser-Reaktion) verstrich

fast ein Jahrhundert, bis zwei Arbeitsgruppen unabhängig voneinander die Reaktion auf Alkene übertrugen. Wegen der geringen Acidität dieser Verbindungen mußte von den Halogeniden ausgegangen und das Kupfer auf dem Metallierungs-/Transmetallierungs-Weg eingeführt werden^[5, 6, 19, 20] (Tabelle 3).

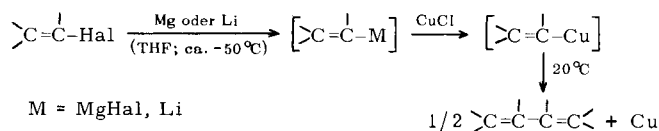


Tabelle 3. Synthese von 1,3-Dienen aus Alkenylhalogeniden. Metallierung mit Magnesium (eingeklammerte Ausbeuten: mit Lithium); Transmetallierung mit CuCl.

Alkenylhalogenid	Ausb. [%]	Lit.
CH ₂ =CH-Cl	81	[6, 22]
CH ₃ -CH=CH-Br [a]	74 [a]	[6, 22]
(CH ₃) ₂ C=CH-Br	96	[6, 22]
<i>trans</i> -β-Bromstyrol [b]	58 [c]	[6, 22]
1-Brom-1-cyclopenten	22 (16)	[23]
1-Brom-1-cyclopenten [b]	17	[23]
1-Brom-1-cyclohexen	3.5 (5)	[23]
1-Brom-1-cyclohexen [d]	3.5	[23]

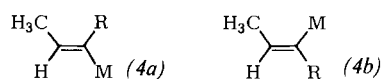
[a] *cis,trans*-Gemisch.

[b] Die Organokupfer(I)-Verbindung war noch bei 60 °C stabil und mußte daher mit Sauerstoff oxidiert werden.

[c] *trans,trans*-Verbindung.

[d] Transmetallierung mit CuBr₂.

Bei der thermischen Zersetzung der stereoisomeren 1-Propenyl- und 2-Butenylkupfer-Verbindungen (4a) und (4b) erfolgt die Kupplung unter völliger Retention. Diese Stereospezifität macht die neue 1,3-Dien-Synthese präparativ wertvoll und schließt das Auftreten von Alkenyl-Radikalen praktisch aus, da mit sehr rascher Konfigurationsinversion am 1-Propenyl- und 2-Butenyl-Radikal zu rechnen ist^[5].

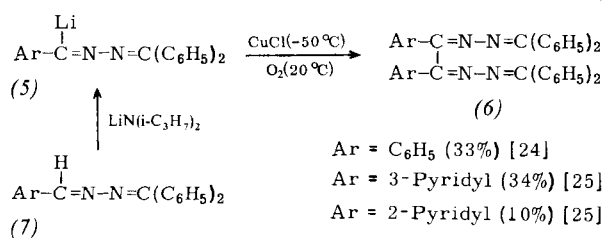


R = H, CH₃; M = Cu^I, Cu^I-P(C₄H₉)₃

Die zur Kupplung benötigten Alkenylkupfer-Verbindungen konnten auch durch Addition von Alkylkupfer-Verbindungen an Alkine dargestellt werden^[21].

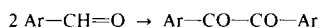
3.1.2. 2,3,6,7-Tetraaza-1,3,5,7-tetraene

Anders als bei Alkenen ist das H-Atom am sp²-C-Atom der Azine (7) so acid, daß es sich direkt gegen Lithium austauschen läßt. Diese Azine konnten durch aufeinanderfolgende Einwirkung von Lithiumdiisopropylamid und CuCl/O₂ in THF zu den Tetraazatetraenen (6) gekuppelt werden^[24-26]. Die Lithiumverbindung (5), Ar=C₆H₅ (tiefgrüne Lösung), wurde durch NMR-Spektroskopie des Deuteriolyseproduktes nach-



gewiesen. Bei 0 °C waren jedoch nur 6% der Verbindung (7) metalliert worden.

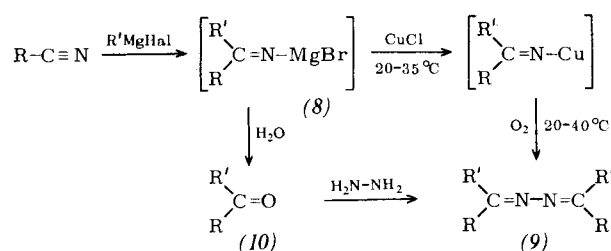
Bei (6), Ar=C₆H₅, führte die Hydrolyse mit 30-proz. H₂SO₄ in 63-proz. Ausbeute zum 1,2-Diketon^[25]. Da die Azine (7) aus Aldehyden dargestellt werden, ermöglicht die Reaktion 1,2-Diketon-Synthesen gemäß



wobei die Gruppe =N-N=C(C₆H₅)₂ als „Synthesemaske“ dient.

3.1.3. 2,3-Diaza-1,3-diene (Ketazine)

Substituierte Methylenamidomagnesiumhalogenide (8), durch Einwirkung von Grignard-Verbindungen auf Nitrile leicht zugänglich, gehen bei Umsetzung in THF-Äther-Gemischen mit CuCl in thermisch ziemlich stabile Kupfer(I)-amide über, die mit Sauerstoff rasch zu Ketazinen (9) reagieren.

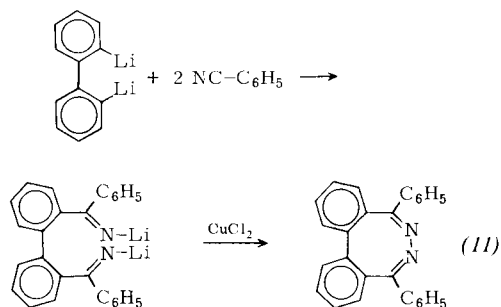


Diese Ketazin-Synthese ist eleganter als die Synthese-Nitril → Keton (10) → Ketazin (9), bei der das N-Atom von (8) zunächst als NH₃ eliminiert und dann mit Hydrazin wieder eingeführt wird. Da die Ausbeuten (Tabelle 4) praktisch gleich sind wie bei Keton-Synthesen über (8), darf nahezu quantitativer Ablauf des Transmetallierungs- und Kupplungsschrittes angenommen werden. Katalytische Mengen CuCl erbringen die besten Ausbeuten^[27, 28].

Versuche, die Verknüpfung von Iminogruppen zur Cyclisierung auszunutzen, waren nur in einem Fall erfolgreich. Trotz Anwendung des Verdünnungsprinzips betrug die Ausbeute an 5,8-Diphenyl-dibenzo[d,f][1,2]diazocin (11) nur 14%^[29]. Die gelben Kupfer(I)-amide RR'C=N-Cu mit R=R'=p-Tolyl oder Phenyl konnten aus Dioxan nahezu rein isoliert werden. Die trockenen Kristalle sind gegen Luft bei 20 °C einige Stunden beständig, unter Stickstoff tritt bei 140 °C Zersetzung ein, heiße verdünnte Salzsäure hydrolysiert quantitativ zu den

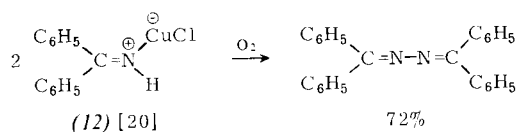
Tabelle 4. Synthese von Ketazinen (9) über substituierte Kupfer(I)-N-Methylenamide in THF/Äther (Versuchsbeschreibungen sowie weitere analoge Umsetzungen s. [28]).

R	R	$\frac{\text{mol Cu}}{\text{mol Nitril}}$	Ausb [%]
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	1	72
		0.3	86
		0.05	94
C ₆ H ₅	n-C ₄ H ₉	0.2	79
o-Br-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	0.1	89
p-Br-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	0.1	93
α-Naphthyl	C ₆ H ₅	0.1	70
α-Naphthyl	α-Naphthyl	0.1	64
α-Naphthyl	C ₂ H ₅	0.1	64
(CH ₃) ₂ CH	C ₆ H ₅	0.2	69
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	0.2	72
C ₂ H ₅	p-CH ₃ -C ₆ H ₄	0.2	76
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	0.2	40



Ketonen. Einleiten von Sauerstoff in die THF-Lösung führt zu den Ketazinen (9) (100 bzw. 63%). Bei 100% Ausbeute ist das intermediäre Auftreten von Radikalen extrem unwahrscheinlich^[29].

In einem Patent^[30] ist die CuCl-katalysierte Oxidation von freiem Diphenylmethanimin zum Ketazin (92%) bei 120°C/6 atm. O₂ beschrieben. Die Reaktion läuft nach unseren Erfahrungen in Benzol auch bei 20°C/1 atm. O₂ ab (40%)^[29]. Die kupferhaltige Zwischenstufe (12)^[31] konnte in Form farb-



loser Kristalle (Fp = 132°C, 82%) isoliert werden, als mit überschüssigem CuCl unter Stickstoff umgesetzt wurde. Festes (12) ist luftbeständig; in Benzol gelöst wird es aber durch Sauerstoff rasch zum Ketazin oxidiert^[29].

Da substituierte Methylenamidomagnesiumhalogenide vom Typ (8) im allgemeinen leichter zugänglich sind als die oft instabilen freien Ketimine, dürfte der Kupplung der Magnesiumverbindungen größere praktische Bedeutung zukommen als der der freien Verbindungen.

3.1.4. Dialkylamino-substituierte 2,3-Diaza-1,3-diene

N¹,N¹-Dialkylsubstituierte Amidine (14) konnten ebenfalls in präparativ brauchbarer Ausbeute (Tabelle 5) gekuppelt werden^[32]; die metallierten Amidine (13) (M = Li, MgBr) wurden

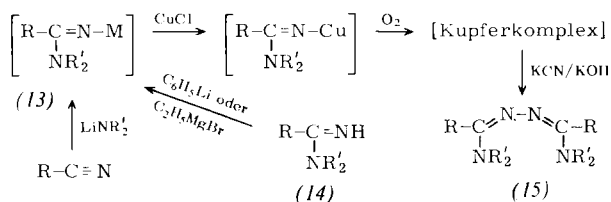


Tabelle 5. Synthese von 2,3-Diaza-1,3-dienen vom Typ (15) aus N¹,N¹-dialkylsubstituierten metallierten Amidinen (13) in 1,2-Dimethoxyäthan/Äther-Gemischen bei 85°C, Kupplung mit CuCl/O₂ (eingeklammerte Ausbeuten: mit CuBr₂) [32, 33].

R	2 R'	M	Ausb. [%]
C ₆ H ₅	—(CH ₂) ₅ —	Li	74 (71)
C ₆ H ₅	—(CH ₂) ₅ —	Li	18 [a]
C ₆ H ₅	—(CH ₂) ₄ —	Li	69
C ₆ H ₅	—(CH ₂) ₂ —O—(CH ₂) ₂ —	Li	83
C ₆ H ₅	—CH ₃ CH ₃ —	Li	67 (69)
C ₆ H ₅	—C ₂ H ₅ H ₃ C ₂ —	Li	70
CH ₃	—(CH ₂) ₅ —	MgBr	53
C ₂ H ₅	—(CH ₂) ₅ —	MgBr	59

[a] Bei diesem Versuch Molverhältnis (13)/CuCl = 1:0,2, sonst (13)/Cu-Halogenid = 1:1.

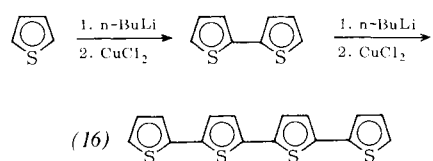
dazu auf dem angegebenen Weg bereitet (Ausbeute 80 bis 100%)^[33].

Bei den Kupplungen mit CuCl/O₂ entsteht in der ersten Phase eine in 1,2-Dimethoxyäthan/Äther (1:1) wenig lösliche kristalline Kupfer(I)-Verbindung, die in einem Fall [(13), R = C₆H₅, 2R' = —(CH₂)₅—, M = Li] in 95-proz. Ausbeute isoliert werden konnte^[34]. Sauerstoff reagiert mit diesen Verbindungen bei 20°C exotherm zu gelben Kupferkomplexen, aus denen die organischen Liganden (15) nur durch Behandeln mit KCN/KOH, Glycin oder konz. NH₃ freigesetzt werden. Die Kupferkomplexe sind so stabil, daß während der Reaktion keine Kupfer-Ionen freigesetzt werden. Daher kann – im Gegensatz zur Kupplung von Ketiminen (vgl. Abschnitt 3.1.3) und von nichtsubstituierten Amidinen (vgl. Abschnitt 4.4.2) – nicht mit *katalytischen* Mengen CuCl gekuppelt werden (Tabelle 5; 2. Versuch).

Am Beispiel von (14), R = C₆H₅, 2R' = —(CH₂)₅—, wurde gezeigt, daß auch *freie* N¹,N¹-dialkylierte Amidine mit einem Äquivalent CuCl und Sauerstoff in 1,2-Dimethoxyäthan bei 85°C zu Verbindungen (15) gekuppelt werden können. Die Ausbeute betrug allerdings nur 10%^[32].

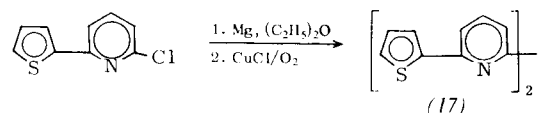
3.2. Di- und Polyhetaren-Synthesen

Hetarene des nucleophilen Typs („π-Elektronenüberschuß“) sind der oxidativen Kupplung gut zugänglich, da sich das Kupfer durch Wasserstoff-Lithium-Austausch mit anschließender Transmetallierung bequem einführen läßt. Bei der Umsetzung von Thiophen mit n-Butyllithium und danach mit einem mol CuCl₂ entsteht 2,2'-Bithienyl in 54-proz. Ausbeute^[36]; Anwendung von 2 mol CuCl₂ steigerte die Ausbeute auf 85%^[37]. Die Wiederholung der Kupplung führte in 64-proz. Ausbeute zu dem Quaterthiophen (16)^[38], dessen



erneute Kupplung noch nicht gelang^[38, 39]. Analog wurden die übrigen Verbindungen der Tabelle 6 erhalten.

Bei Hetarenen des elektrophilen Typs („π-Elektronenmangel“) ist ein Wasserstoff-Metall-Austausch präparativ im allgemeinen nicht möglich. Die Einführung des Kupfers erfolgte daher von den Halogeniden ausgehend durch Halogen-Lithium-Austausch oder Grignardierung mit anschließender Transmetallierung. Außer 2,2'-Bipyridyl und Derivaten (Tabelle 7)



wurde auch Verbindung (17) mit vier Hetarenenringen synthetisiert, allerdings nur in 5-proz. Ausbeute^[41].

Bei Anwendung von CuCl entstanden tieffarbige, in THF/Äther noch bei +60°C stabile Pyridylkupfer(I)-Verbindungen, die zur Auslösung der Kupplung mit Sauerstoff oxidiert wer-

Tabelle 6. Oxidative Kupplung nucleophiler Heterarene. T_{\max} = maximale Reaktionstemperatur. Die Lithiierung wurde bei -60 bis 0°C durchgeführt.

Li-Reagens	mol CuCl ₂	T_{\max} [$^\circ\text{C}$]	Produkt		Ausb. [%]	Lit.
n-BuLi [35]	2	66 [a]		X = S	85	[37]
	1	35 [b]		X = O	42	[40b]
	1	66 [a]		X = NCH ₃	30	[40b]
	1	35 [b]	(16)		64	[38]
t-BuLi	1	66 [a, c]		X = H	63	[40c, 41]
n-BuLi	1	66 [a]		X = Cl	82	[40c, 41]
LiN(iPr) ₂	5	35 [b]			6	[42]
n-BuLi	2	46 [d]		Y = CH, Z = N	21	[40a, 43]
	2	46 [d]		Y = N, Z = CH	18	[40a, 43]
	2	46 [d]		Y = Z = N	18	[40b, 43]
	2	46 [d]		X = H	14	[44, 45]
	2	140 [e]		X = n-C ₉ H ₁₇	24	[46]
	1	35 [b]			54	[38]
	1	35 [b]			25	[38]
	2	66 [a]			66	[46]

[a] In THF.

[b] In Äther.

[c] Kupplung mit CuCl/O₂.

[d] In Äther/THF (1:1).

[e] Wie [b], dann Diäthyläther abgezogen und in Di-n-butyläther gelöst.

Tabelle 7. Kupplung von Pyridin-Derivaten (Bedingungen s. Text) [47].

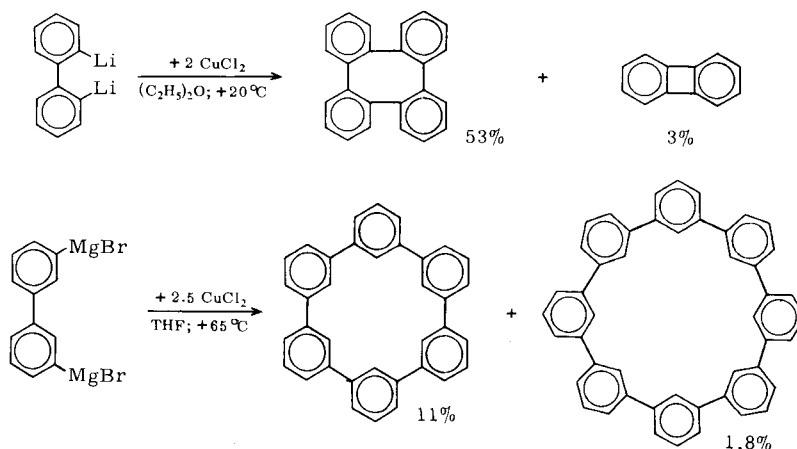
eingesetztes Pyridin-Derivat	Reagentien	Produkt	Ausb. [%] [a]
2-Brom-	BuLi/CuCl ₂	2,2'-Bipyridyl	61 (90)
	BuLi/CuCl/O ₂		44
	Mg/CuCl/O ₂		29
3-Brom-	BuLi/CuBr ₂	3,3'-Bipyridyl	48 (98)
	Mg/CuCl/O ₂		44
4-Chlor-	Mg/CuCl/O ₂	4,4'-Bipyridyl	37
2,6-Dibrom-	BuLi/CuBr ₂	6,6'-Dibrom-2,2'-bipyridyl	35 (90)

[a] In Klammern: Ausbeute bezogen auf die intermediär auftretenden Lithiopyridine, deren Menge durch Abfangen mit CO₂ oder Benzaldehyd ermittelt wurde.

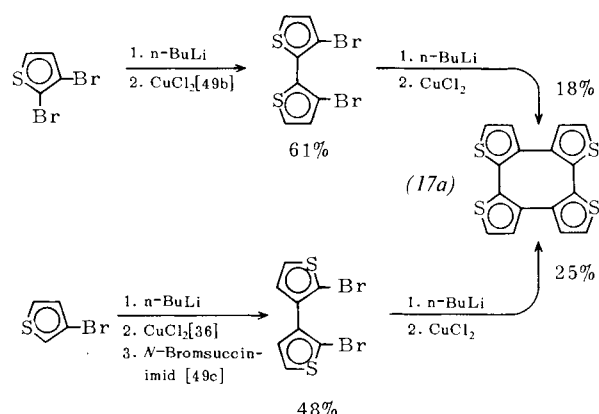
den mußten (20°C). Die mit CuCl₂ oder CuBr₂ in Lösung erhaltenen roten Pyridylkupfer(II)-Verbindungen zersetzten sich dagegen bereits bei 0°C , wobei die Kupplungsprodukte (Tabelle 7) fast quantitativ anfielen.

3.3. Cyclopolyaren-Synthesen

Die bisher bekannten Cyclopolyarene wurden meist durch oxidative Kupplung über Organoübergangsmetall-Verbindungen dargestellt; dabei zeichnete sich Kupfer wieder als besonders günstig aus. Zwei Synthesen, bei denen Organo-kupfer-Verbindungen als Zwischenstufen angenommen werden^[48, 49], seien formuliert.



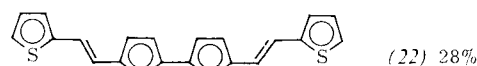
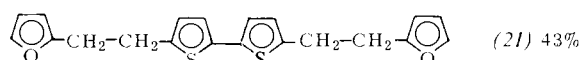
Kürzlich konnte auf zwei verschiedenen Wegen das heterocyclische Cyclotetraaren (17a) durch zweifache oxidative Kupplung dargestellt werden^[49a].



3.4. Protophan- und Heteraprotophan-Synthesen

Die oxidative Kupplung von Dihetarylalkanen (Alkylen-dihetarenen) und -silanen eignet sich gut zur Darstellung von Protophanen und Heteraprotophanen (vgl. auch Abschnitt 4.5.2; zur Nomenklatur vgl.^[50]). Bei Einführung des Kupfers

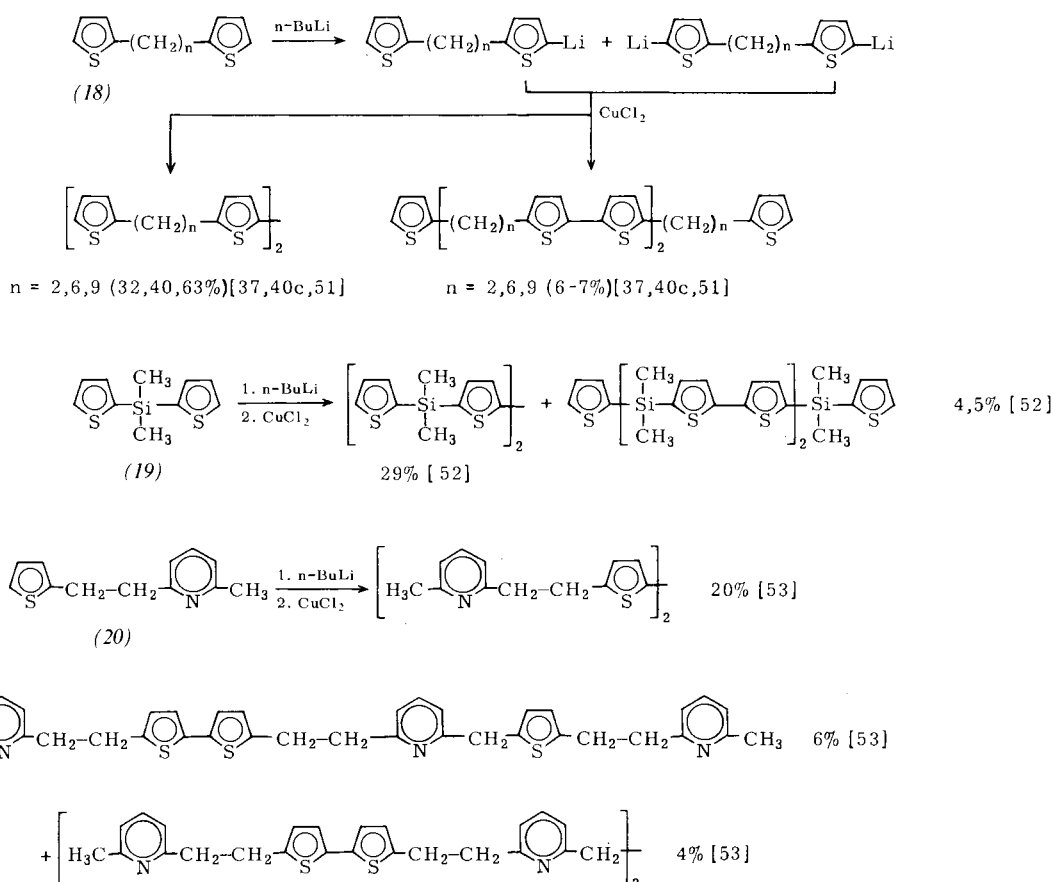
Dagegen liefern 1-(2-Furyl)-2-(2-thienyl)äthan^[54] und *trans*-1,2-Di(2-thienyl)äthylen^[51] unter entsprechenden Bedingungen jeweils nur ein tetranucleares Protophan [(21) bzw. (22)], da infolge unterschiedlicher Acidität der Hetarylreste bzw. Delokalisierung der negativen Ladung über das gesamte Molekül in diesen Fällen praktisch nur Monolithiierung eintritt.



4. Verknüpfung von C- oder N-Atomen mit sp^3 -Hybridisierung

4.1. Alkan-Synthesen

Nach Literaturangaben reagiert Isopentylmagnesiumbromid mit CuCl_2 in Äther bei ca. -10°C zu mehr als 60% zum Kupplungsprodukt 2,7-Dimethyloctan^[55], Äthylmagnesiumbromid dagegen mit CuCl im gleichen Lösungsmittel bei 0°C

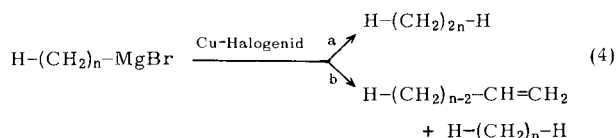


auf dem Lithiierungs-/Transmetallierungs-Weg erhält man aus (18), (19) und (20) jeweils ein Gemisch von tetra- und hexanuclearen Kupplungsprodukten, da bei der Umsetzung mit einem mol *n*-Butyllithium jeweils nebeneinander eine Mono- und eine Dilithiumverbindung entstehen. Aus (20) wird zusätzlich noch ein octanucleares Kupplungsprodukt gebildet.

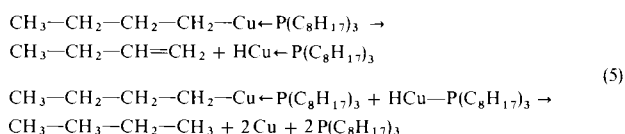
ausschließlich zu Äthylen und Äthan^[56]. Wie kommt es zu so unterschiedlichen Reaktionen?

Nach unseren Erfahrungen laufen bei der Einwirkung von Kupferhalogeniden auf Alkylmagnesiumhalogenide in der Regel gemäß Gl. (4) nebeneinander die Kupplung nach a) und die Disproportionierung nach b) ab. Die Disproportionierung

wird wahrscheinlich allgemein durch β -Eliminierung einer Kupferhydrid-Spezies aus der intermediär gebildeten Organo-kupfer-Verbindung eingeleitet und muß immer befürchtet werden, wenn sich gemäß (25) (s. u.) vicinal zum Cu-Atom ein H-Atom befindet.

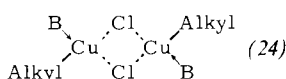
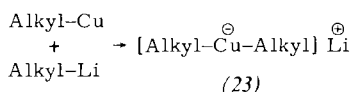


Whitesides et al.^[57] wiesen bei der Thermolyse von *n*-Butyl-(trioctylphosphan)-kupfer(I) die Kupferhydrid-Eliminierung eindeutig nach und postulierten die Reaktion nach Gl. (5). Ähnlich scheint die (autokatalytische) Disproportionierung der Liganden von Alkylkupfer(I)-Verbindungen abzulaufen, die nicht mit einem Phosphan komplexiert sind^[58].



Die die Ausbeute an Kupplungsprodukt schmälern Disproportionierung kann auf mehreren Wegen zurückgedrängt werden:

a) Die Kupplung findet in relativ hohem Maße (14–88 %) statt, wenn die Alkylkupfer(I)-Verbindungen in Cuprat-Komplexe (23) übergeführt werden. Wegen der relativ hohen ther-



mischen Stabilität dieser Verbindungen, in denen die Alkylreste offenbar zur Verknüpfung günstig angeordnet sind, muß zur Kupplung mit Sauerstoff oxidiert werden. Auch Cyclisierungen waren möglich (25–30 % Ausbeute)^[7]

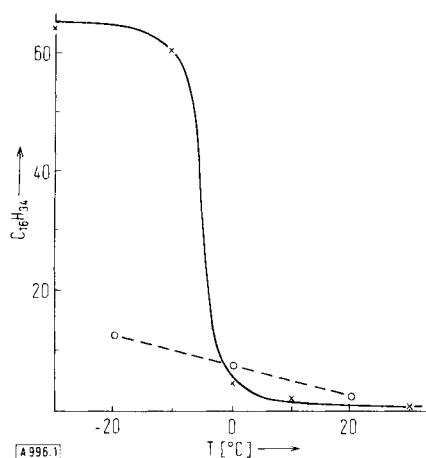


Abb. 1. Ausbeute an Kupplungsprodukt Hexadecan bei der Umsetzung von Octylmagnesiumbromid in Äther mit einem mol CuCl_2 (—) oder CuCl (---) in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur [60].

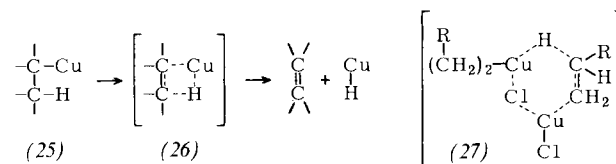
b) Nach unseren Untersuchungen fördern tiefe Temperatur und CuCl_2 die Kupplung, während höhere Temperatur und CuCl die Disproportionierung begünstigen (Abb. 1). Die sprunghafte Änderung der Ausbeute bei der Umsetzung von Octylmagnesiumbromid mit CuCl_2 bei ca. -5°C (Abb. 1) läßt vermuten, daß die Kupplung in Alkylkupferhalogenid-Aggregaten abläuft, die bei -5°C zu niedrigeren Aggregaten [z. B. (24)^[59]] oder zu Monomeren zerfallen, die für die Kupplung ungünstiger sind^[60] (B = Diäthyläther).

c) Auch der Alkylrest beeinflusst das Kupplungs-/Disproportionierungs-Verhältnis wesentlich: nach Tabelle 8 ist beim Cyclohexylrest der Kupplungsanteil weit höher als beim Cyclopentyl- oder Octylrest. Die Verhältnisse liegen also analog

Tabelle 8. Umsetzung von Alkylmagnesiumbromiden RMgBr mit einem mol CuCl_2 (eingeklammerte Ausbeuten: mit CuCl in Äther bei 0°C [60]) zum Kupplungsprodukt ($\text{R}-\text{R}$) und zu den Disproportionierungsprodukten Alkan (RH) und Alken.

R	R—R	Ausb. [%] Alkan	Alken
Octyl	9 (3)	47 (47)	43 (49)
Cyclohexyl	58 (26)	21 (39)	21 (34)
Cyclopentyl	1	46 [40b]	42 [40b]

wie bei der oxidativen Kupplung sekundärer Amine (vgl. Abschnitt 4.2). Da *syn*-Eliminierungen mit koplanarem Übergangszustand beim Cyclohexylrest wegen dessen stabiler Sesselkonformation energetisch weit ungünstiger sind als beim Cyclopentylrest oder bei offenkettigen Alkanen^[61], wird die Ausnahmestellung des Cyclohexylrestes am besten so erklärt, daß die Disproportionierung durch eine *syn*-koplanare β -Eliminierung von Kupferhydrid eingeleitet und daher bei den Cyclohexylkupfer-Verbindungen gehemmt wird. Für die *syn*-



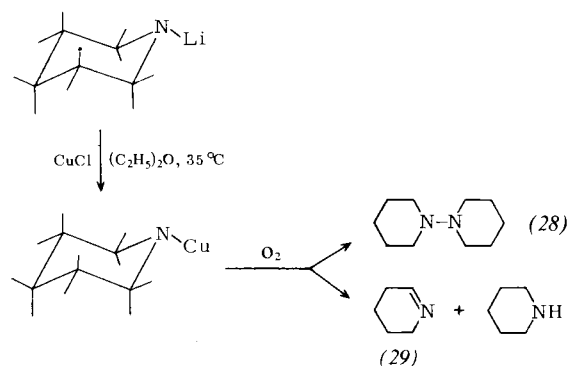
$\text{Cu} = \text{Cu}^{\text{I}}$ oder Cu^{II}

Eliminierung von Kupferhydrid kommt in erster Linie der Übergangszustand (26) in Betracht, aber auch sechszentrig Übergangszustände, z. B. (27), sind denkbar.

4.2. Synthese von Hydrazin-Derivaten

Umsetzungen von *N*-Chlordialkylaminen mit feinverteiltem Kupfer führten statt zu den erwarteten Tetraalkylhydrazinen zu Azomethinen^[62]. Da Kupferdialkylamide, wie unten gezeigt, zur Azomethin-Bildung neigen, dürften dabei primär solche Verbindungen entstanden sein.

Erzeugt man Kupferdialkylamide in siedendem Äther durch Transmetallierung aus den Lithiumamiden, so bilden sich neben Azomethinen auch Hydrazin-Derivate^[27, 63], in den von uns untersuchten Fällen (Tabelle 9) allerdings nur bei sechsgliedrigen cyclischen Aminen^[64, 65]. Wegen der relativ hohen thermischen Stabilität der Kupfer(I)-amide müssen dabei die Lithiumamide mit CuCl_2 oder CuCl/O_2 umgesetzt werden.



Bei der am besten untersuchten Umsetzung von CuCl_2 mit Lithiumpiperidid wird außer dem Hydrazin-Derivat (28) und dem Azomethin (29) eine zu (29) äquimolare Menge Piperidin gebildet. Neben der Kupplung findet also wie bei Alkylkupfer-Verbindungen Disproportionierung der Liganden statt.

Tabelle 9. Umsetzung von Aminen und Lithiumamiden mit CuCl/O_2 zu Hydrazin-Derivaten und Azomethinen in Äther bei 35°C [63].

Li-Amid	Cu-Halogenid: Li-Amid: freiem Amin	Kupplungs- produkt	Ausb. [%] [a] Azomethin
Li-Piperidid	1:1:20 (1:2:20) [b] 1:1:2 (1:1:0) [d]	110 [c] (59) 29 (8)	60 (53) 34 (14) [e]
Li-Morpholid	1:1:9.5	80	—
Li-Pyrrolidid	1:1:9.5	—	278 [c]
Li-Diäthylamid	1:1:7.2	—	31
Li-(N-Methylanilid)	1:1:6.6	—	(Harzbildung)

[a] Ausbeute bezogen auf Lithiumamid.

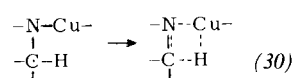
[b] Aufgrund der stöchiometrischen Verhältnisse dürfte in diesem Fall ein Cuprat-Komplex entstehen.

[c] Die 100% übertreffende Ausbeute zeigt, daß Piperidin sowie Pyrrolidin in den Kupplungs- und/oder Disproportionierungsprozeß einbezogen werden.

[d] Mit CuCl_2 .

[e] Daneben entstehen 15% Piperidin.

Diese Disproportionierung, die sonst der Kupplung den Rang abläuft, ist offenbar bei den Kupferverbindungen sechsgliedriger cyclischer Amine (Piperidin, Morpholin) energetisch ungünstig. Dies entspricht völlig den Verhältnissen bei den Alkylkupfer-Verbindungen (vgl. Abschnitt 4.1) und kann analog erklärt werden, also durch Hinderung einer konzertierten syn- β -Eliminierung einer Kupferhydrid-Spezies [Übergangszustand (30)?] infolge relativ stabiler Sesselkonformation des cyclischen Systems. Beim Morpholin („4-Oxapiperidin“) kommt es aus ungeklärten Gründen offenbar überhaupt nicht zu einer solchen Eliminierung.



Die Luftoxidation von freiem Piperidin in Gegenwart von CuCl (in Äther bei 35°C) führt nur in geringem Maß zum Kupplungsprodukt (28) (1%) und zum Azomethin (29) (5%).

4.3. Synthese von Azoverbindungen

Primäre Arylamine werden durch Sauerstoff in Gegenwart von CuCl zu Azoverbindungen oxidiert^[13]. Es wird angenom-

men, daß aus einer aggregierten Arylaminkupfer(II)-Verbindung ein Hydrazobenzol-Kupfer(I)-Komplex (31) entsteht (dizentrische Ligandenkupplung), dessen organische Komponente dann zur Azoverbindung dehydriert wird^[66]. – Einige Heterarylamine wurden von uns analog gekuppelt (Tabelle 10)^[67].

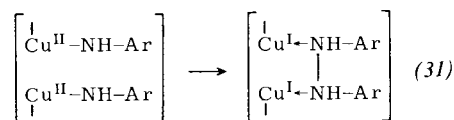


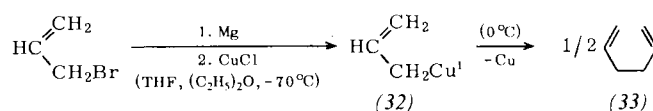
Tabelle 10. Oxidation von Heterylaminen mit CuCl/O_2 zu Azoverbindungen (in Pyridin bei 20°C) [67].

Amin	Ausb. [%]
2- und 4-Aminopyridin	0
3-Aminopyridin	27
3-Aminochinolin	29
2-Aminothiazol	27

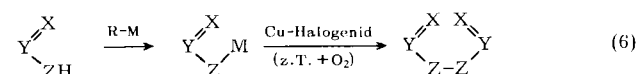
4.4. Kupplung von Verbindungen mit Allyl- und Heteroallylgruppen

4.4.1. Kupplungen ohne Sekundärreaktionen

Wilke^[68] beschrieb die Kupplung von an Nickel gebundenen Allylgruppen. Das dabei erhaltene 1,5-Hexadien („Bisallyl“) (33) konnte auch über das als gelblicher Niederschlag auftretende Allylkupfer(I) (32) gewonnen werden (99%)^[69]



Aufgrund der praktisch quantitativen Ausbeute bei dieser Kupplung wurde untersucht, ob Heteroallyl-Liganden ähnlich glatt gekuppelt werden können (Tabellen 11, 12 und 13). Die Kupplungen verliefen nach Gl. (6); in einigen Fällen (Tabelle 13) schlossen sich Sekundärreaktionen an.



M = Alkalimetall oder MgBr


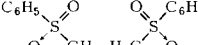

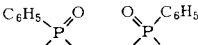


Nahezu quantitative Kupplung war nur bei der 1-Azaallylgruppe (Tabelle 11) zu erreichen. Auffällig schlecht wurden die Sauerstoff enthaltenden Gruppen gekuppelt. Da Heteroallylkupfer(I)-Verbindungen stabiler sind als Allylkupfer(I), waren als Kupplungsreagentien meist Kupfer(I)-halogenid/ O_2 oder Kupfer(II)-halogenid erforderlich. Bei den Säureamiden (1-Oxa-3-azaallylgruppe) war das Ergebnis sogar nur bei Anwendung von Kupfer(II)-halogenid/ O_2 befriedigend; möglicherweise treten hier intermediär Kupfer(III)-Verbindungen auf.

Einige Befunde bedürfen der näheren Erläuterung: Nach Tabelle 11 entstand das 1,4-Diketon Dibenzoyläthan aus Acetophenon nur zu 11%^[70] (mit CuCl/O_2 oder CuCl_2 noch geringere Ausbeute). Die Ausbeute erhöhte sich aber auf ca.

Acetophenon und vermutlich allgemein Arylmethylketone für die oxidative Kupplung mit der Gruppierung $\text{=N-N=C(C}_6\text{H}_5)_2$ zu maskieren.

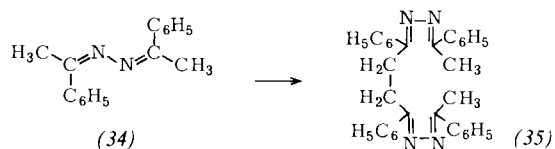
eingesetzt	Alkali- metallierung mit	Trans- metallierung u. Kupplung mit	T _{max} [°C]	Produkt	Ausb. [%]	Lit.
	NaNH ₂ [a]	CuCl [b]	20		11	[70, 71]
	LiN(iPr) ₂ [b]	CuCl/O ₂ [b]	60		= C ₆ H ₅ , R' = H 96 [72] = 1-Naphthyl, R' = H 80 [72] = C ₆ H ₅ , R' = CH ₃ [f] 57 [72] = C ₆ H ₅ , R' = C ₂ H ₅ [f] 76 [72] -R' = -(CH ₂) ₄ - [f] 53 [72]	
	NaNH ₂ [c] NaNH ₂ [c] LiN(iPr) ₂ [b]	CuJ [c] CuCl [a] CuCl [d]	50 50 60		= C ₆ H ₅ , R' = H [f] 57 [73, 74, 77] = C ₆ H ₅ , R' = CH ₃ [f] 32 [73, 74, 77] = H, R' = C ₆ H ₅ 31 [73, 74, 77]	
	NaNH ₂ [e]	CuBr ₂ /O ₂ [d]	67		R = C ₆ H ₅ 29 [23, 75] R = n-C ₅ H ₁₁ 24 [23, 75] R = CH ₃ 0 [23, 75]	
	NaNH ₂ [b]	CuCl/O ₂ [c]	60		59 [70, 75]	

[h] Dem Fp nach zu urteilen liegt die von T. W. Milligan u. B. C. Minor, J. Org. Chem. 27, 4663 (1962) beschriebene *meso*-Form der angegebenen Struktur vor. Hiermit wird eine Strukturangabe [75] korrigiert, die sich auf eine ältere Literaturstelle stützt.

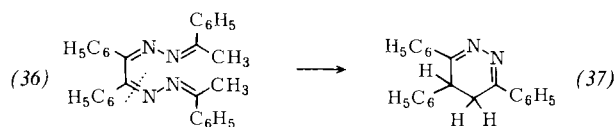
eingesetzt	Erstmetallierung mit	Transmetallierung u. Kupplung mit	T _{max} [°C]	Produkt	Ausb. [%]	Lit.
	C ₂ H ₅ MgBr [a]	CuCl/O ₂ [b]	20		21	[70, 77]
	C ₆ H ₅ Li [a]	CuBr ₂ [c]	60		R = C ₆ H ₅ , R' = H [d] 48 [70] R = R' = C ₆ H ₅ 34 [25] R = C ₆ H ₅ , R' = CH ₃ 4 [25] R = C ₆ H ₅ , R' = n-C ₃ H ₇ 6 [25] R = R' = CH ₃ 35 [25]	
	C ₆ H ₅ Li [c, e]	CuBr ₂	60	 [f]	30	[25]

[f] Dieses sehr hydrolyseempfindliche Kupplungsprodukt konnte nicht rein dargestellt werden. Salzsäure hydrolysierte zum bekannten Bis(phosphanoxid) [25].

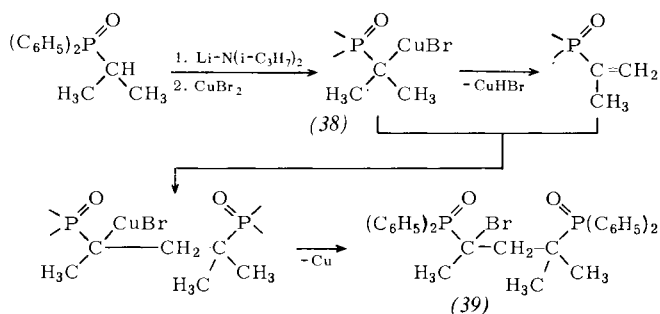
Aus dem in Tabelle 11 nicht aufgeführten *Acetophenonazin* (34), das der Kupplung zwei Ansatzpunkte bietet, entstand bei der Umsetzung mit je einem mol Lithiumdiisopropylamid und CuCl/O₂ das Dehydridimere (35) (54%) neben polymeren Verbindungen. Eine intramolekulare Kupplung von (35) an den Methylgruppen war auch bei Anwendung des Verdünnungsprinzips nicht möglich^[25].



Auch ein analoger Cyclisierungsversuch mit (36) führte nicht zum erwarteten zehngliedrigen Ring. Unter Fragmentierung entstand das bekannte^[76] Dihydropyridazin (37) (17%)^[25].



Bei Versuchen zur Kupplung von *Phosphanoxiden* (Tabelle 12) entstanden die Kupplungsprodukte zu weniger als 10%, wenn die intermediär auftretende Organokupfer-Verbindung die konstitutionelle Voraussetzung zur β -Eliminierung von Kupferhydrid besitzt. In besonderem Maße (sechs zu Cu vicinale H-Atome) ist dies bei der hypothetischen Zwischenstufe (38) der Fall. Bezeichnenderweise wurde hier nur das anomale Produkt (39) (11%) erhalten, das auf dem angegebenen Weg entstanden sein könnte^[25].



Wo für die Kupplungen der Tabellen 11 und 12 nicht ausschließlich Kupfer(I)-halogenide verwendet wurden, waren die Heteroallylkupfer(I)-Verbindungen bei Raumtemperatur

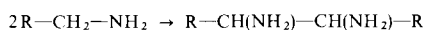
Tabelle 13. Mit Sekundärreaktionen verbundene oxidative Kupplungen von Heteroallylverbindungen. T_{max} = maximale Reaktionstemperatur.

eingesetzt	1. Zwischenstufe	Transmetallierung u. Kupplung mit	T _{max} [°C]	Produkt	Ausb. [%]	Lit.
N-Benzylidenbenzylamin + NaNH ₂		CuBr ₂ [a]	35		20	[70, 73]
Hydrazone + NaNH ₂		CuCl/O ₂ [a]	20-30		46 30	[71, 75] [71, 75]
Methylphenyldiimin + n-BuLi		CuCl/O ₂ [b]	~20		30	[29]
Nitrile + NaNH ₂		CuCl [b] CuCl ₂ [b] CuCl/O ₂ [b] CuCl ₂ /O ₂ [b] CuCl ₂ /O ₂ [b]	85		0 32 45 74 47 30	[80] [80] [80] [80] [80] [80]

[a] In Äther.

[b] In 1,2-Dimethoxyäthan.

Die in Tabelle 11 aufgeführten *Azomethine* (2-Azaallylverbindungen) können nach bekannten Methoden bequem aus Aminen gewonnen werden, und ihre Kupplungsprodukte sind durch saure Hydrolyse glatt zu 1,4-Diaminen abbaubar. Die Kupplungen dieser Azomethine ermöglichen daher Diamin-Synthesen nach dem Schema



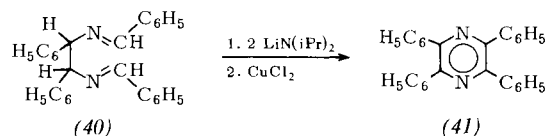
Die Gruppe =CR'R'' dient dabei als „Synthesemaske“.

stabil. Diese stabilen Organokupfer(I)-Verbindungen sind vielversprechende Reagentien für Additionen an ungesättigte Verbindungen und Substitutionen an reaktiven Halogeniden^[78] analog zu den Reaktionen in Tabelle 1 und 2^[79].

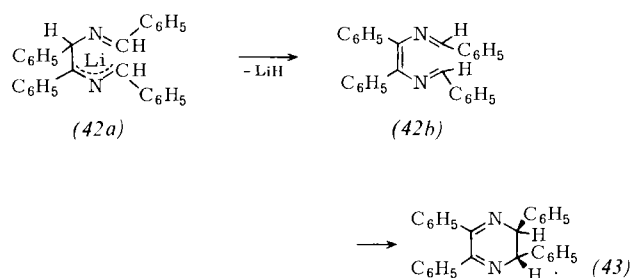
4.4.2. Kupplungen mit Sekundärreaktionen

Einigen Kupplungen (Tabelle 13) folgen Sekundärreaktionen (Eliminierung, Isomerisierung, Dehydrierung, Cyclisierung unter Aromatisierung).

Bei der Bildung des 2,3,5,6-Tetraphenylpyrazins (41) (Tabelle 13) darf (40) als Zwischenstufe angenommen werden, denn dessen *meso*-Form konnte durch Einwirkung von Lithiumdiisopropylamid und CuCl₂ (in Äther bei 20°C) in 11-proz. Ausbeute zu (41) cyclisiert werden^[74].



Kupfer ist am eigentlichen Cyclisierungsschritt vermutlich nur indirekt beteiligt, denn die Cyclisierung, (40) → (41) gelang in etwas geringerer Ausbeute (4 %) auch mit Lithiumdiisopropylamid allein. Als Nebenprodukt wurde *trans*-2,3-Dihydro-2,3,5,6-tetraphenylpyrazin (43) (7 %) gebildet. Der Schluß liegt nahe, daß über (42a) das 2,5-Diazatrien (42b) entsteht und electrocyclisch zu (43) weiterreagiert^[74].



Bei den zu *s*-Triazolen führenden Kupplungen erübrigte es sich, dem Reaktionsgemisch zur Freisetzung des organischen Reaktionsproduktes starke Komplexbildner zuzusetzen. Die durch Kupplung entstehenden Kupferkomplexe sind also labil.

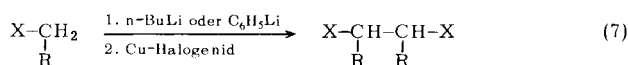
Sauerstoff und einer *katalytischen* Menge (0.1 mol) CuCl in 3,5-Diphenyl-*s*-triazol (28 %) übergeführt werden^[80].

Bei diesen Kupplungen treten intermediär 1,3-Diazaalkylkupfer-Verbindungen auf. Eine davon, Kupfer(I)-benzamidid^[81], wurde nach der Umsetzung von Natriumbenzamidid mit CuCl in 1,2-Dimethoxyäthan bei 20–35°C isoliert (80 %). Diese in trockenem Zustand gegen Luft unempfindliche gelbe Verbindung, die einfacher durch Umsetzen von Benzamidin mit CuCl in wäßrig-ammoniakalischer Lösung zugänglich ist, reagiert in 1,2-Dimethoxyäthan bei 85°C mit Sauerstoff zu 3,5-Diphenyl-*s*-triazol (45 %)^[80].

4.5. Synthese von Dihetaryläthanen, Protophanen und Phanen

4.5.1. Dihetaryläthane

Die oxidative Kupplung über Organokupfer-Verbindungen eignet sich gut zur Verknüpfung von Alkylgruppen, die an elektrophilen Hetarenen haften^[82, 83]. Dabei entstehen nach Gl. (7) 1,2-Dihetaryläthane (Äthylendihetarene). Die Ausbeuten sind auch dann gut, wenn die Struktur der Organokupfer-Zwischenstufe die β-Eliminierung einer Kupferhydrid-Spezies erlauben würde (Tabelle 14, Versuche 2–4 und 7).



X = Hetaryl

Bei diesen Kupplungen wurde nie eine anomale Verknüpfung beobachtet. Dagegen entstanden bei der Umsetzung von 2-Lithiomethyl-pyridin mit CoCl₂ (über Radikale?) neben 2,2'-Äthylendipyridin (1,2-Di(2-pyridyl)äthan) (11 %) die anomalen Kupplungsprodukte (44a) (10 %) und (44b) (2 %)^[47]. Mit

Tabelle 14. Kupplung von Alkylhetarenen nach Gl. (7) [Lithiierung mit n-BuLi oder C₆H₅Li, Transmetallierung mit CuCl (eingeklammerte Ausbeuten: mit CuBr₂); Zugabe von 1 bis 1.1 mol CuCl bei –10 bis 0°C zur Lösung der Organolithium-Verbindung. Anschließend wurde im allgemeinen auf 50–60°C erwärmt].

Nr.	X	R	Ausb. [%]	Lit.	<i>meso</i> : <i>racem</i>
1	2-Pyridyl [a]	H	72 (78)	[82, 84a]	—
2		CH ₃	63	[47, 82]	1:1.9
3		C ₂ H ₅	69	[47]	1:3.0
4		<i>i</i> -C ₃ H ₇	63	[84b]	1:3.4
5		<i>t</i> -C ₄ H ₉	0	[84b]	—
6		C ₆ H ₅	69	[47, 82]	?
7	4-Methyl-2-pyridyl [a]	H	73	[84c]	—
8	6-Methyl-2-pyridyl [a]	H	71 (77)	[82, 84a]	—
9	6-Äthyl-2-pyridyl [b, c]	H	63	[84c]	—
10	4-Pyridyl [a]	H	54	[47, 82]	—
11		CH ₃	40	[47, 82]	?
12		C ₂ H ₅	34	[47, 82]	?
13		C ₆ H ₅	65	[47, 82]	?
14	2-Chinolyl [d]	H	67 (69)	[32, 82]	—
15	4-Chinolyl [d]	H	58	[32, 82]	—
16	2-Phenyl-4-chinolyl [d]	H	74	[32, 82]	—
17	3-Methyl-2-chinoxalyl [d]	H	61	[32, 82]	—

[a] In THF/Diäthyläther (ca. 1:1).

[b] In Anisol.

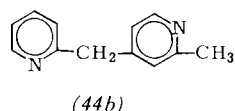
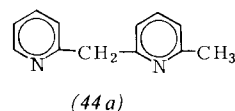
[c] Transmetallierung mit CuCl₂.

[d] In 1,2-Dimethoxyäthan/Diäthyläther (ca. 1:1).

Dementsprechend konnte – anders als bei der Kupplung der *N,N*-dialkylierten Amidine (vgl. Abschnitt 3.1.4) – Natriumbenzamidid ohne wesentliche Ausbeuteminderung auch mit

FeCl₂, FeCl₃ und NiCl₂ reagiert 2-Lithiomethyl-pyridin in Äther wie mit Kupferhalogeniden ausschließlich zu 2,2'-Äthylendipyridin (51, 44 bzw. 44 %)^[47].

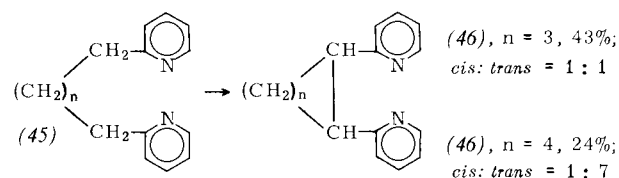
Wo *meso*- und *racem*-Form entstehen könnten, treten beide auf. Bei R = Alkyl ist die *racem*-Form (niedriger schmelzend) begünstigt (Tabelle 14, Versuche 2–4), und zwar zunehmend mit wachsender Größe des Alkylrestes. Die bevorzugte Bildung der *racem*-Form spricht gegen das Auftreten von Radikalen,



denn bei der peroxid-initiierten, radikalischen Dehydrodimerisierung von 2- und 4-Alkylpyridinen entsteht bevorzugt die *meso*-Form (höher schmelzend)^[85].

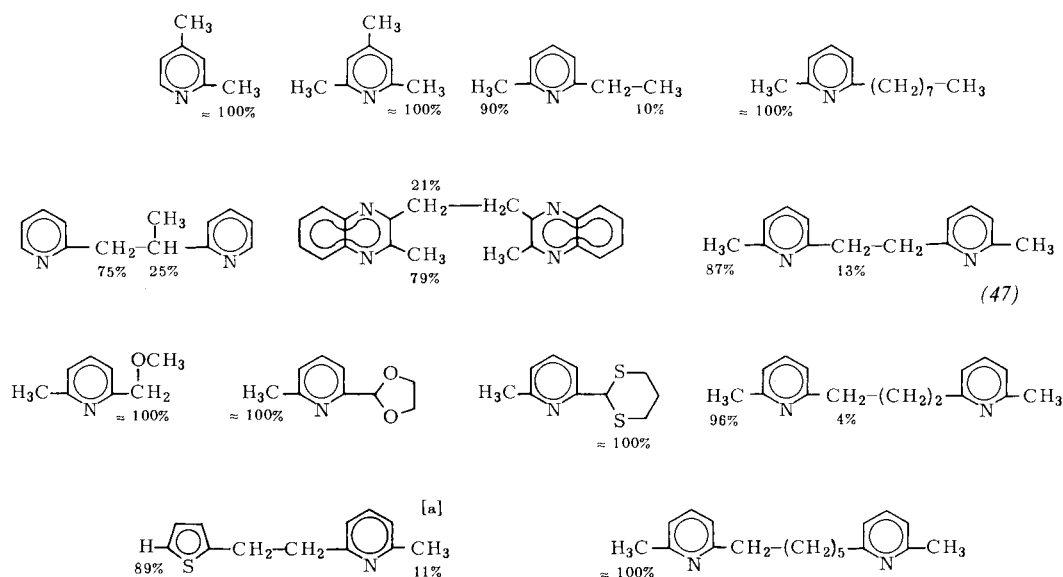
Da auch kompliziertere Alkylpyridine bei tiefer Temperatur ziemlich regioselektiv lithiiert werden können (Tabelle 15)

Die in Tabelle 15 angegebenen Alkylpyridine mit einer Äther-, cyclischen Acetal- oder cyclischen Dithioacetalgruppe konnten durch Umsetzen der Lithiumderivate mit Kupferhalogeniden oder Kupferhalogenid/O₂ nicht oder nur in geringem Maße gekuppelt werden. Dies dürfte auf die zu große thermische Stabilität der entstehenden Organokupfer-Verbindungen zu-



rückgehen. 1,2-Dibromäthan^[86] erwies sich hier als günstigeres Kupplungsreagens (Tabelle 16)^[87]

Tabelle 15. Lithiierung an den angegebenen Stellen, bezogen auf Gesamtmetallierung (= 100%), mit n-BuLi bei -70°C in THF [35, 47, 53, 84c, 87].



[a] In diesem Fall tritt eine rasche Lithiierung erst nach Zusatz von Tetramethyläthylendiamin ein.

und sich der Metallierungsort bei der Transmetallierung mit Kupferhalogeniden nach bisherigen Erfahrungen nicht ändert, sind auch in solchen Fällen präparativ brauchbare Kupp-

Intramolekulare Kupplungen von α,ω -Dipyridylalkanen (45) mit je 2 mol Phenyllithium (ca. 20°C) und CuCl (-50 bis +20°C) in THF führten zu α,β -Dipyridylcycloalkanen (46).

Tabelle 16. Ausbeute [%] am angegebenen Produkt bei der Kupplung entsprechender Organolithium-Verbindungen (in THF [35] bei -70 bis +70°C im Falle 1–3, bei -70 bis +20°C im Falle 4) [87].

Nr.	Kupplung mit	1	2	3	4
1	CuCl	6	0	4	
2	CuBr ₂	6	0	11	
3	CuCl/O ₂	12	6	18	
4	Br-(CH ₂) ₂ -Br	32	33	41	34

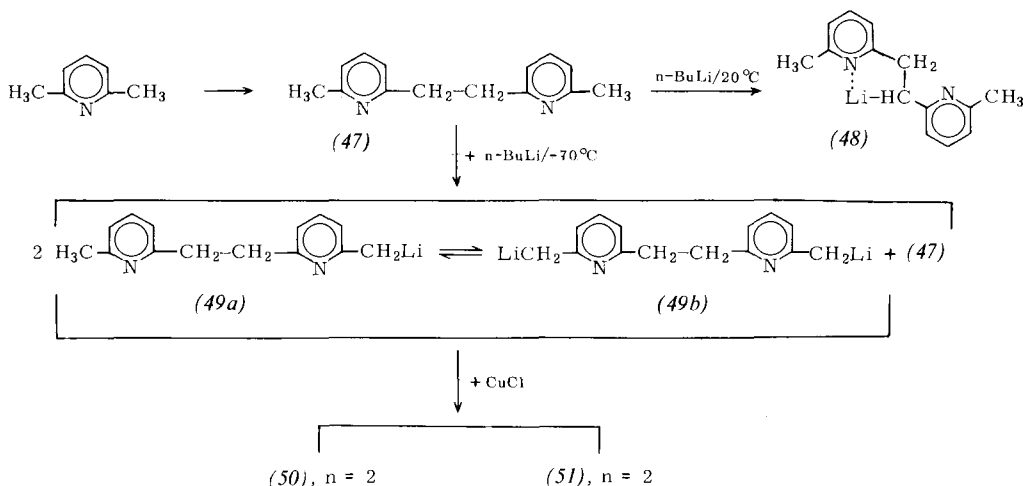
lungen möglich (vgl. Tabelle 14, Versuche 7 und 9 sowie Abschnitt 4.5.2).

(45), n=0, wurde unter gleichen Bedingungen zu 2,2'-Vinylendipyridin (1,2-Di(2-pyridyl)äthylen) dehydriert^[47, 88].

4.5.2. Protophane

Bei 2,6-Dimethylpyridin kann die oxidative Kupplung über Organokupfer-Verbindungen wiederholt eintreten, da gemäß Tabelle 15 das erste Kupplungsprodukt 1,2-Bis(6-methyl-2-pyridyl)äthan (**47**) bei -70°C in THF mit *n*-Butyllithium selektiv an den Methylgruppen metalliert wird^[89, 90]. Bei Anwendung von 1 mol *n*-Butyllithium entsteht ein Gemisch der Mono- und Dilithiumverbindung (**49a**) bzw. (**49b**). Anschließendes Umsetzen des Gemisches mit CuCl (bei -70°C , dann Erwärmen auf 60°C) führt daher zu den Protophanen (**50**) und (**51**) mit jeweils $n=2$.

Analog wurden aus höheren Homologen von (47), die nach Tabelle 15 noch selektiver als (48) „außen-lithiiert“ werden, tetra- bzw. hexanucleare Protophane (50) und (51) gewonnen.



bei denen kürzere ($n = 2$) und längere ($n = 3, 5, 6, 8$) Alkylensegmente abwechseln^[91]. Tabelle 17 orientiert über die Ausbeuten und die in diesem Fall interessanten, scharfen Schmelzpunkte.

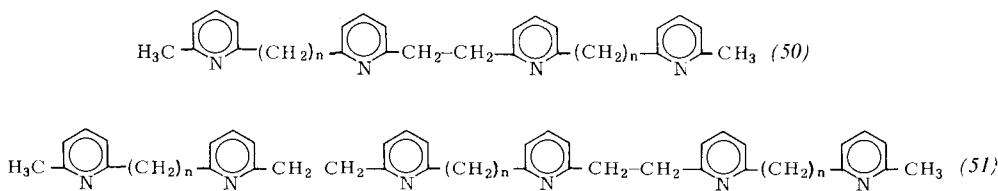
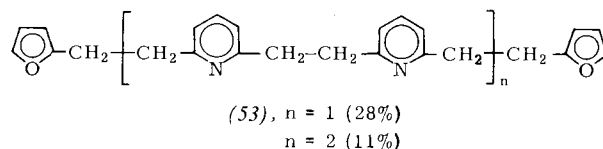
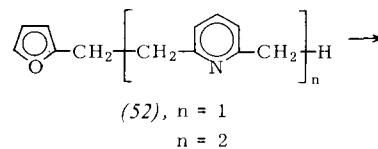


Tabelle 17. Ausbeuten und Schmelzpunkte von Pyridinopropenen (eingeklammerte Ausbeuten: Kupplung mit 1,2-Dibromäthan statt mit CuCl) [47, 87, 89, 91].

n	(50)		(51)	
	Ausb. [%]	Fp [°C]	Ausb. [%]	Fp [°C]
2	43 (25)	147-148	8 (14)	180-181
3	44 (24)	111-112	8 (13)	142-143
5	46 (22)	79	9 (17)	110-111
6	44 (25)	86	3 (16)	113
8	46 (26)	84	5 (14)	129-130

Anders als elektrophile Hetarylreste begünstigen nucleophile Hetarylreste den Lithium-Wasserstoff-Austausch durch n-Butyllithium an anhaftenden Alkylsubstituenten nicht. Außerdem wird der Furylrest bei tiefen Temperaturen praktisch nicht



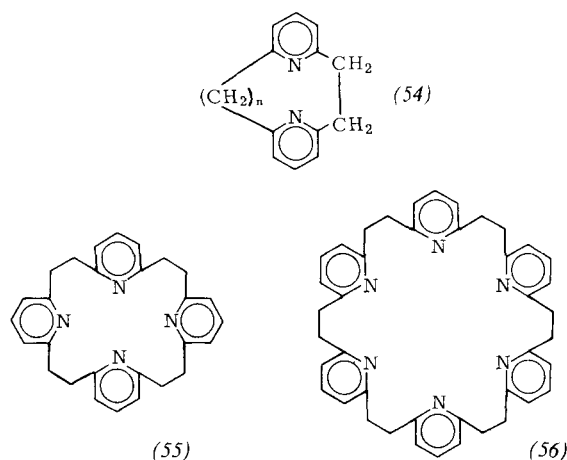
lithiiert. Daher konnten die Verbindungen (52) durch aufeinanderfolgende Einwirkung von n-Butyllithium (in THF bei

–40°C) und CuCl (bei –40°C) zu den Protophanen (53) gekuppelt werden, die unterschiedliche Hetarenkerne enthalten^[9,21].

4.5.3. Phane

Mit 2 mol n-Butyllithium reagiert 1,2-Bis(6-methyl-2-pyridyl)-äthan (47) in THF bei -70°C in 82-proz. Ausbeute zur Dilithiumverbindung (49b). Deren Umsetzung mit 2 mol CuCl bei -70 bis $+70^{\circ}\text{C}$ in THF ergab in nur 0.7 bzw. 4-proz. Ausbeute die bekannten^[47, 93] Phane (54), $n=2$, und (55); massenspektroskopisch war daneben das octanucleare Phan (56) nachweisbar^[47]. Unter vergleichbaren Bedingungen (CuCl₂ statt CuCl) lieferten zu (49b) homologe Dilithiumverbindungen die dinuclearen Phane (54), $n=3-6$ (Ausbeuten 2, 15, 3 bzw. 4%)^[87, 94]. Mit Ausnahme von (54), $n=4$, entstehen auch hier die Verbindungen trotz Anwendung des Verdünnungsprinzips in nur geringer Ausbeute. Mit 1,2-Dibrom-

äthan als Kupplungsreagens war allerdings die Bildung von Phanen überhaupt nicht nachweisbar^[87].



Meinen an den geschilderten Untersuchungen beteiligten Mitarbeitern gilt mein herzlicher Dank. Die vorliegende Übersicht möge allen eine bleibende Erinnerung an gemeinsame Arbeitsjahre sein.

Eingegangen am 2. Mai 1973 [A 996]

- [1] Protophane und Polyarene, 13. Mitteilung. – 12. Mitteilung: [94].
- [2] Vgl. J. E. Gowan u. T. S. Wheeler: Name Index of Organic Reactions. Longmans, Green and Co., London 1960.
- [3] M. G. Jacquemin, Bull. Soc. Chim. Fr. [2] 43, 556 (1885).
- [4] F. Straus, Liebigs Ann. Chem. 342, 201 (1905).
- [5] G. M. Whitesides u. C. P. Casey, J. Amer. Chem. Soc. 88, 4541 (1966); G. M. Whitesides, C. P. Casey u. J. K. Krieger, ibid. 93, 1379 (1971).
- [6] Th. Kauffmann u. W. Sahm, Angew. Chem. 79, 101 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 85 (1967).
- [7] G. M. Whitesides, J. SanFilippo, Jr., C. P. Casey u. E. J. Panek, J. Amer. Chem. Soc. 89, 5302 (1967).
- [8] C. E. Castro, E. J. Gaughan u. D. C. Owsley, J. Org. Chem. 31, 4071 (1966). Analoge Biarylsynthesen: M. Nilsson, Tetrahedron Lett. 1966, 679.
- [9] E. J. Corey u. G. H. Posner, J. Amer. Chem. Soc. 89, 3911 (1967).
- [10] H. O. House, W. L. Respess u. G. M. Whitesides, J. Org. Chem. 31, 3128 (1966).
- [11] E. J. Corey u. J. A. Katzenellenbogen, J. Amer. Chem. Soc. 91, 1851 (1969).
- [12] Vgl. H. R. Christen: Grundlagen der organischen Chemie. Sauerländer, Aarau; Diesterweg-Salle, Frankfurt/M. 1970, S. 625. – Nichtauftreten von Radikalen: vgl. [5, 15, 16, 60] sowie Abschnitte 3.1.3 und 4.5.1 der vorliegenden Arbeit.
- [13] A. P. Terentjew u. D. Mogilyanski, Dokl. Akad. Nauk SSSR 103, 91 (1955); Chem. Abstr. 50, 4807e (1956); K. Issleib u. H. O. Fröhlich, Chem. Ber. 95, 375 (1962); H. Gilman u. H. H. Parker, J. Amer. Chem. Soc. 46, 2823 (1924).
- [14] Ein vielversprechendes neues Kuprierungsreagens ist Kupfer(I)-tert-butanolat; T. Tsuda, T. Hashimoto u. T. Saegusa, J. Amer. Chem. Soc. 94, 658 (1972).
- [15] A. Cairncross u. W. A. Sheppard, J. Amer. Chem. Soc. 93, 247 (1970); vgl. auch A. Cairncross, H. Omura u. W. A. Sheppard, ibid. 93, 248 (1970).
- [16] F. Bohlmann, H. Schönowsky, E. Inhoffen u. G. Grau, Chem. Ber. 97, 794 (1964).
- [17] Nachweis von Reaktionsweg (1) bei einer Ullmann-Reaktion: A. H. Lewin u. Th. Cohen, Tetrahedron Lett. 1965, 4531. Manche Ullmann-Reaktionen verlaufen dagegen „Wurtz-ähnlich“ nach $\text{ArCu} + \text{ArX} \rightarrow \text{Ar}-\text{Ar} + \text{CuX}$; vgl. P. E. Fanta, Chem. Rev. 38, 139 (1946); 64, 613 (1964).
- [18] Vgl. F. Sondheimer u. Y. Amiel, J. Amer. Chem. Soc. 78, 4178 (1956); F. Sondheimer u. Y. Gaoni, ibid. 83, 1259 (1961).
- [19] Direkte Einführung von Kupfer analog zur Ullmann-Reaktion: Th. Cohen u. Th. Poeth, J. Amer. Chem. Soc. 94, 4363 (1972).
- [20] Der Begriff „Metallierung“ wird in der vorliegenden Arbeit in seiner allgemeinsten Bedeutung verwendet, ist also nicht auf den Wasserstoff-Metall-

Austausch beschränkt. – Die Organokupfer-Verbindungen, die in der Regel aggregiert sein dürften, sind stets als Monomere formuliert.

- [21] J. F. Normant u. M. Bourgain, Tetrahedron Lett. 1971, 2583.
- [22] W. Sahm, Diplomarbeit, Universität Münster 1967.
- [23] A. Schott, Diplomarbeit, Universität Münster 1967.
- [24] M. Schönfelder, Dissertation, Universität Münster 1969.
- [25] J. Legler, Dissertation, Universität Münster 1971.
- [26] Lithioaldimine des Typs —N=C—Li entstehen durch Addition von Organolithium-Verbindungen an Isocyanide (H. M. Walborsky u. G. E. Niznik, J. Amer. Chem. Soc. 91, 7778 (1969)). Die Kupplung mit Kupferhalogeniden zu 1,4-Diaza-1,3-dienen wurde anscheinend noch nicht versucht.
- [27] Th. Kauffmann, J. Albrecht, D. Berger u. J. Legler, Angew. Chem. 79, 620 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 633 (1967).
- [28] Th. Kauffmann u. D. Berger, Chem. Ber. 101, 3022 (1968).
- [29] D. Berger, Dissertation, Universität Münster 1970.
- [30] R. Meyer u. D. Pillon, US-Pat. 2870206 (1959); Chem. Abstr. 54, 1453i (1960).
- [31] Das Massenspektrum zeigt keine Molekül-Massenlinie für (12). Am intensivsten ist die Molekül-Massenlinie des Diphenylmethanimins.
- [32] D. Kuhlmann, Dissertation, Universität Münster 1969.
- [33] Bei den Amidinen (13), R = Alkyl, ist die Lithiierung ungünstig, da die Lithiumverbindungen weitgehend in Nitril und Lithiumamid (oder α -Lithionitril und Amin) zerfallen. Bei den entsprechenden Magnesiumverbindungen wurde kein analoger Zerfall beobachtet [32].
- [34] Die blaßgelben Kristalle (Fp = 130 °C) enthalten 1 mol LiCl, das mit wasserfreiem Äthanol zu 80 % eluierbar ist [32].
- [35] Bei den in der vorliegenden Übersichtsarbeit erwähnten Untersuchungen der Mitarbeiter des Autors war das verwendete n-Butyllithium in n-Hexan gelöste Handelsware. Das damit in die Reaktionslösungen in geringem Maße eingeschleppte n-Hexan ist bei den Lösungsmitteln nicht aufgeführt. Wo n-Hexan erwähnt ist, wurde es zusätzlich zugesetzt.
- [36] S. Gronowitz u. H.-O. Karlson, Ark. Kemi 17, 89 (1961).
- [37] J. Jackisch, Dissertation, Universität Münster 1973.
- [38] H.-J. Streitberger, Diplomarbeit, Universität Münster 1971.
- [39] Mechanistische Untersuchungen der Autoxidation von Arylkupfer(I)-Verbindungen (Ar = Phenyl und substituiertes Phenyl): A. Camus u. N. Marsich, J. Organometal. Chem. 46, 385 (1972).
- [40] J. Legler (a), E. Ludorff (b), A. Woltermann (c) u. Th. Kauffmann, Versuche 1971.
- [41] Th. Kauffmann, E. Wienhöfer u. A. Woltermann, Angew. Chem. 83, 796 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. 10, 741 (1971).
- [42] B. Greving, Diplomarbeit, Universität Münster 1972.
- [43] Th. Kauffmann, J. Legler, E. Ludorff u. H. Fischer, Angew. Chem. 84, 828 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, 846 (1972).
- [44] Th. Kauffmann, J. Jackisch, H.-J. Streitberger u. E. Wienhöfer, Angew. Chem. 83, 799 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. 10, 744 (1971).
- [45] E. Wienhöfer, Diplomarbeit, Universität Münster 1971.
- [46] Th. Kauffmann u. A. Woltermann, Angew. Chem. 84, 824 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, 842 (1972).
- [47] W. Sahm, Dissertation, Universität Münster 1969.
- [48] G. Wittig u. G. Klar, Liebigs Ann. Chem. 704, 91 (1967).
- [49] H. A. Staab u. F. Binnig, Chem. Ber. 100, 293 (1967).
- [49a] B. Greving, A. Woltermann u. Th. Kauffmann, Versuche 1974.
- [49b] S. Gronowitz, Acta Chem. Scand. 15, 1393 (1961).
- [49c] R. M. Kellogg, A. P. Schaap u. H. Wynberg, J. Org. Chem. 34, 343 (1969).
- [50] Th. Kauffmann, Tetrahedron 28, 5183 (1972).
- [51] Th. Kauffmann, J. Jackisch, A. Woltermann u. P. Römemeier, Angew. Chem. 84, 826 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, 844 (1972).
- [52] H.-H. Kniese, Diplomarbeit, Universität Münster 1973.
- [53] H. Merten, Dissertation, Universität Münster, voraussichtlich 1974.
- [54] H.-G. Leonhardt, Dissertation, Universität Münster, voraussichtlich 1974.
- [55] E. Sakellarios u. Th. Kyrimis, Ber. Deut. Chem. Ges. 57, 322 (1924).
- [56] H. Gilman, R. G. Jones u. L. A. Woods, J. Org. Chem. 17, 1630 (1952).
- [57] G. M. Whitesides, E. R. Stedronsky, C. P. Casey u. J. SanFilippo, Jr., J. Amer. Chem. Soc. 92, 1426 (1970).
- [58] K. Wada, M. Tamura u. J. Kochi, J. Amer. Chem. Soc. 92, 6656 (1970).
- [59] Dialkylgold(III)-halogenide liegen in CCl_4 bei 25 °C in analoger Form vor: A. Burawoy, C. S. Gibson, G. C. Hanson u. H. M. Powell, J. Chem. Soc. 1937, 1690.
- [60] J. Jackisch, Diplomarbeit, Universität Münster 1970. Da zugesetztes Styrol nicht polymerisiert wird und die Ausbeute an Kupplungs- und Dispro-

portionierungsprodukt nicht beeinflusst, dürften Radikale bei der Kupplung und Disproportionierung der Liganden nicht auftreten.

[61] Zur Ausnahmestellung des Cyclohexylrestes bei *syn*- β -Eliminierungen und zur Bedeutung des Diederwinkels bei konzertierten Eliminierungen siehe: C. H. De Puy, R. D. Thurn u. G. F. Morris, J. Amer. Chem. Soc. 84, 1314 (1962); J. Sicher, Angew. Chem. 84, 177 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, 200 (1972).

[62] F. Klages, Liebigs Ann. Chem. 547, 1 (1941).

[63] J. Legler, Diplomarbeit, Universität Münster 1967.

[64] H. Gilman u. H. H. Parker, J. Amer. Chem. Soc. 46, 2823 (1924), versuchten vergeblich, Diäthylamido- und *N*-Methylanilido-magnesiumhalogenid mit CuCl/O₂ zu Hydrazin-Derivaten zu kuppeln.

[65] K. Kirste, Göttingen, kuppelte analog *N*-Lithioaziridin zu Biaziridin (CuCl₂, Äther, -50°C, 0.5% Ausbeute; persönliche Mitteilung).

[66] K. Kinoshita, Bull. Chem. Soc. Jap. 32, 777 (1959); Chem. Abstr. 55, 19741d (1961).

[67] R. Wirthwein u. Th. Kauffmann, unveröffentlichte Versuche 1970.

[68] G. Wilke, Angew. Chem. 75, 10 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 105 (1963).

[69] D. Glindemann u. Th. Kauffmann, Versuche 1968.

[70] Th. Kauffmann, G. Beißner, H. Berg, E. Köppelmann, J. Legler u. M. Schönfelder, Angew. Chem. 80, 565 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. 7, 540 (1968).

[71] G. Beißner, Diplomarbeit, Universität Münster 1968.

[72] Th. Kauffmann, M. Schönfelder u. J. Legler, Liebigs Ann. Chem. 731, 37 (1970).

[73] E. Köppelmann, Diplomarbeit, Universität Münster 1968.

[74] E. Köppelmann, Dissertation, Universität Münster 1971.

[75] Th. Kauffmann, G. Beißner, E. Köppelmann, D. Kuhlmann, A. Schott u. H. Schrecken, Angew. Chem. 80, 117 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. 7, 131 (1968).

[76] J. Sauer, A. Mielert, D. Lang u. D. Peter, Chem. Ber. 98, 1435 (1965).

[77] H. Berg u. Th. Kauffmann, Versuche 1967.

[78] Die Untersuchung solcher Reaktionen ist geplant.

[79] Vgl. auch J. F. Normant, Synthesis 1972, 63; E. J. Corey u. J. Kuwajima, Tetrahedron Lett. 1972, 487.

[80] J. Albrecht, Diplomarbeit, Universität Münster 1967.

[81] Von E. F. Cornell, J. Amer. Chem. Soc. 50, 3311 (1928), auf anderem Wege erhalten.

[82] Th. Kauffmann, D. Kuhlmann, W. Sahn u. H. Schrecken, Angew. Chem. 80, 566 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. 7, 541 (1968).

[83] Stark elektrophile Heterene (Pyrimidin, Pyrazin, Pyridazin) sind als aktivierende Substituenten wenig geeignet, da sich Lithiierungsmittel und durch Wasserstoff-Metall-Austausch gebildete Lithiierungsprodukte an die Kerne addieren. – Schon lange bekannt ist die Reaktion von Benzylbromid mit Mg und CuCl₂ zu Bibenzyl [55].

[84] H. Schrecken (a), W. Sahn (b), A. Woltermann (c) und Th. Kauffmann, 1968/71.

[85] K. K. Chiu u. H. H. Huang, J. Chem. Soc. C 1969, 2758.

[86] An Lithium haftende sp²-C-Atome können in der Regel mit 1,2-Dibromäthan als Kupplungsreagens verknüpft werden, dagegen versagt dieses Reagens bei lithiierten sp²-C-Atomen (vgl. auch Abschnitt 4.5.3).

[87] G. Beißner, Dissertation, Universität Münster 1971, sowie Versuche 1972.

[88] Analog wird 1,2-Bis(3-methyl-2-chinoxaliny)äthan zum Äthylenderivat dehydriert und nicht, wie zunächst angenommen [82], zu einem Phan cyclisiert [32].

[89] Th. Kauffmann, G. Beißner, W. Sahn u. A. Woltermann, Angew. Chem. 82, 815 (1970); Angew. Chem. internat. Edit. 9, 808 (1970).

[90] Beim Erwärmen auf 20°C wird (47) irreversibel zur „innenmetallierten“ Verbindung (48) isomerisiert, deren höhere thermodynamische Stabilität mit der angegebenen intramolekularen koordinativen Bindung erklärbar ist [89].

[91] Th. Kauffmann, G. Beißner u. R. Maibaum, Angew. Chem. 83, 795 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. 10, 740 (1971).

[92] U. Prager, Diplomarbeit, Universität Münster 1972.

[93] Vgl. W. Backer, K. M. Buggle, J. F. W. McOmie u. D. A. M. Watkins, J. Chem. Soc. 1958, 3594; W. Jenny u. H. Holzrichter, Chimia 22, 306 (1968).

[94] Th. Kauffmann, Chimia 26, 511 (1972).