

Nichtstabilisierte Alkylkomplexe und Alkyl-cyano-at-Komplexe von Eisen(II) und Cobalt(II) als neue Reagentien in der organischen Synthese**

Thomas Kauffmann*

In der organischen Synthese werden für Alkylierungen zunehmend Alkylübergangsmetall-Reagentien verwendet, die sich gegenüber den Alkyl-Lithium- und Alkylmagnesium-Reagentien durch höhere Selektivität, geringere Basizität und – sofern das Übergangsmetall nicht in der höchstmöglichen Oxidationsstufe vorliegt – durch die Möglichkeit einer oxidativen Addition von Elektrophilen auszeichnen. Alkyl-derivate von Fe^{II} und Co^{II}, die nicht durch spezielle Liganden stabilisiert, aber dennoch bequem hand-

habbar sind, haben sich in manchen Bereichen den in der Reaktivität verwandten und als Reagentien gut eingeführten Alkyl-derivaten von Cu^I und Mn^{II} als klar überlegen erwiesen und zeigen überraschende Reaktionen. Die Einführung von Alkyl-cyano-at-Komplexen von Fe^{II} und Co^{II}, deren Cyanidliganden im Gegensatz zu π -aciden Neutralliganden die Reaktivität nicht herabsetzen, erbrachte weitere Fortschritte. Es werden Reaktionsmechanismen diskutiert und Vergleiche mit Alkylierungsreagen-

tien, die Cu^I, Mn^{II}, Ni^{II} oder Ti^{IV} enthalten, sowie mit Pd-katalysierten Kupplungsreaktionen angestellt. Dabei werden Super-at-Fe^{II}-Komplexe als aktive Spezies bei hochselektiven katalytischen Alkylierungen sehr wahrscheinlich gemacht.

Stichworte: Alkylierungen · Cobaltverbindungen · Eisenverbindungen · Katalyse

1. Einleitung

Das Collman-Reagens Na₂[Fe(CO)₄] und sein Halbsandwich-Analogon Na[Fe(C₅H₅)(CO)₂] reagieren mit Alkylhalogeniden zu Alkyl-Fe^{II}-Verbindungen, die durch π -acide Liganden stabilisiert und günstige Reagentien für CC-Verknüpfungen sind^[2]. Über Alkyl-Fe^{II}-Verbindungen ohne stabilisierende Liganden und entsprechende Co^{II}-Verbindungen war vor Beginn der hier vorgestellten Untersuchungen wenig bekannt: Nach vergeblichen oder dubiosen Versuchen anderer Autoren, „homoleptische“, d. h. gleichartige Liganden enthaltende Alkyl-derivate von Fe^{II} und Co^{II} herzustellen, beschrieben Berthold et al.^[3] 1973 die Isolierung von [Me₄FeLi₂(Et₂O)₂] und [Me₄FeLi₂(dioxan)_{1,2}] und Wilkinson et al.^[4] 1975 die von [Me₄CoLi₂(tmeda)₂] (TMEDA = Tetramethylethylen-diamin). Einige Jahre zuvor hatten Corey und Posner^[5] die Komplexe R₃FeLi (R = Me, *n*Bu) und Me₃CoLi durch Transmetallierung von FeI₂ und CoI₂ in situ synthetisiert und festgestellt, daß Me₃FeLi mit (*E*)-1-Iod-1-nonen, (*E*)- β -Bromstyrol und (*E*)-1-Bromcyclohexen in guten Ausbeuten unter Kreuzkupplung reagiert, nicht aber mit Alkylhalogeniden. Was Me₃CoLi betrifft, stellten sie ohne weitere

Angaben fest: „the predominant course of reaction with most of the halides was via metal halogen replacement; a predominance of the cross-coupling was only observed with vinylbromides and iodides.“ Vielleicht hauptsächlich wegen der unzutreffenden Angabe^[5], daß *n*Bu₃FeLi, bei dem im Gegensatz zu Me₃FeLi die Möglichkeit zum Zerfall durch β -H-Eliminierung besteht, für Kreuzkupplungen ungeeignet sei, und der Tatsache, daß Corey und Posner ihr Reagens Me₃FeLi unnötigerweise in fünffachem Überschuß einsetzten, wurde das Synthesepotential der Reagentien R₃MLi (M = Fe, Co) im Vergleich zu dem von Alkylcupraten^[6] offenbar gering eingeschätzt. Jedenfalls haben sie – im Gegensatz zu den ebenfalls erstmals von Corey und Posner^[5] eingesetzten Reagentien R₃MnLi^[7] – lange keine Anwendung gefunden.

Im Zuge einer breit angelegten, vergleichenden Studie über Alkylübergangsmetall-Reagentien, startete die Gruppe des Autors 1983 Untersuchungen über Alkyl-derivate von Fe^{II} und Co^{II}, die nicht durch spezielle Liganden stabilisiert sind. Ihre geringe Thermostabilität entmutigte nicht, da für selektive Reaktionen in der Regel ohnedies niedrige Temperaturen erforderlich sind. Da die Stabilität der zweiwertigen Stufe der mittleren und späten 3d-Elemente gemäß Mn^{II} (halbbesetzte 3d-Schale) > Fe^{II} < Co^{II} < Ni^{II} bei Fe^{II} ein Minimum aufweist^[8], bestand Hoffnung, daß Alkyl-Fe^{II}-Reagentien die oxidative Addition von Elektrophilen in besonderem Maß tolerieren und dadurch einige Vorteile gegenüber ähnlichen Reagentien bieten.

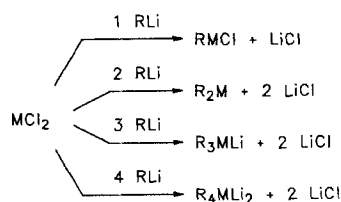
[*] Prof. Dr. T. Kauffmann
Organisch-chemisches Institut der Universität
Corrensstraße 40, D-48149 Münster
Telefax: Int. + 251/83-9772

[**] Alkyl-eisen- und Alkylcobalt-Reagentien, 11. Mitteilung – 10. Mitteilung: [1].

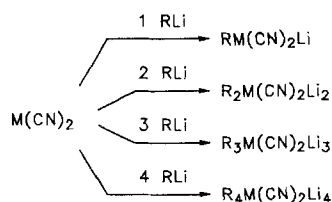
2. Synthese und Charakterisierung von Fe- und Co-Reagentien

2.1. Reagentien mit einfachen Alkylresten

Die von uns eingesetzten Fe- und Co-Reagentien wurden normalerweise nach Schema 1 und 2 in situ durch Transmetallierung von Alkylolithium-Verbindungen mit FeCl_2 ^[9, 10], CoCl_2 ^[11, 12], $\text{Fe}(\text{CN})_2$ ^[11] oder $\text{Co}(\text{CN})_2$ ^[11] dargestellt. In einigen Fällen wurden auch Transmetallierungen von Grignard-Reagentien vorgenommen. Es war gleichgültig, ob in reiner Form gewonnenes $[\text{FeCl}_2(\text{thf})_{1.5}]$ ^[13] oder durch In-situ-Reduktion^[10] von FeCl_3 mit einem Äquivalent MeLi bei -78°C hergestelltes FeCl_2 verwendet wurde. Reines CoCl_2 ist käuflich, $\text{Fe}(\text{CN})_2$ und $\text{Co}(\text{CN})_2$ sind präparativ zugänglich^[11]. Bei den Umsetzungen von Schema 1 und 2 wird – anders als bei der Reaktion von MeLi mit FeCl_3 – kein Methan oder Ethan freigesetzt, so daß offenbar keine Reduktion zur M^{I} - oder M^0 -Stufe erfolgt. In Reaktivität und Selektivität zeigte sich kein Unterschied zwischen den oben erwähnten isolierten Komplexen $[\text{Me}_4\text{FeLi}_2(\text{Et}_2\text{O})_2]$ ^[13] und $[\text{Me}_4\text{CoLi}_2(\text{tmeda})_2]$ ^[14] einerseits sowie den in situ hergestellten Komplexen $[\text{Me}_4\text{MLi}_2(\text{thf})_n]$ ($\text{M} = \text{Fe}, \text{Co}$) andererseits. Es ist daher nicht nötig, die isolierten Komplexe einzusetzen. Anders als bei den beiden isolierten Komplexen basieren die in Schema 1 und 2 angegebenen For-



Schema 1. R = Me, *n*Bu, *n*-Octyl, Cyclopropyl; M = Fe, Co.



Schema 2. R = Me, *n*Bu; M = Fe, Co, Ni.

meln lediglich auf der Stöchiometrie der Reaktion. Da bei den In-situ-Synthesen nach Schema 1 als Nebenprodukt stets LiCl entsteht, muß damit gerechnet werden, daß dieses Salz mit den Alkylübergangsmetall-Verbindungen Komplexe bildet. So könnten z.B. statt Me_2Co die Hetero-at-Komplexe $\text{Me}_2\text{Co}(\text{Cl})\text{Li}$ oder $\text{Me}_2\text{Co}(\text{Cl})_2\text{Li}_2$ vorliegen. Bei mechanistischen Überlegungen ist dies zu berücksichtigen. Bei den nach Schema 2 erhaltenen Hetero-at-Komplexen „ $\text{Me}_3\text{M}(\text{CN})_2\text{Li}_3$ “ und „ $\text{Me}_4\text{M}(\text{CN})_2\text{Li}_4$ “ ($\text{M} = \text{Fe}, \text{Co}$) handelt es sich wahrscheinlich

um $\text{Me}_2\text{M}(\text{CN})_2\text{Li}_2 + 1$ oder 2 Äquivalente MeLi ^[11] (siehe unten). Weitere Hetero-at-Komplexe von Fe^{II} werden in Abschnitt 4.5 und Schema 26 behandelt.

Daß die Organolithium-Verbindung bei den Transmetallierungen nach Schema 1 vollständig verbraucht wird, läßt sich sehr gut mit dem β -Bromstyrol-Keton-Test^[9–11] nachweisen (Zusatz äquimolarer Mengen β -Bromstyrol und eines Ketons und gaschromatographische Prüfung, ob nur das Styrol-Derivat alkyliert wurde; siehe Abschnitt 3.1.1). Auch der Aldehyd-Keton-Test^[14] (Zusatz äquimolarer Mengen eines Aldehyds und eines Ketons und gaschromatographische Prüfung, ob nur der Aldehyd alkyliert wurde) erlaubt sichere Aussagen. Bei den Transmetallierungen von Schema 2 versagen dagegen beide Tests, sei es, daß freies MeLi im Reaktionsgemisch vorliegt oder daß die Cyano-at-Komplexe gegen Ketone stark nucleophil sind. In diesen Fällen konnte die Transmetallierung meist durch die damit verbundene Änderung der Selektivität (siehe Abschnitt 4.1) sicher erkannt werden^[11]. Die Schemata 1 und 2 stellen eine grobe Vereinfachung dar, da bei den einzelnen Transmetallierungen jeweils nur ein Produkt angegeben ist. Tatsächlich können jeweils mehrere Alkyl- bzw. Cyano-at-Komplexe nebeneinander vorliegen und sich ineinander umwandeln. Welches die letztlich reagierende Spezies ist, kann aufgrund der Stöchiometrie vermutet, aber nicht sicher gesagt werden, da keine entsprechende Untersuchung vorgenommen wurde.

Die thermische Stabilität der Alkylderivate von Fe^{II} und Co^{II} (Schema 3)^[10, 11] vermindert sich wie bei den Alkyl- Mn^{II} -Verbindungen^[7] in der Reihe $\text{R}_3\text{MLi} > \text{RMCl} > \text{R}_2\text{M}$. Die hypothetischen Cyano-at-Komplexe in Schema 2 von Fe^{II} (schwarze Suspensionen) und Co^{II} (blaue Suspensionen) ändern ihre Farbe beim Erwärmen auf 0°C nicht. Da unter diesen Bedingungen auch keine Gasentwicklung erfolgt, scheinen diese Reagentien bis 0°C stabil zu sein. Im Fall der *n*-Butyl-cyano-at-Komplexe bedeutet dies eine Zunahme der Stabilität im Vergleich zu $n\text{Bu}_4\text{MLi}_2$ ($\text{M} = \text{Fe}, \text{Co}$). Dementsprechend sind mit $n\text{Bu}_2\text{Co}(\text{CN})_2\text{Li}_2$ – anders als mit $n\text{Bu}_4\text{CoLi}_2$ – Kreuzkupplungen möglich (siehe Abschnitt 3.3).

MeFeCl	Me ₂ Fe	Me ₃ FeLi	Me ₄ FeLi ₂	<i>n</i> Bu ₄ FeLi ₂
0	-10	+25	+40	-20
MeCoCl	Me ₂ Co	Me ₃ CoLi	Me ₄ CoLi ₂	<i>n</i> Bu ₄ CoLi ₂
-30	-40	-15	-10	-70

Schema 3. Ungefähre Temperatur [$^\circ\text{C}$] der Reagenszersetzung in THF.

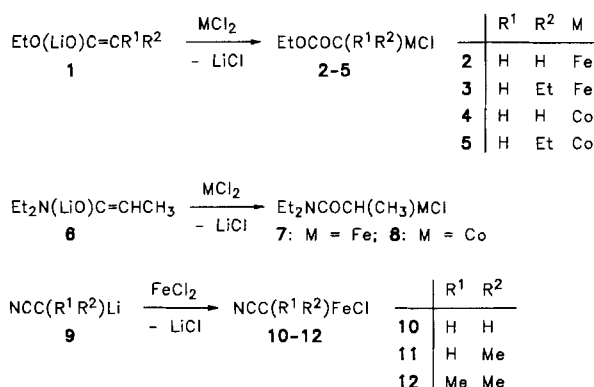


Thomas Kauffmann, geboren 1924 in Reutlingen, studierte an der Universität Würzburg, lernte, forschte und lehrte an der Technischen Hochschule Darmstadt und ist seit 1965 Professor für Organische Chemie an der Universität Münster (1990 emeritiert). Hauptsächliche Forschungsgebiete: Natriumhydrazid als Reagens in der organischen Synthese, Heterareine, Homokupplung über Organokupferverbindungen, 1,3-anionische Cycloaddition, präparative Anwendung des Arene-Analogieprinzips, Organoelement-Lithiumreagentien und Organoübergangsmetall-Reagentien für die organische Synthese, Chele- und Antichelelektivität additiv-reduktive Carbonyldimerisierungs (ARCD)-Reaktion.

Der Paramagnetismus der nach Schema 1 erhaltenen Lösungen verhinderte NMR-Messungen. Auch gelang es nicht, von dem isolierten Komplex [Me₄FeLi₂(Et₂O)₂]^[3] Kristalle für eine Röntgenstrukturanalyse zu erhalten. Daher sei erwähnt, daß das Fe-Zentrum in [(1-Naphthyl)₄FeLi₂(Et₂O)₂] oktaedrisch koordiniert ist, wobei die beiden Et₂O-Liganden in äquatorialer Lage angeordnet sind (Röntgenstrukturanalyse)^[15]. Die Cyano-at-Komplexe von Fe und Co, die als paramagnetische Suspensionen anfallen, gaben keine auswertbaren NMR- und IR-Spektren. Entsprechende Ni-Verbindungen, die aus Ni(CN)₂ nach Schema 2 als diamagnetische Lösungen erhalten wurden, geben im IR-Spektrum eine starke Bande bei 2047 cm⁻¹, die Ni-gebundene Cyanogruppen anzeigt. ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum der Lösungen von „Me₄Ni(CN)₂Li₄“ beweisen die Anwesenheit von freiem MeLi sowie von zwei verschiedenen, an Ni-gebundenen Methylgruppen. Dies und der Diamagnetismus der Lösung deuten auf das *cis*- und *trans*-Isomer des quadratisch-planaren Anions [Me₂Ni(CN)₂]²⁻ hin^[1].

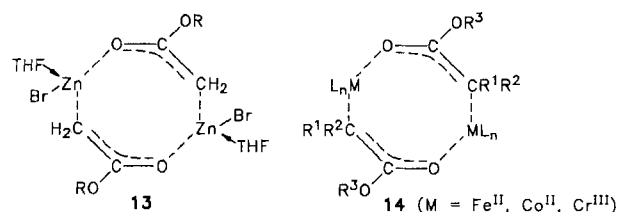
2.2. Reagentien mit funktionalisierten Alkylresten

Die α-übergangsmetallierten Carbonsäureester **2–5**^[16] *N,N*-Diethylcarbonsäureamide **7** und **8**^[17a] sowie Cyanide **10–12**^[18] wurden in situ nach Schema 4 synthetisiert. Die Transmetallie-



Schema 4.

rung der Lithiumenolate **1** ist, wie diskutiert^[16], nicht durch den Gilman-Test mit Michlers-Keton^[19], den Aldehyd-Keton-Test^[14] oder den β-Bromstyrol-Keton-Test^[10] kontrollierbar, wird aber deutlich durch die Anticheleselektivität (siehe Abschnitt 4.1.2) der Transmetallierungsprodukte **2–5** sowie durch die Verschiebung der IR-Bande bei ca. 1650 cm⁻¹ nach ca. 1600 cm⁻¹ angezeigt. Bei ca. 1600 cm⁻¹ tritt auch die Carbonylbande des Reformatzky-Reagens **13**^[20] auf, was für eine analoge dimere Struktur **14** bei **2–5** spricht. Ein zusätzliches Argument für **14** ist die Carbonylbande bei ca. 1600 cm⁻¹ eines Cr^{III}-Reagens, das durch oxidative Addition von α-Brombutansäureethylester an zwei Äquivalente CrCl₂ entsteht^[16]. Die Transmetallierung von **6** und **9** nach Schema 4 wird durch die veränderte Selektivität (siehe Abschnitt 4.1) und bei **9** zusätzlich im IR-Spektrum durch die Verschiebung der CN-Bande von 2051 nach 2190 cm⁻¹ angezeigt. Wegen ihrer Anticheleselektivität (siehe Abschnitt 4.1.2) wird angenommen, daß auch die Reagentien **7** und **8** sowie **10–12** in THF aggregiert sind^[17a, 55].



3. Kreuzkupplungen mit organischen Halogeniden und Triflaten^[*]

3.1. 1-Alkenylhalogenide und -triflate

3.1.1. 1-Alkenylbromide

Methylderivate von Fe^{II} und Co^{II} haben gute Aussichten als Reagentien für die stöchiometrische Kreuzkupplung mit 1-Alkenylhalogeniden wichtig zu werden. Sie sind in dieser Hinsicht zweifellos dem Gilman-Reagens Me₂CuLi sowie den Methylmanganaten Me₃MnLi und Me₄MnLi₂ überlegen, da sie anders als Me₂CuLi nicht im Überschuß eingesetzt werden müssen, vielmehr im Unterschuß angewandt werden dürfen und im Gegensatz zu den Methylmanganaten bereits bei –78 °C rasch reagieren. Über die Aktivität von Me₄FeLi₂ im Vergleich zu der von Me₂CuLi und Methylmanganaten wurden am Beispiel der Kreuzkupplung mit (*E*)-β-Bromstyrol berichtet^[10] Me₄CoLi₂ ist bei der Methylierung von (*E*)-β-Bromstyrol genauso gut wie Me₄FeLi₂, aber überlegen, was funktionalisierte 1-Alkenylbromide betrifft (Tabelle 1)^[11, 12]. Ähnlich methylierungsaktiv

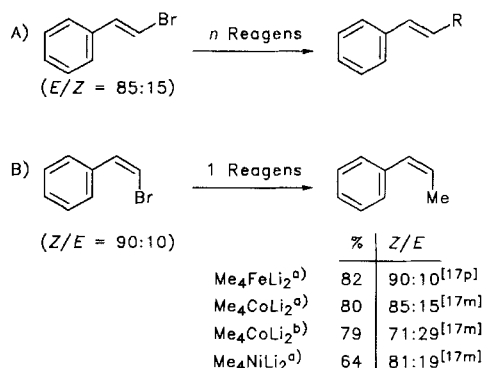
Tabelle 1. Kreuzkupplung mit (*E*)-β-Bromstyrol (*E*:*Z* = 85:15) nach Schema 5 A [17 p] (n. b. = nicht bestimmt).

n Äquiv. Reagens	Produkt		Substrat-Rückgew. [%]
	Ausb. [%]	<i>E</i> : <i>Z</i>	
1 Me ₄ FeLi ₂ [a]	92	90:10	0
0.5 Me ₄ FeLi ₂ [b]	80	88:12	10
0.5 Me ₄ CoLi ₂ [b]	91 [c]	85:15	< 1
0.25 Me ₄ CoLi ₂ [b]	67 [c]	n. b.	10
1 nBu ₄ FeLi ₂ [a]	95	87:13	0
0.5 nBu ₄ FeLi ₂ [a]	83	88:12	0
1 sBu ₄ FeLi ₂ [a]	66	90:10	0
0.5 sBu ₄ FeLi ₂ [a]	57	88:12	0
1 tBu ₄ FeLi ₂ [a]	0	–	n. b.
1 nBu ₄ CoLi ₂ [a]	16	n. b.	n. b.
1 nBu ₄ MnLi ₂ [d]	37	81:19	0
1 nBu ₂ CuLi [d]	36	89:11	55

[a] THF, –78 °C (0.5 h). [b] THF, –78 bis 20 °C in 18 h. [c] Diese Ergebnisse: Lit. [11]. [d] Et₂O, –40 °C (0.5 h).

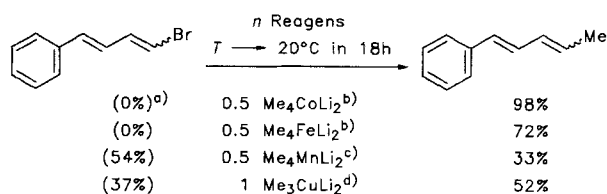
sind, wie in 1:1-Umsetzungen mit α-Bromstyrol getestet^[11], die Cyano-at-Komplexe Me₂Fe(CN)₂Li₂ und Me₂Co(CN)₂Li₂ (Ausbeute an α-Methylstyrol mit Me₂Fe(CN)₂Li₂ 89 % in Et₂O und 69 % in THF; zum Vergleich: mit 0.5 Äquivalenten Me₄FeLi₂ 82 % in THF)^[17p]. Auch hinsichtlich der *n*- und *s*-Butylierung von (*E*)-β-Bromstyrol schneiden die Fe-Komplexe gut ab (Tabelle 1). Bei der Kreuzkupplung mit (*Z,E*)-1-Brom-4-phenyl-1,3-butadien zu (*E,Z*)-1-Phenyl-1,3-pentadien liefern

[*] Triflat = Trifluormethansulfonat.



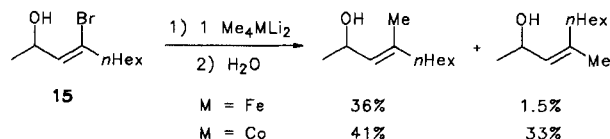
Schema 5. A) Bedingungen und Ergebnisse der Reaktionen siehe Tabelle 1. B) a) THF, 1 h, -78 °C; b) THF, -78 bis 20 °C in 18 h.

Me₄FeLi₂ und Me₄CoLi₂ deutlich bessere Ausbeuten als Me₃CuLi₂ und Me₄MnLi₂^[17p] (Schema 6; Reaktionsbedingungen jeweils optimiert); ferner reagiert β,β -Dibromstyrol mit einem Äquivalent Me₄FeLi₂ (THF, 1 h, -78 °C)^[17p] wie mit Me₂CuLi (Et₂O, 3 h, -80 °C^[21] in mittlerer Ausbeute (43 bzw. 40 %) zu β,β -Dimethylstyrol (zum vermutlichen Mechanismus siehe Schema 22). Die *n*-Octylierung eines 1-Alkenylbromids ist in Schema 9 gezeigt. Die nach Schema 4 erhaltenen Fe- und Co-Derivate funktionalisierter Alkane erwiesen sich überraschenderweise inert gegen 1-Alkenylbromide^[17f, n] (vgl. Abschnitt 4.1.4).



Schema 6. a) Rückgewinnung; b) THF, T = -78 °C; c) Et₂O, T = 0 °C; d) THF, T = 0 °C. Siehe auch Lit. [17p].

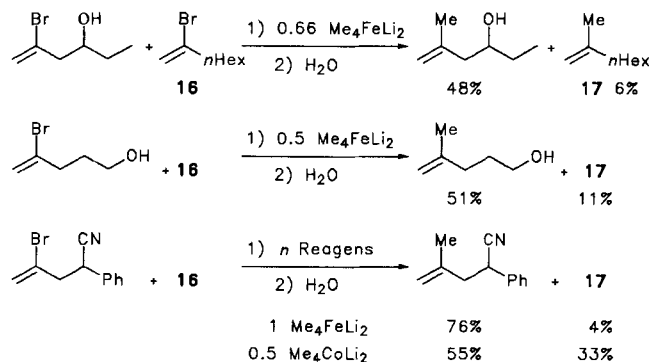
Stereoselektivität: Wie die Kreuzkupplungen an (E)- β -Bromstyrol (Tabelle 1) erfolgen auch die Kreuzkupplungen an (Z)- β -Bromstyrol (Schema 5 B) weitgehend unter Retention der Konfiguration. Eine Ausnahme macht die Umsetzung von Me₄CoLi₂ mit (Z)- β -Bromstyrol, bei der von -78 °C auf 20 °C erwärmt wurde (Schema 5). Die noch stärkere Konfigurationsumkehrung bei der Umsetzung von Me₄CoLi₂ mit dem β -Hydroxyalkenylbromid **15** (Schema 7) wurde schon mechanistisch gedeutet^[12].



Schema 7. Unterschiedliche Stereoselektivität von Me₄FeLi₂ und Me₄CoLi₂ [12]. Reaktionsbedingungen: -78 °C (0.5 h) bis 20 °C in 18 h.

Chemoselektivität und Nachbargruppeneffekte: Alkyl-Fe^{II}^[9, 10] und Methyl-Co^{II}-Reagentien^[11] zeigen bei Konkurrenzversuchen hohe *Aldehyd-versus-Keton-Selektivität*. Da dies auch für Me₃Ni(MgBr)^[17m] gilt, ist diese Art der Selektivität^[8, 14]

jetzt bei Alkylderivaten aller 3d-Metalle nachgewiesen. Die Reagentien R₄FeLi₂ (R = Me, *n*Bu, *n*-Octyl, Cyclopropyl) und Me₄CoLi₂ reagieren bei -78 °C mit einer 1:1-Mischung von (E)- β -Bromstyrol und 4-Methyl-pentan-2-on ausschließlich oder fast ausschließlich mit dem Bromid, während Alkyl-Li- oder Alkyl-Mg-Reagentien nur das Keton angreifen. Dies erlaubt einen sehr sicheren Nachweis der nach Schema 1 durchgeführten Transmetallierungen im β -Bromstyrol-Keton-Test^[9, 10], der aber bei den nach Schema 2 dargestellten Cyano-at-Komplexen versagt^[11]. Me₄CoLi₂ methyliert (E)- β -Bromstyrol im Konkurrenzversuch sogar deutlich schneller als Benzaldehyd: Bei Anwendung von 0.5 Äquivalenten Reagens in THF bei -78 °C entstand (E)- β -Methylstyrol zu 97 % und 1-Phenylethanol nur zu 17 %^[17m]. Bei der Alkylierung von Ketonen mit Übergangsmetallreagentien üben basische Gruppen in α - oder β -Position zur Ketogruppe einen reaktionsbeschleunigenden Nachbargruppeneffekt aus, der hochselektive Alkylierungen ermöglicht („*Cheleselektivität*“)^[22]. Entsprechende Effekte (mechanistische Deutung siehe Lit. [23]) von basischen Gruppen (OH, OMe, NEt₂, NH-*n*-C₆H₁₃, -CN) in α -, β - oder γ -Position zum Br-Atom von 1-Alkenylbromiden wurden in intermolekularen Konkurrenzversuchen bei Anwendung von Me₄FeLi₂ (Schema 8) und R₄MnLi₂ (R = Me, *n*Bu)^[23] beobachtet. Me₄CoLi₂ ist zu aktiv für hochselektive Reaktionen dieser Art (Schema 8 unten), und Me₂CuLi wird durch die funktionalisierten 1-Alkenylbromide völlig deaktiviert. Hier scheint ein wichtiges präparatives Potential der Reagentien Me₄FeLi₂ und R₄MnLi₂ zu liegen.

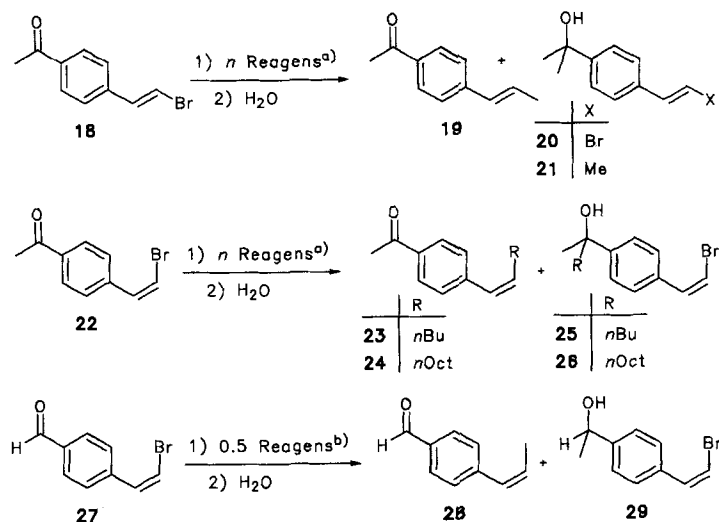


Schema 8. Cheleselektive Kreuzkupplungen [23]. Reaktionsbedingungen: Et₂O, -78 bis 20 °C in 1 h. Angaben über die Substratrückgewinnung: Lit. [23].

Regioselektivität: Wie aufgrund der Konkurrenzversuche mit zwei Substraten zu erwarten war, konnten die Verbindungen **18**, **22** und **27**, in denen zwei konkurrierende reaktive Gruppen enthalten sind, mit hoher Regioselektivität und unter Konfigurationserhaltung durch Kreuzkupplung alkyliert werden (Schema 9, Tabelle 2).

3.1.2. 1-Alkenylchloride, -fluoride und -triflate

Für Kreuzkupplungen mit 1-Alkenylchloriden sind einige Methoden beschrieben worden, von denen die effektiveren katalytischer Art sind (Literaturübersicht in Lit. [24]). Bei den katalytischen Verfahren (die Pd-katalysierte Stille- und Suzuki-Kupplung – siehe Abschnitt 3.8 – sind mit 1-Alkenylchloriden



Schema 9. Regioselektive Kreuzkupplungen (*n*Oct = *n*-Octyl) [17j, m]. Reaktionsbedingungen: a) THF, –78 bis 20 °C in 18 h; b) THF, –78 °C, 1 h. Ausbeuten: Tabelle 2.

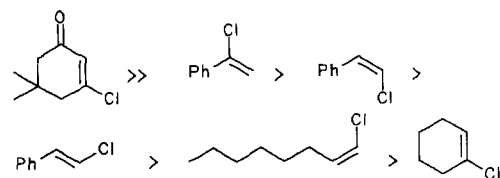
Tabelle 2. Regioselektive Alkylierung von **18**, **22** und **27** nach Schema 9 [17j, m].

<i>n</i> Äquiv. Reagens	Ausb. [%]		Rückgew. [%]
	19	20	18
1 Me ₃ FeMgBr	87	3	7
1 Me ₂ Co	85	0	5
0.5 Me ₄ CoLi ₂	96	0	0
1 Me ₃ MnMgBr	25	20 [a]	15
	23/24	25/26	22
1 <i>n</i> Bu ₂ Fe	57	0	0
1 <i>n</i> Oct ₂ Fe	54	0	30
1 <i>n</i> Oct ₄ FeLi ₂	78	0	0
	28	29	27
0.5 Me ₄ CoLi ₂	56	0	17

[a] In diesem Fall entstehen 21 % des Dimethylierungsprodukts **21**. In allen übrigen Fällen wird kein Dialkylierungsprodukt gebildet.

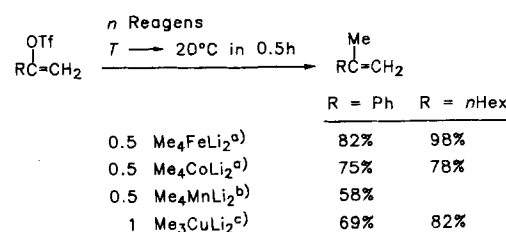
und -fluoriden anscheinend nicht möglich) enthält das Reaktionsgemisch freie Alkyl-Li- oder Alkyl-Mg-Verbindungen, was unselektive Alkylierung bewirken kann, wenn das Substrat neben der Alkenylchlorid-Gruppe eine weitere elektrophile Gruppe aufweist. Me₄FeLi₂, Me₄CoLi₂ und Me₃CoLi, die dem β-Bromstyrol-Keton-Test (siehe Abschnitt 3.1.1) zufolge nicht mit MeLi im Gleichgewicht stehen (im Gegensatz zu Me₃CuLi₂^[25]), erwiesen sich als günstige Kreuzkupplungsreagentien für 1-Alkenylchloride (Ausbeuten 68–99 %) [24]. Im Fall von (*Z*)-1-Chlor-1-octen kuppelt Me₃CoLi mit vollständiger Retention, Me₄CoLi₂ mit partieller Umkehrung der Konfiguration und der höhere at-Komplex Me₅CoLi₃ mit vollständiger Konfigurationsumkehrung^[17k]. Me₄FeLi₂ differenziert in Konkurrenzversuchen besser als Me₃CoLi oder Me₄CoLi₂ zwischen verschiedenen 1-Alkenylchloriden. Die Abstufung der Elektrophilie von 1-Alkenylchloriden gegenüber Me₄FeLi₂, Me₄CoLi₂ und Me₃CoLi ist in Schema 10 angegeben^[24]. Me₄FeLi₂ methyliert (*E,Z*)-4-(2-Chlorethenyl)benzylchlorid fast ausschließlich an der Chlorethenyl-Gruppe, Me₂CuLi dagegen ganz überwiegend an der Chlormethyl-Gruppe^[24].

Während sich Me₂CuLi gegen (*Z*)-β-Fluorstyrol als völlig unreaktiv erwies^[26], war die Kreuzkupplung an (*E,Z*)-β-Fluor-



Schema 10. Abstufung der Elektrophilie von Alkenylchloriden gegenüber den Reagentien Me₄FeLi₂, Me₄CoLi₂ und Me₃CoLi.

styrol mit Me₄CoLi₂ und Me₄FeLi₂ in 92 bzw. 59 % Ausbeute möglich^[24]. Auch 1-Fluornaphthalin, das wegen des hohen Doppelbindungscharakters der α,β-Bindung des Naphthalin-systems als Alkenylfluorid auffaßbar ist, kann mit Me₄CoLi₂ in guter Ausbeute methyliert werden (siehe Abschnitt 3.3). Bei einer wichtigen Alkensynthese werden Ketone in 1-Alkenyltriflate übergeführt, worauf Kreuzkupplung mit Alkylcupraten erfolgt^[27]. Es ist daher interessant, daß Me₄FeLi₂ bei Kreuzkupplungen mit 1-Alkenyltriflats bessere Ausbeuten als das besonders reaktive Cuprat Me₃CuLi₂ sowie Me₄CoLi₂ und Me₄MnLi₂ liefert (Schema 11)^[17p].



Schema 11. 1-Alkenyltriflate als Substrate [17p] (*n*Hex = *n*-Hexyl). a) THF, *T* = –78 °C; b) Et₂O, *T* = 0 °C; c) THF, *T* = 0 °C.

3.2. Acylchloride

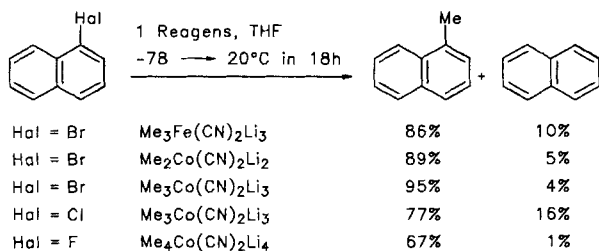
Eine wichtige Anwendung von Alkylübergangsmetall-Komplexen ist die Überführung von Acylchloriden in Ketone unter Vermeidung der Weiterreaktion zu tertiären Alkoholen. Alkyl-Mn^{II}-Verbindungen gelten als besonders günstige Reagentien für diese Ketonsynthesen^[7]. Wie die meist hohen Ausbeuten bei Umsetzungen von Monoacylchloriden mit Me₂Fe, Me₂Co, Me₃CoLi, *n*Bu₂Fe und *n*Bu₃FeLi zeigen^[28], sind diese Reagentien ähnlich gut geeignet wie die Mn-Reagentien. Die Bisacyl-



chloride **30** und **31** werden durch drei Äquivalente Me₂Fe in 86 bzw. 65 % Ausbeute in die entsprechenden Diketone übergeführt. Mit nur 1.25 Äquivalenten methyliert Me₂Fe die isoliert stehende Acylchlorid-Gruppe von **30** und **31**, Me₂CuLi dagegen hauptsächlich die andere Acylchlorid-Gruppe (zur Fe-katalysierten Synthese von Ketonen aus Acylchloriden siehe Abschnitt 3.7).

3.3. Arylhalogenide

Alkylcuprate des Typs R_2CuLi sind relativ ungünstig für Kreuzkupplungen mit Arylhalogeniden, da in der Regel ein hoher Reagensüberschuß angewandt werden muß und die Ausbeute an Kupplungsprodukt durch Halogen/Wasserstoff-Austausch vermindert ist (vgl. z.B. Lit. [29]). Die hypothetischen Hetero-at-Komplexe $Me_3Fe(CN)_2Li_3$ und $Me_nCo(CN)_2Li_n$ ($n = 2-4$) sind exzellente Reagentien für die Kreuzkupplung mit 1-Halogennaphthalinen (Schema 12)^[1]. Da sie viel höhere

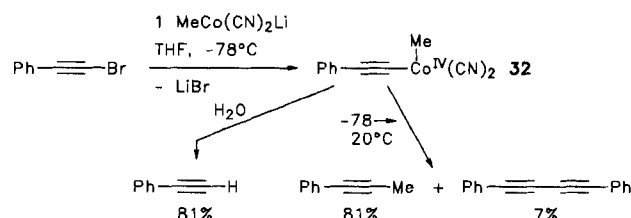


Schema 12. Siehe auch Lit. [1].

Ausbeuten an Kreuzkupplungsprodukt liefern und in viel geringerem Maß Reduktion zu Naphthalin bewirken, sind sie auch den Homo-at-Komplexen Me_3FeLi , Me_4FeLi_2 und Me_4CoLi_2 klar überlegen. Im Gegensatz zu $Me_4Co(CN)_2Li_4$ produziert Me_3CuLi_2 bei der Umsetzung mit 1-Fluornaphthalin in Analogie zu $MeLi$ hauptsächlich das cine-Substitutionsprodukt 2-Methylnaphthalin^[17k]. Während nBu_4CoLi_2 für die Kreuzkupplung mit 1-Bromnaphthalin völlig ungeeignet ist, reagiert $nBu_2Co(CN)_2Li_2$ mit 28% Ausbeute, was die geringere Neigung des Cyano-at-Komplexes anzeigt, durch β -H-Eliminierung zu zerfallen. Brombenzol wurde bisher nur mit Cyano-at-Komplexen des Cobalts umgesetzt: $Me_3Co(CN)_2Li_3$, das günstigste Reagens, lieferte unter den in Schema 12 angegebenen Bedingungen 70% Toluol, 14% Benzol und 7% Biphenyl.

3.4. 1-Alkinylhalogenide

Obgleich 1-Alkinylhalogenide stärker elektrophil gegenüber Organometallverbindungen sind als 1-Alkenylhalogenide, sind keine effizienten Methoden für die *alkylierende* Kreuzkupplung an diesen Substraten beschrieben. Relativ brauchbar ist $[nBuCu \cdot MgBr_2]$, das mit 1-Iod-, 1-Brom- und 1-Chlor-1-heptin das Kreuzkupplungsprodukt in 71, 33 bzw. 19% Ausbeute erzeugt^[30, 31]. Me_4FeLi_2 erwies sich als gutes Reagens für die methylierende Kreuzkupplung mit 1-Brom- und 1-Chlor-2-phenylethin sowie mit 1-Chlor-3-phenoxypropin (Ausbeute 46^[17p], 70^[17k] bzw. 80%^[171]), während Me_4CoLi_2 , Me_4MnLi_2 , Me_2Cu und Me_3CuLi_2 enttäuschende Resultate zeigten^[24]. Et_2O ist bei diesen Reaktionen als Solvens ungeeignet, und 1,2-Dimethoxyethan ist günstiger als THF. $MeCo(CN)_2Li$, das optimale Reagens für die Kreuzkupplung mit 1-Brom-2-phenylethin, lieferte das Methylierungsprodukt via **32** zu 81% neben 7% 1,4-Diphenyl-1,3-butadiin und 3% Phenylethin (Schema 13; zum Reaktionsmechanismus siehe Abschnitt 3.6)^[1]. Anzeichen für die Bildung eines Vinylidenkomplexes aus dem Acetylidkomplex durch Methylwanderung gab es keine. Die Substitution des C1-Atoms in 1-Chlor-2-phenylethin durch den



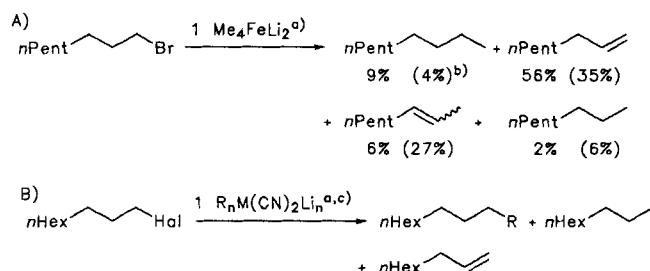
Schema 13. Produkte der Umsetzung von 1-Brom-2-phenylethin und mechanistische Deutung ihrer Entstehung [1].

n-Butyl-, *n*-Octyl- oder Phenylrest wird besser durch Anwendung des katalytischen Systems $[RMgBr + 2.6 \text{ Mol-\% } FeCl_3]$ ($R = nBu, nOct, Ph$; Ausbeuten, 75, 63 bzw. 96%) erreicht als durch nBu_4FeLi_2 oder $R_4Fe(MgBr)_2$ mit $R = nBu, nOct, Ph$ (Ausbeuten 18–28%)^[24, 171]. Als die eigentlichen Katalysatoren der katalytischen Systeme werden Super-at-Komplexe des Typs $[R_4Fe(MgBr)_2 \cdot RMgBr]_n$ vermutet (vgl. Abschnitt 3.7). Durch Konkurrenzversuche, bei denen man dem Reagens jeweils zwei Reaktionspartner anbot (Reagens:Substrat-Verhältnis = 1:1:1), wurde folgende Abstufung der Elektrophilie gegenüber Me_4FeLi_2 ermittelt: Benzoylchlorid > 1-Brom-2-phenylethin > (*E*)- β -Bromstyrol.

3.5. Alkylhalogenide

3.5.1. Monohalogenide

Die Kreuzkupplung mit Alkylhalogeniden ist bekanntlich eine Domäne der Organocuprate und Organoheterocuprate (z.B. $R_2Cu(CN)Li_2$ ^[251]). In der eingangs erwähnten Studie von Corey und Posner^[5] wurde erkannt, daß Me_3FeLi für die Kreuzkupplung mit 1-Ioddecan und Iodcyclohexan ungeeignet ist (3 bzw. 1% Methylierungsprodukt). Bei der Umsetzung von 1-Bromoctan und 1-Brom-3-phenylpropan in THF mit Me_4MLi_2 , $M = Fe, Co$ (–78 bis 20°C, in 18 h) oder Me_4MnLi_2 (0 bis 20°C, in 18 h) wurden von Mitarbeitern des Autors ebenfalls sehr niedrige Ausbeuten an Kupplungsprodukt registriert. Die Bestimmung aller Produkte (Resultate der Reaktion von Me_4FeLi_2 oder Me_4CoLi_2 mit 1-Bromoctan; Schema 14 A; ähnliche Ergebnisse bei Umsetzungen mit 1-Brom-3-phenylpropan oder bei Anwendung von Me_4MnLi_2) zeigte, daß hauptsächlich Dehydrobromierung zu Alkenen erfolgt, und zwar zu dem mit endständiger und dem um ein C-Atom verschobener Doppelbindung^[17p]. Cyano-at-Komplexe von Fe^{II} und Ni^{II} sind dagegen günstige Reagentien für die Kreuzkupplung mit Monohalogenalkanen^[1, 17q] (Schema 14 B und Tabelle 3). Ein Ver-



Schema 14. Zur Reaktivität von Me_4FeLi_2 und Alkyl-cyano-at-Komplexen gegenüber Alkylhalogeniden [1, 17p] ($nPent = n$ -Pentyl; $nHex = n$ -Hexyl). a) THF, –78 bis 20°C in 18 h. b) In Klammern gesetzte Ausbeuten: entsprechende Umsetzungen mit Me_4CoLi_2 . c) Ergebnisse von Schema 14 B: Tabelle 3.

Tabelle 3. Kreuzkupplung an *n*-Nonylhalogeniden mit Alkyl-cyano-at-Komplexen in THF (–78 bis 20 °C in 18 h) im Molverhältnis 1:1 nach Schema 14 B.

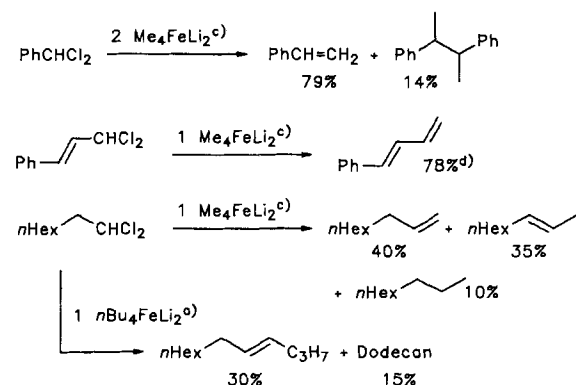
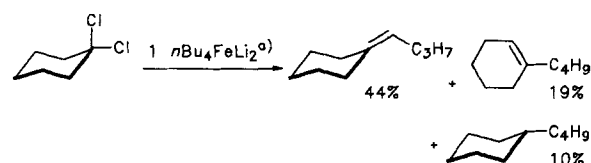
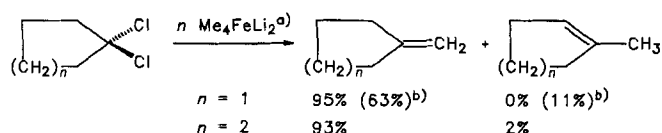
Reagens	Hal	Ausbeute [%]			Halogenid-Rückgew. [%]
		Decan	Nonan	1-Nonen	
Me ₂ Fe(CN) ₂ Li ₂	Br	71	21	0	0
Me ₄ Fe(CN) ₂ Li ₄	Br	83	10	0	0
Me ₃ Co(CN) ₂ Li ₃	Br	36	3	51	0
Me ₃ Ni(CN) ₂ Li ₃	Br	84	0	3	0
Me ₄ Ni(CN) ₂ Li ₄	Br	90 (53) [a]	0 (0)	0 (0)	0 (27) [a]
Me ₄ Ni(CN) ₂ Li ₄	Cl	80 (0)	6 (0)	0 (0)	7 (quant.)
Me ₄ Ni(CN) ₂ Li ₄	F	0	0	0	quant.
<hr/>					
		Tridecan	Nonan	1-Nonen	
<i>n</i> Bu ₄ Ni(CN) ₂ Li ₄	Br	42	19	0	0

[a] In Klammern gesetzte Werte für Ausbeute und Rückgewinnung: 1 h bei –78 °C.

gleich der Reaktivität von Me₂Fe(CN)₂Li₂ und Me₄FeLi₂ gegenüber solchen Substraten zeigt, daß die Cyanoliganden den Reaktionsverlauf ändern (mechanistische Diskussion siehe Abschnitt 3.6). Die Anwendung von Fe(CN)₂ als Fe-Quelle bei der Reagensbereitung bedeutet somit einen wichtigen Fortschritt auf dem Gebiet der Fe-Reagentien.

3.5.2. Geminale Dihalogenkane

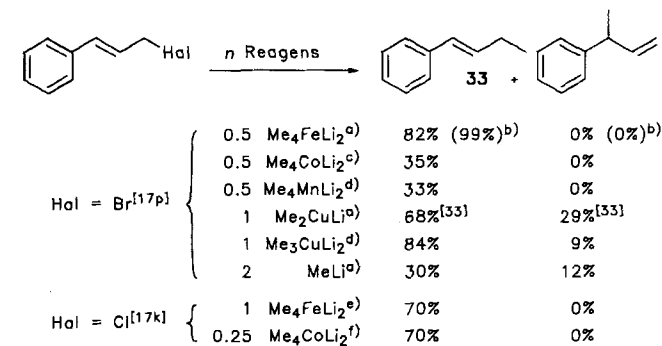
Geminale Dihalogenkane reagieren mit im Überschuß eingesetztem Me₂CuLi hauptsächlich unter Austausch beider Halogenatome gegen Methylgruppen^[32]. Dagegen überführen Me₄FeLi₂, Me₄CoLi₂ und *n*Bu₄FeLi₂ solche Halogenide in Alkene^[17k, p]. Me₄FeLi₂, das in dieser Hinsicht günstiger ist als

Schema 15. Olefinierung geminaler Alkyldichloride [17k, q]. a) THF, –78 °C (1 h) bis 20 °C in 1 h. b) In Klammern gesetzte Ausbeuten; entsprechende Umsetzungen mit Me₄CoLi₂. c) Et₂O, –78 °C (1 h). d) Einziges Produkt.

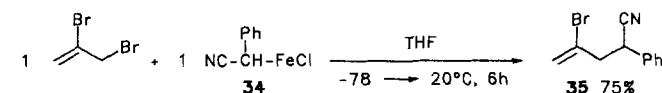
Me₄CoLi₂, reagiert mit 1,1-Dichlorcyclopentan und 1,1-Dichlorcyclohexan ausschließlich bzw. fast ausschließlich zu den entsprechenden Methylencycloalkanen (zum Mechanismus siehe Abschnitt 3.6), während bei der Umsetzung von *n*Bu₄FeLi₂ mit 1,1-Dichlorcyclohexan die ursprünglich gebildete Doppelbindung in beträchtlichem Maß in den Cyclohexanring verschoben wird. Diese und analoge Olefinierungen sind in Schema 15 zusammengestellt.

3.5.3. Allylhalogenide, 3-Chlor-1-octin und Benzylbromide

„In general, substitution reactions of allylic substrates without (or with) complete allylic rearrangement via organometallics are still unpredictable processes“. Diese 1980 geäußerte Meinung^[33] gilt, etwas eingeschränkt, noch heute. Die Substitutionen von Alkyl-Cu-Komplexen mit primären Allylbromiden erfolgen mit hohen Ausbeuten, liefern aber häufig zwei Regioisomere^[6, 33, 34] (Beispiel: Schema 16). Dagegen erzeugen Me₄FeLi₂ und Me₄CoLi₂ bei der Einwirkung auf 3-Brom- und 3-Chlor-1-phenylpropen ausschließlich das nicht umgelagerte Substitutionsprodukt **33** (Schema 16). Analog reagiert Me₄FeLi₂ mit 3-Chlor-1-octin ausschließlich zu 1-Methyl-3-pentylallen (58 %; THF, –55 °C)^[17k].

Schema 16. Regiospezifische Kreuzkupplungen mit Allylhalogeniden. a) Et₂O, –78 °C, 1 h; b) 1 Moläquivalent Reagens statt 0.5; c) THF, –78 °C, 1 h; d) Et₂O, 0 °C, 1 h; e) THF, –40 bis 20 °C in 0.5 h; f) THF, –78 bis 20 °C in 0.5 h.

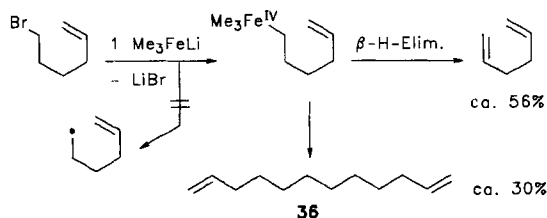
Die nach Schema 4 erhaltenen Fe- und Co-Derivate *funktionalisierter Alkane*, die gegen (E)-β-Bromstyrol und das S_N1-inaktive Alkylhalogenid 1-Bromcyclohexan inert sind, erwiesen sich als reaktiv gegenüber S_N1-aktiven Bromiden: Sie reagieren mit Allylbromiden in guten Ausbeuten zum nicht umgelagerten Kreuzkupplungsprodukt^[17f, i, n]. Außerdem erfolgen Kreuzkupplungen auch glatt mit Benzylbromid und 2-Methoxybenzylbromid^[17f, n]. Das analog zu **11** erhaltene Reagens **34** reagiert nicht mit vinyllisch gebundenem Br, hingegen gut mit allyllisch gebundenem Br; dies ermöglichte die regiospezifische Kreuzkupplung zu **35**^[12, 17ij] (Schema 17).



Schema 17. Siehe auch Lit. [12].

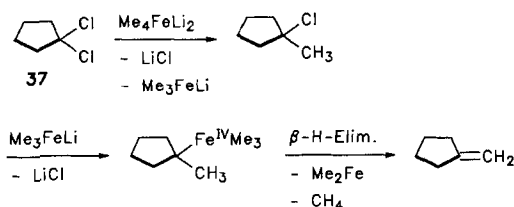
3.6. Diskussion der Reaktionsmechanismen bei stöchiometrischen Kreuzkupplungen

Die Reaktionen von Alkylderivaten von Fe^{II} und Co^{II} mit organischen Substraten ähneln oft den gut untersuchten Reaktionen von Dialkylcupraten mit solchen Substraten. Obgleich die für Dialkylcuprate entwickelten mechanistischen Vorstellungen zum Teil umstritten sind, bieten sie doch eine wertvolle Orientierungshilfe bei den Bemühungen, die Mechanismen der Kreuzkupplungen mit Alkylderivaten von Fe^{II} und Co^{II} zu ergründen. Für die Kreuzkupplungen von Me_2CuLi mit Alkylhalogeniden ist charakteristisch^[35]: Vollständige Inversion der Konfiguration wie bei klassischen $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionen, Kinetik 2. Ordnung und die Struktur/Reaktivitäts-Muster Methylhalogenid > primäres > sekundäres > tertiäres Alkylhalogenid und $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} \gg \text{F}$. Als Mechanismen werden diskutiert^[36]: 1) Normaler $\text{S}_{\text{N}}2$ -Prozeß (Methyl-, „Anion“ greift das Alkylhalogenid an), 2) $\text{S}_{\text{N}}2$ -Prozeß, bei dem Cu das Alkylhalogenid angreift (= 2e-Transferprozeß via Cu^{III} -Verbindung) und 3) 1e-Transferprozeß, bei dem beide Cu-Atome von dimerem Me_2CuLi vorübergehend in Cu^{II} übergehen. Gegen den 2. Mechanismus wird eingewandt, dieser sei nicht mit der hochselektiven Bildung der Kupplungsprodukte R-Me vereinbar. Dem läßt sich entgegnen, daß größere Alkylreste infolge sterischer Entspannungen allgemein schneller eliminiert werden als Methylgruppen. Bei der Umsetzung von Me_2CuLi mit 6-Iod-1-hepten entsteht, erkennbar an der Bildung eines Cyclopentanderivats, primär ein Radikal^[37]. Dagegen ist die analoge Umsetzung von Me_3FeLi mit 6-Brom-1-hexen^[17a] (Schema 18), wie die ausbleibende Cyclisierung zeigt, ein nichtradikalischer Prozeß, was auch bei Anwendung von Me_3MnLi ^[17d] gefunden wird. Das Kupplungsprodukt **36** weist darauf hin, daß das Hauptprodukt 1,5-Hexadien nicht nach dem klassischen E1cB-Mechanismus^[38] (= E1 am Carbanion), sondern durch Br/Fe-Austausch mit anschließender β -H-Eliminierung entsteht (Schema 18). Der erste Reaktionsschritt ist also mit hoher Wahrscheinlichkeit eine 2e-oxidative Addition.

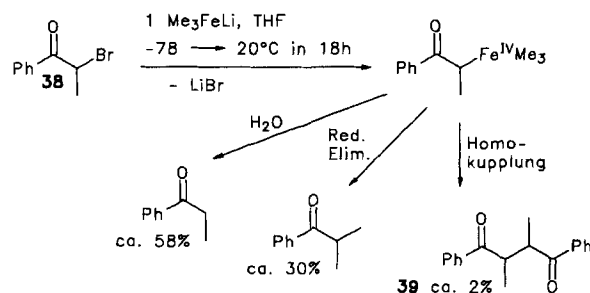


Schema 18. Studie zum Mechanismus der Reaktion von Me_3FeLi mit einem Alkylbromid [17a]. Reaktionsbedingungen: THF, -78 bis 20°C in 18 h.

Halogen/Fe-Austausch muß auch für die zweite Phase der Reaktion von 1,1-Dichlorcyclopentan **37** mit Me_4FeLi_2 oder Me_4CoLi_2 (Schema 15) sowie für die erste Phase der Reaktion von 2-Brompropiofenon **38** mit Me_3FeLi ^[17a] angenommen werden. Im ersten Fall erklärt dies zwanglos die Bildung der Doppelbindung (Schema 19) und im zweiten Fall die der drei Reaktionsprodukte (Schema 20). Das 1,4-Diketon **39** könnte statt durch Homokupplung im Zuge eines 1e-Transferprozesses durch Radikaldimerisierung entstehen. Während Me_4FeLi_2 mit

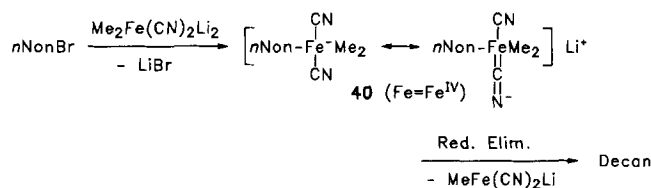


Schema 19. Mechanistische Deutung der Methylenierung eines geminalen Dichlorids [17q].



Schema 20. Mechanistische Deutung der Produktbildung bei der Umsetzung von 2-Brompropiofenon mit Me_3FeLi [17a].

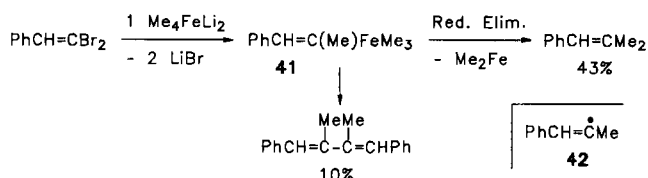
1-Octylbromid vorwiegend zu 1-Octen reagiert (Schema 14), liefert die analog durchgeführte Umsetzung von $\text{Me}_2\text{Fe}(\text{CN})_2\text{Li}_2$ mit 1-Nonylbromid kein Olefin, sondern zu 83% das Kreuzkupplungsprodukt Decan^[1] (Tabelle 3; Schema 21). Die um ein C-Atom veränderte Kettenlänge des Bromids dürfte keinen wesentlichen Einfluß haben. Somit verhindern die Cyanidliganden offenbar die zur Olefinbildung führende β -H-Eliminierung. Vermutlich reduzieren sie infolge Delokalisierung der negativen Ladung gemäß **40** die Basizität des Fe-Atoms so stark, daß diese zur Abstraktion eines Protons im Zuge einer β -H-Eliminierung nicht mehr ausreicht.



Schema 21. Zur Steuerung des Reaktionsablaufs durch Cyanidliganden ($n\text{Non} = n\text{-Nonyl}$).

Bei der Reaktion von einem Äquivalent $\text{MeCo}(\text{CN})_2\text{Li}$ mit 1-Brom-2-phenylethin^[1] ist das in Schema 13 angegebene Co^{IV} -Zwischenprodukt **32** und damit eine 2e-oxidative Addition des Bromids als Primärschritt nahezu sicher, da nur so die beiden unter unterschiedlichen Bedingungen jeweils zu 81% entstehenden Produkte plausibel erklärt werden können. Eine 1e-oxidative Addition, die via Co^{III} -Zwischenprodukt 81% 1-Methyl-2-phenylethin liefert, würde zwei Äquivalente des Reagens benötigen. Homokupplung von **32** in Schema 13 liefert mit 7% 1,4-Diphenyl-1,3-butadien. Über den Mechanismus der Kreuzkupplung von Alkylderivaten von Fe^{II} und Co^{II} mit 1-Alkenylbromiden, die unter Retention der Konfiguration erfolgen, ist wie im Fall der entsprechenden Reaktionen mit Me_2CuLi ^[6] wenig Sicheres zu sagen. Am wahrscheinlichsten ist ein zu Sche-

ma 13 analoger Prozeß. Dementsprechend zeigt bei der in Abschnitt 3.1.1 erwähnten Umsetzung von β,β -Dibromstyrol mit Me_4FeLi_2 zu β,β -Dimethylstyrol die Bildung von 10 % 2,3-Dimethyl-1,4-diphenyl-1,3-butadien (Schema 22) für den 2. Methylierungsschritt einen e-Transferprozeß an: Das Butadien-derivat entsteht entweder durch Homokupplung von **41** oder durch Dimerisierung des im Zug eines 1e-Transferprozesses gebildeten Radikals **42**.



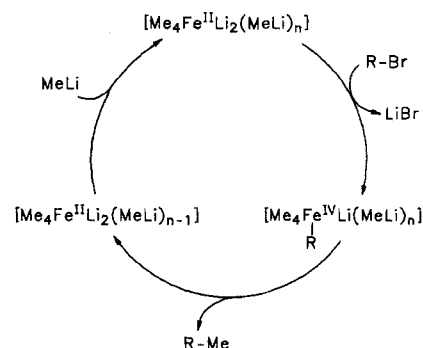
Schema 22. Mechanistische Deutung der Produktbildung bei der Umsetzung von β,β -Dibromstyrol mit Me_4FeLi_2 [17p].

Die Reagentien MeTiCl_3 , MeNbCl_4 , Me_2NbCl_3 und $\text{MeTi}(\text{OiPr})_3$, deren Metallzentrum sich im höchstmöglichen Oxidationszustand befindet, eignen sich nicht zur Überführung von *Acylchloriden* in Methylketone: Die drei Chloride sind inert oder nahezu inert gegenüber diesen Substraten^[39], und $\text{MeTi}(\text{OiPr})_3$ überträgt statt der Methylgruppe in einer Ausweichreaktion eine OiPr-Gruppe^[40]. Dagegen reagieren Methyl-derivate von Fe^{II} und Co^{II}, wie die von anderen niedervalenten Übergangsmetallen, glatt mit *Acylchloriden* unter Kreuzkupplungen (siehe Abschnitt 3.2). Es ist daher kaum zweifelhaft, daß diese Methylübertragungen durch sukzessive oxidative Addition und reduktive Eliminierung erfolgen, wobei der von Hegedus et al.^[41] für die Kreuzkupplung von Benzoylchlorid mit Alkyl-Rh^I-Komplexen postulierte Mechanismus (primäre Bildung eines η^1 -Acyl-M(CI)-Komplexes durch oxidative Addition der C-Cl-Bindung) am wahrscheinlichsten ist. Wegen der völlig übereinstimmenden Beobachtungen bei der Methylierung von *Acylchloriden* einerseits und von Phenylisocyanat andererseits, was Ti^{IV}-Reagentien betrifft (siehe Abschnitt 4.4), ist entfernt in Betracht zu ziehen, daß die Kreuzkupplungen an den *Acylchloriden* durch *oxidative Addition der CO-Doppelbindung* (analog Schema 34) eingeleitet werden; es folgen dann reduktive Eliminierung und abschließende β -Eliminierung unter Rückbildung der Carbonylgruppe.

3.7. Katalytische Kreuzkupplung; hochselektive Super-at-Komplexe als Katalysatoren

Kochi et al.^[42] beschrieben 1971–1975 Kreuzkupplungen von 1-Alkenylbromiden mit Grignard-Verbindungen und katalytischen Mengen FeCl_3 oder Fe^{III}-Komplexen in THF bei 25 °C (Ausbeuten 25–99 %) und vermuteten labile Fe^I-Spezies als eigentliche Katalysatoren. Analoge katalytische Kreuzkupplungen an *Acylchloriden* bei –65 °C mit FeCl_3 als Fe-Quelle liefern Ketone in hohen Ausbeuten^[43]. Bei diesen Ketonsynthesen wurden Fe^{III}-Katalysatoren vermutet^[44, 45], eine extrem unwahrscheinliche Annahme, da FeCl_3 von MeMgBr oder $n\text{BuMgBr}$ in THF oder Et_2O bereits bei –78 °C sehr rasch zu Fe^{II} reduziert wird^[17], p. 28].

Aufgrund der Vorstellung, daß Me_4FeLi_2 bei der Umsetzung mit 1-Alkenylbromiden zu Me_3FeLi abgebaut wird, das durch Zusatz von MeLi zu Me_4FeLi_2 regeneriert werden kann, wurden im Arbeitskreis des Autors Fe-katalysierte Kreuzkupplungen an 1-Alkenylbromiden mit MeLi oder $n\text{BuLi}$ sowie an *Acylchloriden* mit MeMgBr in THF bei ca. –78 °C untersucht^[28]. Bei Anwendung der Systeme $[\text{RLi} + 5 \text{ Mol-}\% \text{ FeCl}_3]$ oder $[\text{MeMgBr} + 2.5 \text{ Mol-}\% \text{ FeCl}_3]$ wurde jeweils eine hohe Ausbeute an Kreuzkupplungsprodukten erzielt und festgestellt, daß der Katalysator mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Fe^{II}-Spezies ist^[28, 46]. Konkurrenzumsetzungen mit α -Bromstyrol/ (*E*)- β -Bromstyrol zeigten, daß die Selektivität (Konkurrenzkonstanten $K_k = 3.0, 3.6, 11.1$) in der Reihe Me_3FeLi , Me_4FeLi_2 und $[\text{MeLi} + 5 \text{ Mol-}\% \text{ FeCl}_3]$ zunimmt. In entsprechenden Experimenten mit Benzoylchlorid/2-Methoxybenzoylchlorid stieg die Selektivität ($K_k = 9.9, 10.7, 10.9, 15.0, \text{ca. } 110$) in der Reihe MeFeCl , Me_2Fe , $\text{Me}_3\text{Fe}(\text{MgBr})$, $\text{Me}_4\text{Fe}(\text{MgBr})_2$, $[\text{MeMgBr} + 2.5 \text{ Mol-}\% \text{ FeCl}_3]$ an. Diese Resultate der „Konkurrenzkonstanten-Methode“^[47] lassen auf „Super-at-Komplexe“ $[\text{Me}_4\text{FeLi}_2 \cdot n\text{MeLi}]$ und $[\text{Me}_4\text{Fe}(\text{MgBr})_2 \cdot n\text{MeMgBr}]$ schließen^[28, 46]. Die hohe Selektivität dieser Katalysatoren wird damit erklärt, daß ihre aus MeLi- oder MeMgBr- und Solvensmolekülen bestehende äußere Sphäre den Zutritt von relativ sperrigen organischen Halogeniden zum Fe-Atom erschwert^[28]. Der im Fall von $[\text{Me}_4\text{FeLi}_2 \cdot n\text{MeLi}]$ vermutete katalytische Kreisprozeß ist in Schema 23 formuliert.



Schema 23. Postulierter Katalysezyklus der katalytischen Kreuzkupplung mit dem System $[\text{MeLi} + 5 \text{ Mol-}\% \text{ FeCl}_3]$ und 1-Alkenylbromiden.

Der Hauptvorteil der katalytischen Kreuzkupplungen gegenüber der stöchiometrischen Variante ist die hohe Chemoselektivität. Ihr Nachteil ist, daß die katalytischen Systeme wegen der Anwesenheit von MeLi oder MeMgBr im Reaktionsgemisch nicht anwendbar sind, wenn das Halogenid (z.B. **18**, **22**, **27**) eine gegen MeLi oder MeMgBr stark elektrophile Funktionsgruppe enthält. Für die katalytische Umlagerung terminaler Epoxide zu Methylketonen mit $[\text{MeLi} + 2.5 \text{ Mol-}\% \text{ FeCl}_3]$ (siehe Abschnitt 5.3) wird ebenfalls ein Super-at-Komplex als Katalysator angenommen^[46].

3.8. Vergleich mit Pd-katalysierten Kreuzkupplungen

Die in den Abschnitten 3.1–3.5 und 3.7 erwähnten Kreuzkupplungen müssen sich auch mit den Pd-katalysierten Kreuzkupplungen nach Stille^[48] sowie nach Suzuki^[49] messen lassen.

Die alkylierende *Stille-Kupplung*^[48] (Alkyl-Sn^{IV}-Verbindung + Pd-Katalysator; Substrate: Allyl-, Benzyl-, Aryl- und Acylhalogenide, 1-Alkenyliodide, -bromide, und -triflate; milde Bedingungen; hohe Stereo- und Regioselektivität) hat vor den in Abschnitt 3.7 beschriebenen *katalytischen* Kreuzkupplungen den klaren Vorteil, daß die elektrophilen Gruppen >C=O, -COOR, -CONR₂, -CN und sogar -CHO toleriert werden. Es ist aber nichts darüber bekannt, ob mit diesen Kupplungen eine gute Differenzierung zwischen gleichartigen Substraten möglich ist, wie dies bei den Fe-katalysierten Kupplungen der Fall ist. Was den Vergleich mit den in den Abschnitten 3.1–3.5 beschriebenen *stöchiometrischen* Kreuzkupplungen betrifft, gilt die wesentliche Einschränkung, daß im Gegensatz zu den Kupplungen mit den in Tabelle 3 aufgeführten Methylcyanoferraten und Alkylcyanonickelaten (sowie mit Organocupraten und Organocyanocupraten) bei der Stille-Kupplung Substrate ungeeignet sind, die wie RCH₂CH₂Hal (intermediär gebildetes RCH₂CH₂Pd(L)₂Hal eliminiert rasch Alken) an einem zur Abgangsgruppe β -ständigen sp³-C-Atom ein H-Atom tragen (diese Beschränkung gilt nicht für den Organozinn-Partner). Außerdem ist die Stille-Kupplung nicht auf 1-Alkenylchloride und -fluoride sowie Arylchloride und -fluoride anwendbar. Doch dürfte sie in vielen Fällen eine bedenkenswerte Alternative zu den in den Abschnitten 3.1–3.5 genannten Kupplungen bieten.

Bei der alkylierenden *Suzuki-Kupplung*^[49] (B-Alkyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonan-Derivate + Pd-Katalysator + Base; Substrate: Aryl- und 1-Alkenylhalogenide (Hal = I, Br)), die sich von der weit intensiver untersuchten Stille-Kupplung hauptsächlich dadurch unterscheidet, daß der Pd-Katalysator statt durch eine Zinnverbindung durch eine Borverbindung alkyliert wird, sind die Einschränkungen hinsichtlich des Substrats noch gravierender, da eine starke Base zugesetzt werden muß, was die Anwendung basenempfindlicher Substrate verbietet. Außerdem sind hier relativ hohe Reaktionstemperaturen erforderlich (Umsetzung meist unter Rückfluß in THF + H₂O).

4. Reaktionen mit Carbonylverbindungen, Azomethinen und Nitrilen

In diesem Abschnitt finden die in Abschnitt 3 mehrfach angeführten Cyano-at-Komplexe von Fe, Co und Ni keine Erwähnung, da entsprechende Untersuchungen noch ausstehen.

4.1. Chemoselektive Alkylierung von Aldehyden und Ketonen

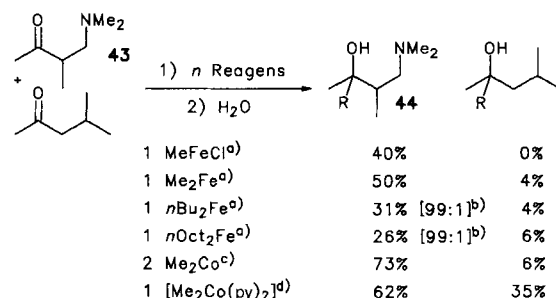
4.1.1. Aldehyd-versus-Keton-Selektivität

Hohe Chemoselektivität bei Konkurrenzumsetzungen mit Aldehyd/Keton-Paaren („Aldehydselektivität“) wurde bei Alkylderivaten von Cu, Mn, Ti, Cr und anderen Übergangsmetallen nachgewiesen (Übersicht in Lit. [10]). Alkylderivate^[8a, 9, 11] und im Alkylrest funktionalisierte Alkylderivate^[16, 18] von Fe und Co, die nach Schema 1 bzw. 4 erhalten wurden, erwiesen sich ebenfalls als sehr aldehydselektiv. Die α -Cyanalkyl-Fe-Komplexe **10–12** sind in dieser Hinsicht entsprechenden Ti^{IV}-Komplexen entweder fast ebenbürtig oder überlegen^[18].

4.1.2. Chele- und Anticheleselektivität

Alkylderivate einiger Übergangsmetalle alkylieren Ketone, die in α -Stellung („1,2-Chelatorketone“)^[22] oder β -Stellung („1,3-Chelatorketone“)^[22] eine basische Gruppe aufweisen, deutlich schneller als normale Ketone^[22, 50, 51], Me₂Mg methyliert α -Alkoxyketone schneller als α -Siloxyketone^[52], und Grignard-Verbindungen alkylieren β -Dimethylaminoketone etwas schneller als normale Ketone^[50]. Diese auf intermediäre Chelatbildung zurückgeführte „Cheleselektivität“^[22] wurde ausgeprägt auch bei Alkylderivaten von Fe^{II}^[9, 17b] und deutlich schwächer bei Methylderivaten von Co^{II}^[17f, 53d] und Ni^{II}^[17m] beobachtet. Für präparative cheleselektive Alkylierungen dürften Alkylderivate von Ti^{IV}, Cr^{III}, Mn^{II}, Fe^{II} und Ag^I am besten sein^[22].

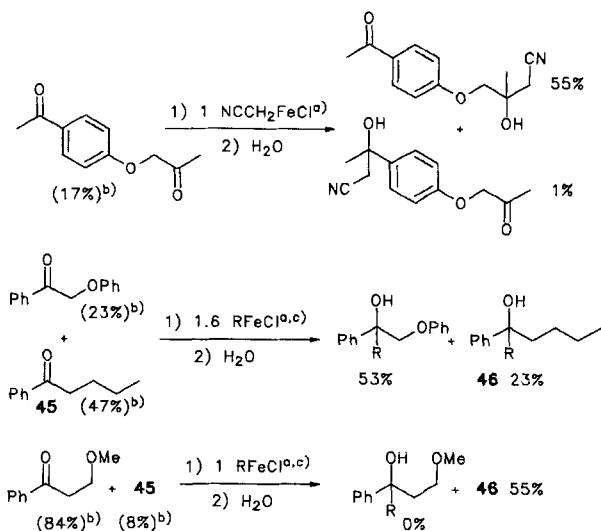
Die bevorzugte Alkylierung des β -Dimethylaminoketons **43** in Gegenwart eines normalen Ketons durch Fe- und Co-Reagentien zeigt Schema 24^[17h, m, 53d]. Die *n*-Butylierung und *n*-Oc-



Schema 24. Cheleselektive Carbonylalkylierungen. a) THF, –78 bis 20 °C in 18 h, Reagentien aus RLi hergestellt [17h]; b) Verhältnis *S,R/R,S*–:*S,S/R,R*-Diastereomer; c) THF, –78 bis 20 °C in 18 h, Reagens aus MeMgBr hergestellt [53d]; d) Et₂O, –50 bis 20 °C in 18 h, Reagens aus MeLi hergestellt [53d].

tylierung von **43** liefert fast nur das *S,R/R,S*-Diastereomer von **44**. Dies entspricht einer Alkylierung nach dem cyclischen Modell von Cram und Kopecky^[54], so daß ein Fe-Chelat als Zwischenprodukt sehr wahrscheinlich ist. Die aus Schema 24 ersichtliche Abnahme der Cheleselektivität bei Anwendung von Me₂Fe, nBu₂Fe und nOct₂Fe kann plausibel mit abnehmender Chelatbildungstendenz infolge sterischer Hinderungen durch die zunehmend größeren Alkylreste erklärt werden. Der reaktionsbeschleunigende Effekt einer Methoxygruppe ist – anders als bei Umsetzungen von Ti- oder Cr-Reagentien^[22] – bei solchen mit Methyl-Fe-Reagentien nur dann erkennbar (siehe Schema 4 in Lit. [9]), wenn das sehr schwach basische CH₂Cl₂ als Solvens dient und wenn die Fe-Reagentien (z.B. Me₂Fe) mit MeMgBr statt mit MeLi hergestellt wurden. Dies deutet auf Mg-Chelate als Ursache der Cheleselektivität hin.

Cheleselektivität wird auch beobachtet, wenn die nach Schema 4 dargestellten Fe- und Co-Reagentien **2–5**, **7**, **8** und **10–12**, die funktionalisierte Alkylreste enthalten, mit 1,2-Chelatorketon/Keton-Konkurrenzsyste-men umgesetzt werden (Beispiele: Lit. [16] und Schema 25^[17f, o]). Bei entsprechenden Umsetzungen mit 1,3-Chelatorketon/Keton-Konkurrenzsyste-men erfolgt die Übertragung des funktionalisierten Alkylrestes dagegen anticheleselektiv (Beispiele: Lit. [16, 22] und Schema 25^[17o]). Als Ursache der Anticheleselektivität, die in stereochemisch relevanten Fällen stets mit geringer oder fehlender Diastereoselektivität verbunden ist, wird Aggregation der übergangsmetal-

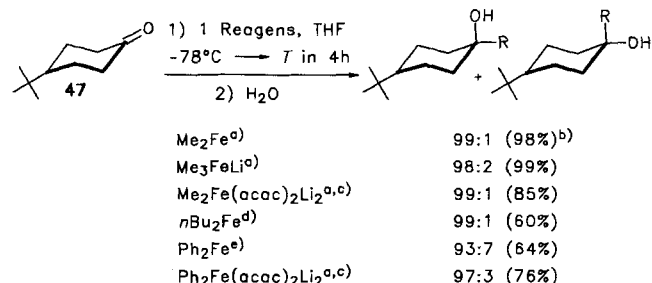


Schema 25. Chele- und Anticheleselektivität von Fe-Derivaten funktionalisierter Alkane [17f, o]. a) THF, -78 bis 20°C in 18 h; b) Rückgewinnung; c) R = Et₂NCOCH(Me).

lierten funktionalisierten Alkane angenommen^[16, 55] (vgl. Abschnitt 2.2). Der oben erwähnte Wechsel von Chele- zu Anticheleselektivität, der auch bei titanierten funktionalisierten Alkanen beobachtet wird^[22], geht vermutlich darauf zurück, daß sich entropiebedingt fünfgliedrige Chelate leichter bilden als sechsgliedrige. Kinetische Studien an cheleselektiven Reaktionen, wie sie mit Alkylderivaten von Ti^{IV}^[51] und Mg^{II}^[52] vorgenommen wurden, stehen bei Alkylderivaten von Fe^{II}, Co^{II} und Ni^{II} noch aus.

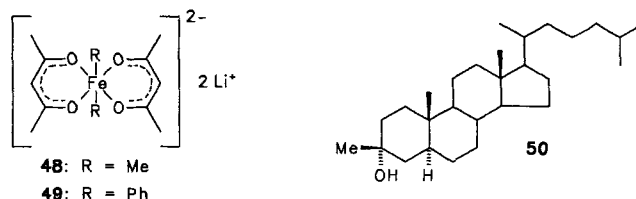
4.1.3. 99:1-Äquatorial-diastereoselektive Addition an substituierte Cyclohexanone

Die Konkurrenz zwischen äquatorialem und axialem Angriff bei der nucleophilen Addition an substituierte Cyclohexanone ist gleichermaßen theoretisch und synthetisch von Interesse. Kleine Nucleophile wie das Hydrid-Ion greifen axial an, während Organometallverbindungen zum äquatorialen Angriff tendieren (Übersicht in Lit. [56]). Die dabei beobachtete Selektivität ist oft unbefriedigend. Die nach oder analog Schema 1 dargestellten Alkyl-Fe-Komplexe und Ph₂Fe sowie die durch Transmetallierung von RLi mit Fe(acac)₂ in situ hergestellten Hetero-at-Komplexe R₂Fe(acac)₂Li₂ (R = Me, Ph; Hacac = Pentan-2,4-dion) wurden von Reetz et al.^[56] mit **47** und einem weiteren alkylierten Cyclohexanon umgesetzt. Die Ergebnisse (Beispiele: Schema 26) zeigen, daß die Methyl-, *n*-Butyl- und



Schema 26. Hochgradig äquatorialselektive Alkylierung und Phenylierung eines Cyclohexanon-Derivats [56]. a) T = 22°C; b) Gesamtausbeute; c) Hacac = Pentan-2,4-dion; d) T = -15°C; e) T = 0°C.

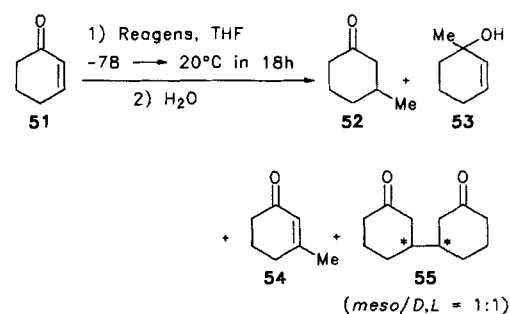
Phenyl-Fe-Reagentien mit einer bisher nicht erreichten Diastereoselektivität äquatorial alkylieren, so daß fast ausschließlich die axialen Alkohole entstehen. Sogar die flache Phenylgruppe, die bei solchen Reaktionen große Probleme bereitet^[57], kann mit 97:3-Diastereoselektivität an **47** äquatorial addiert werden. Von den beiden Hetero-at-Komplexen, denen die Struktur **48** und **49** zugeschrieben wird^[56], ist das Methylderivat ungünstiger als Me₂Fe, das Phenylderivat aber günstiger als Ph₂Fe. Cholestanon lieferte bei der Umsetzung mit Me₂Fe 78 % des axialen Alkohols **50** in 99:1-Diastereoselektivität (mit **48**: Ausbeute 36 %, 98:2-Diastereoselektivität). Eine Deutung der Ursache der extremen Äquatorialeselektivität wird in Abschnitt 4.4 versucht.



4.1.4. Regioselektive Addition an konjugierte Enone

Nicht nur Organocuprate, sondern auch homoleptische Alkylkomplexe von Mn^{II}^[17d, 58, 59], Fe^{II}^[17h, 60] und Co^{II}^[11, 17m] sowie von späten 4d-Metallen^[60] reagieren mit konjugierten Enonen unter 1,4-Addition. Dennoch bleiben die Organocuprate die Reagentien der Wahl für die 1,4-Addition, da sie auch in kritischen Fällen (Übertragung größerer Reste; offenkettige Enone) hochselektiv reagieren und hohe Ausbeuten liefern.

Bei der Umsetzung der Methyl-Fe-Komplexe in Tabelle 4 mit 2-Cyclohexenon **51** (Schema 27) sinkt mit zunehmender Zahl der



Schema 27. Reagentien und Ausbeuten: Tabelle 4.

Methylgruppen am Fe-Atom die Ausbeute an 1,4-Additionsprodukt **52**, während für Methyl-Co- und Methyl-Mn-Komplexe das Gegenteil gilt (Tabelle 4), was unterschiedliche Mechanismen (Deutungsversuch: Abschnitt 4.4) anzeigt. Die als Nebenprodukte erhaltenen Dihydrodimere *meso*-**55** (Schmp. 97°C) und *D,L*-**55** (Schmp. 63–65°C) sind bekannt^[61], und ihre Struktur ist durch ¹H-NMR-Daten gesichert^[17h]. Im Gegensatz zu den in Tabelle 4 aufgeführten Methylreagentien und den in Abschnitt 4.5 erwähnten Hetero-at-Komplexen *n*BuFe(O*t*Bu)₂Li und *n*BuFe(SPh)₂Li reagieren die Reagentien **3** und **5** (Schema 4), die funktionalisierte Alkylreste enthalten, mit **51** fast ausschließlich unter 1,2-Addition^[17n]. Da sich diese aggregierten Reagen-

Tabelle 4. Reaktionen von Fe- [17h, 60] und Co-Reagentien [11, 17m] und zum Vergleich von Mn-Reagentien [17d] mit 2-Cyclohexanon **51** im Molverhältnis 1:1 nach Schema 27 (n.b. = nicht bestimmt).

Reagens [a]	Ausb. [%]				Rückgew. [%] 51
	52	53	54	55	
Me ₂ Fe	87	3	0	0	3
Me ₃ FeLi	64	10	0	3 [c]	0
Me ₄ FeLi ₂ [b]	0	35	0	54 [c]	0
Me ₄ Co(MgBr) ₂	69	3	0	n.b. [d]	0
Me ₄ CoLi ₄	64	5	6	n.b. [d]	1
Me ₃ CoLi	44	13	19	n.b. [d]	1
Me ₂ Co	15	27	17	n.b. [d]	8
Me ₃ MnLi	60	2	0	19	2
Me ₂ Mn	57	9	0	4	1
MeMnCl	43	2	0	21	5

[a] Mit Ausnahme von Me₄Co(MgBr)₂ nach Schema 1 mit MeLi hergestellt. [b] Mit isoliertem Me₄FeLi₂ nahezu gleiche Ergebnisse. [c] 1:1-Mischung von *meso*- und *D,L*-**55**. [d] Es entstanden bis zu vier Dihydromere C₁₂H₁₈O₂ ungeklärter Struktur.

tien auch durch ihre Resistenz gegen 1-Alkenylbromide klar von den nach Schema 1 erhaltenen Reagentien unterscheiden, liegt der Gedanke nahe, daß sie infolge Stabilisierung des Oxidationszustandes ihrer Metallatome die oxidative Addition organischer Substrate nicht zulassen.

Mit *Methylvinylketon*^[17h,m] als offenkettigem Substrat erfolgt die Addition von Me₂Fe, Me₃FeLi, Me₄CoLi₂ hochselektiv in 1,4-Position (bei 1:1-Umsetzungen 32, 39 bzw. 32 % 2-Pentanone), während Me₄FeLi₂ wiederum ausschließlich das 1,2-Additionsprodukt liefert (26 %). In allen Fällen entstehen in hohen Ausbeuten (27–50 %) Dihydromere (Summenformel C₈H₁₄O₂).

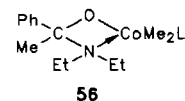
4.2. Reaktionen mit Carbonsäureestern und Benzoessäurediethylamid

Während sich die nach Schema 1 dargestellten Fe-Reagentien gegen Carbonsäureester als nahezu inert erwiesen, reagieren die in Schema 28 angegebenen Methyl-Co-Reagentien unter milden Bedingungen mit Benzoessäureethylester, und zwar ganz vorwiegend zu 2-Phenyl-2-propanol^[11, 17m], während Me₂CuLi ausschließlich Acetophenon erzeugt^[17c]. Im ersten Fall ist offensichtlich der zweite Methylierungsschritt schneller als der erste, was auf intermediäres Auftreten von freiem Acetophenon hindeutet. Bei den Umsetzungen von Me₃CoLi mit Benzoessäurediethylamid (Schema 28) trifft dies dagegen nicht zu: Da nach

1) 1 Reagens			
2) H ₂ O/KCN			
PhCO ₂ Et	→	PhCOMe + PhC(OH)Me ₂	
(69%) ^{a)}	1 Me ₂ Co ^{b)}	3%	15%
(31%)	1 Me ₃ CoLi ^{b)}	9%	51%
(2%)	1 Me ₄ CoLi ₂ ^{b)}	9%	79%
(1%)	2 [Me ₂ Co(PEt ₃) ₂] ^{c)}	0%	65%
(1%)	2 Me ₂ CuLi ^{d)}	82%	0%
1) Me ₃ CoLi ^{b)}			
2) H ₂ O/KCN			
PhCONEt ₂	→	PhCOMe + PhC(OH)Me ₂	
(68%) ^{a)}		28%	1%

Schema 28. a) Rückgewinnung; b) Et₂O, –78 bis 20 °C in 18 h [17m]; c) Et₂O, –78 bis 20 °C in 30 min [53b]; d) Et₂O, –50 bis 20 °C in 18 h [17c].

Versetzen des Reaktionsansatzes mit wäßriger KCN-Lösung fast ausschließlich Acetophenon erhalten wird, entsteht offenbar ein im wasserfreien Medium stabiler Komplex des Acetophenons, bei dem es sich möglicherweise um **56** handelt. Me₃CoLi methyliert auch die Ethoxycarbonyl-Gruppe von Valeriansäureethylester: Bei der 1:1-Umsetzung in Et₂O (–78 bis 20 °C in 18 h) entstanden 8 % Hexanon und 44 % 2-Methyl-2-hexanol^[17m]. Me₃CoLi differenziert in 1:1:1-Konkurrenzumsetzungen in THF nicht zwischen Valeriansäureethylester und Benzoessäurediethylamid. Das Reagens wird durch die beiden Substrate so deaktiviert, daß die Methylübertragung fast völlig ausbleibt. Aber ein entsprechender Versuch mit (*E*)-β-Bromstyrol und Benzoessäurediethylamid lieferte chemospezifisch (*E*)-β-Methylstyrol (95 %)^[17m].



4.3. Reaktionen mit Verbindungen, die eine C-N-Mehrfachbindung enthalten

4.3.1. Additions- und Substitutionsreaktionen

Die hier beschriebenen Umsetzungen sind zum Teil mechanistisch interessant, da eine Reihe von Indizien auf die oxidative Addition der organischen Substrate an die Reagentien hinweisen (siehe Abschnitt 4.4). Synthetisch interessant sind die Beobachtungen, daß für die nucleophile Substitution an Heteroarenen statt der stark basischen Alkyl-Li-Reagentien auch Methyl-Fe- und Methyl-Co-Reagentien geeignet sind, die außer ihrer schwächeren Basizität noch den Vorteil bieten, daß sie nach der Addition an Heteroarene durch β-H-Eliminierung spontane Rearomatisierung bewirken.

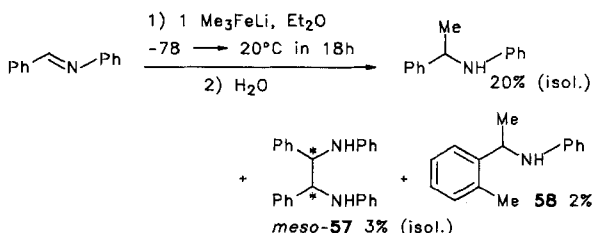
Me₃MnLi reagiert mit *Phenylisocyanat* im Molverhältnis 0.33:1 (THF bei –50 bis 20 °C) mit 98 % Ausbeute zu Acetanilid^[62]. Danach würden alle drei Methylgruppen des Reagens übertragen, was nicht voll bestätigt werden konnte (gefundene Ausbeute: 63 %^[53c]). Auch entsprechende Umsetzungen nach Schema 29 mit den dort angegebenen Methylderivaten von Fe, Co und Ni lieferten – im Gegensatz zur Umsetzung mit Methyl-Ti^{IV}-Reagentien oder MeNbCl₄ – Acetanilid, wobei die besten Ausbeuten mit Me₃FeLi und Me₂Fe erzielt wurden^[53c]. Der Mechanismus dieser Methylierungen wird in Abschnitt 4.4 diskutiert. Durch 1:1:1-Konkurrenzversuche (Et₂O, –78 bis 20 °C in 18 h) analog Schema 8 wurde folgende Abstufung der

1) n Reagens, Et ₂ O			
–78 → 20 °C in 18 h			
2) H ₂ O			
PhN=C=O	→	PhNHCOMe	
n	Reagentien und Ausbeuten [%]		
0.33	Me ₃ FeLi	Me ₃ CoLi	Me ₃ NiLi
	81	38	49
0.5	Me ₂ Fe ^{a)}	Me ₂ Ni ^{a)}	
	72	35	
1	MeTi(O <i>i</i> Pr) ₃	MeTi(O <i>i</i> Pr) ₄ Li	MeTiCl ₃
	0	0	2

Schema 29. Siehe auch Lit. [53e]. a) Diese Reagentien sind analog Schema 1 aus MeMgBr hergestellt.

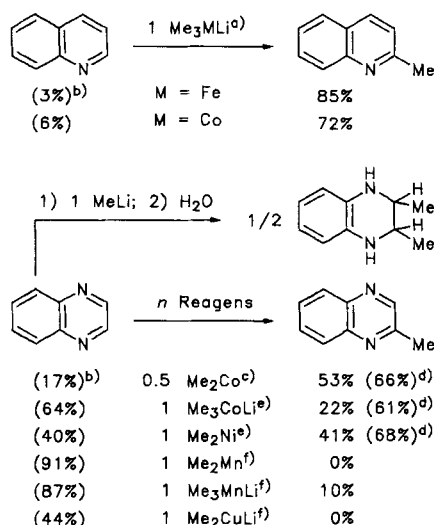
Elektrophilie gegenüber Me₃FeLi ermittelt^[53e]: PhCHO > PhN=C=O > PhCOMe. Me₂CuLi reagiert dagegen schneller mit PhN=C=O als mit PhCHO^[53e]. Ob Methyl-derivate von Fe^{II} oder Co^{II}, wie zu erwarten, Kohlendioxid methylieren, ist noch nicht untersucht.

Die Reaktion von Me₃FeLi mit *Benzalanilin*^[17a] (Schema 30) ist mechanistisch bemerkenswert, da das Kupplungsprodukt *meso*-**57** auf einen e-Transferprozeß (siehe Abschnitt 4.4) hindeutet. Die Zuordnung der Konfiguration von *meso*-**57** erfolgte durch ¹H-NMR-Spektroskopie (gefunden für PhCH: δ = 5.01; Lit. [63]: *meso*-**57**: δ = 4.95; D,L-**57**: δ = 4.55). Hinsichtlich des *ortho*-Methylierungsprodukts **58** siehe Abschnitt 5.1. Die Ein-



Schema 30.

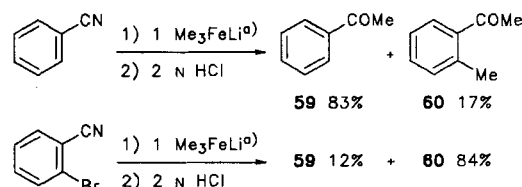
wirkung von Me₃FeLi^[17a] oder Me₃CoLi^[64] auf *Chinolin* führte unter den in Schema 31 angegebenen Bedingungen in hoher Ausbeute zu 2-Methylchinolin. Dieses Produkt wird zweifellos nicht durch Methyl-lithium erzeugt, da die beiden eingesetzten Reagentien in THF kein MeLi abspalten (siehe β-Bromstyrol-Keton-Test in Abschnitt 3.1.1) und da MeLi unter den angegebenen Bedingungen hauptsächlich 1,2-Dihydro-2-methylchinolin liefern würde, das zur Bildung von 2-Methylchinolin oxidiert werden müßte. Auch bei *Chinoxalin* als Substrat sind die Produkte unterschiedlich, je nachdem, ob man mit einem Übergangsmetallreagens oder mit MeLi umsetzt (Schema 31). Die Einwirkung von MeLi führt nicht zu 2-Methylchinoxalin, sondern in hoher Ausbeute zu 2,3-Dimethyl-



Schema 31. a) THF, -78 bis 20°C in 18 h [17a, 63]; b) Rückgewinnung; c) Et₂O, -70°C, 5 Tage [53 d]; d) Ausbeute bezogen auf umgesetztes Chinoxalin; e) Et₂O, -78 bis 20°C in 18 h [17m]; f) 1 h -30°C, 18 h 20°C [17e].

1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin^[17e, 53d]. Dagegen wurde bei der Reaktion mit 0.5 Äquivalenten Me₃Co^[53b, d] oder Me₂Ni^[17m] in mittleren Ausbeuten (Schema 31) als einziges niedermolekulares Produkt 2-Methylchinoxalin gebildet, während sich Me₂Fe^[17b] und Me₂Mn^[17e] als nahezu inert gegen dieses Heteroaren erwiesen. Zur Ursache der spontanen Rearomatisierung nach der Addition der Übergangsmetallreagentien an Chinolin und Chinoxalin siehe Abschnitt 4.4.

Nitrile sind gegenüber Alkylübergangsmetall-Reagentien in der Regel resistent oder wenig reaktiv. Für die intensiv untersuchten Dialkylcuprate wird dies durch ihre Position in der „Posner-Reihe“^[65] RCOCl > RCHO > Epoxide > RI > RR'CO > RCO₂R' > RCN dokumentiert. Alkyl-Ti^{IV}-Derivate, die zweite intensiv untersuchte Klasse der Alkylübergangsmetall-Reagentien^[14, 66], sind inert gegenüber Nitrilen, und sowohl MeHfCl₃^[17b] als auch Me₃MnLi^[17a, d] reagieren nicht mit Benzonitril. Es überrascht daher, daß die CN-Gruppe von Benzonitril unter den milden Bedingungen von Schema 32 quantita-

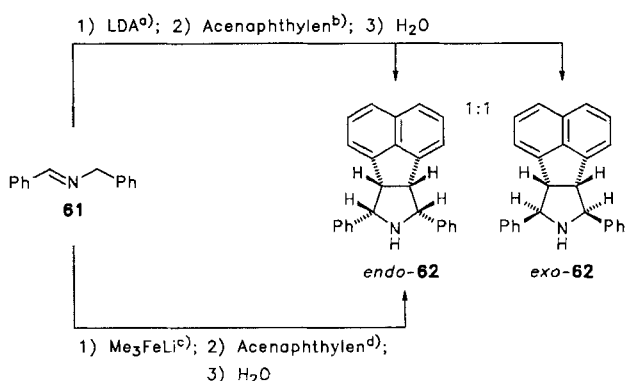


Schema 32. a) THF, -78 bis 20°C in 18 h.

tiv Me₃FeLi addiert, so daß bei der Hydrolyse mit 2 N HCl 83 % Acetophenon **59** und infolge *ortho*-Methylierung (siehe Abschnitt 5.1) 17 % 2-Methylacetophenon **60** entstehen. Diese Anlagerung erfolgt sehr rasch: Eine nur zweiminütige Umsetzung von einem Äquivalent Me₃FeLi in THF bei -20°C ergab 54 % Acetophenon^[17a]. Die hohe Reaktivität von Me₃FeLi gegenüber der Cyanogruppe bestätigte sich auch bei der Umsetzung mit 2-Brombenzonitril zu **59** und **60**^[17a] (Schema 32). Gegen die Annahme, daß es sich bei den Umsetzungen von Schema 32 um Reaktionen von MeLi handelt, das theoretisch durch Dissoziation von Me₃FeLi entstehen könnte, spricht außer dem β-Bromstyrol-Keton-Test mit Me₃FeLi (siehe Abschnitt 3.1.1), bei dem das Keton nicht angegriffen wird, die Entstehung des *ortho*-Methylierungsprodukts **60**, das sich bei Einwirkung von MeLi auf Benzonitril nicht bildet.

4.3.2. Stereokontrolle einer 1,3-anionischen Cycloaddition durch Wechselwirkung mit Fe-Orbitalen

Die Einwirkung von 1,3-Diphenyl-2-azaallyllithium, das durch Lithiierung von *N*-Benzylidenbenzylamin **61** mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) zugänglich ist, auf Acenaphthylen führt zur 1:1-Mischung von *endo*-**62** und dem thermodynamisch stabileren *exo*-**62**^[67, 68]. Wird dagegen **61** mit einem Moläquivalent Me₃FeLi (THF, -78 bis 20°C in 18 h) und anschließend mit Acenaphthylen umgesetzt (-78°C, 18 h), so entsteht ausschließlich *endo*-**62** (55%)^[17a] (Schema 33). Die kinetisch kontrollierte Bildung von *endo*-**62** ist von allgemeinerem Interesse, denn sie beweist, daß 1,3-anionische Cycloadditionen^[67] durch ein Übergangsmetall sterisch gesteuert werden können.

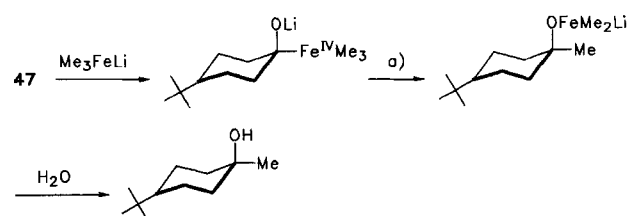


Schema 33. Durch Fe-Orbitale sterisch gesteuerte 1,3-anionische Cycloaddition. a) THF, –60 bis 20 °C; b) 0 °C [67]; c) –78 bis 20 °C in 18 h; d) 20 °C [17a].

4.4. Diskussion der Reaktionsmechanismen

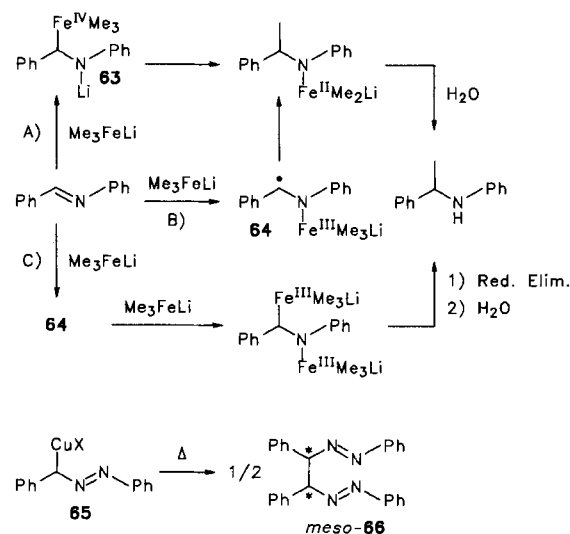
Gegenwärtig zeichnen sich zwei Klassen von Methylreagentien, die 3d-Metalle enthalten, ab: Bei den *Kategorie-A-Reagentien*, z.B. MeTiCl₃, MeTi(OiPr)₃, MeTi(OiPr)₄Li, MeHfCl₃, MeV(O)Cl₂, Me₂NbCl₃, MeTaCl₄, befindet sich das Übergangsmetall im höchstmöglichen Oxidationszustand; die Reagentien zeichnen sich durch geringe Basizität sowie durch Reaktivität gegenüber Aldehyden, Ketonen, Epoxiden und S_N1-aktiven Alkylhalogeniden (z.B. Allyl- und Benzylhalogenide, α-halogenierte Carbonsäureester) aus. Bei *Kategorie-B-Reagentien*, z.B. MeCrCl₂, Me₃MnLi, Me₂Fe, Me₄CoLi₂, Me₂CuLi, befindet sich das Übergangsmetall nicht im höchstmöglichen Oxidationszustand; zusätzlich zu den typischen Substraten der Kategorie-A-Reagentien werden S_N1-inaktive Alkylhalogenide, 1-Alkenyl-, Aryl- und 1-Alkynylhalogenide, Phenylisocyanat, Azomethine sowie zum Teil auch elektrophile Heteroarene, Nitrile, Carbonsäureester und -amide sowie CO₂ angegriffen^[69]. Die Kategorie-B-Reagentien nutzen in Reaktionen mit organischen Halogeniden ihre Fähigkeit, oxidative Additionen zu ermöglichen (siehe Abschnitt 3.6). Sie nutzen dieses Potential sicherlich auch gegenüber Substraten, die eine CO-Doppelbindung oder CN-Mehrfachbindung enthalten, wenn sich andere Additionsarten als ungünstiger erweisen. Dementsprechend ergaben vergleichende Untersuchungen in der Gruppe des Autors, daß die Nucleophilie von Methylderivaten folgender Metalle gegenüber (*E*)-β-Bromstyrol und dem Heteroaren Chinoxalin das gleiche Muster zeigt: Mn^{II} < Co^{II} > Cu^I.

Ob Ketone mit Kategorie-B-Reagentien nach dem bei Carbanionen üblichen Additionsmechanismus reagieren, oder ob sie das Reagens unter oxidativer Addition angreifen, ist unklar. Die in Abschnitt 4.1.3 erwähnte überraschend hohe Äquatorialselektivität^[56] bei der Methylierung von 4-*tert*-Butylcyclohexanon **47** mit Me₃FeLi könnte durch oxidative Addition bedingt sein, bei welcher der durch koordinierte THF-Moleküle vergrößerte Trimethyleisen-Rest aufgrund seiner Sperrigkeit in die äquatoriale Lage gezwungen wird, so daß die Methylgruppe durch reduktive Eliminierung ausschließlich in diese Position gelangt (Schema 34). Allerdings wurde anscheinend kein Dihydrodimerisierungsprodukt (vom Pinakol-Typ) von **47**, das auf eine oxidative Addition hinweisen würde, gebildet.



Schema 34. Möglicher Mechanismus der hochgradig äquatorialeselektiven Methylierung von 4-*tert*-Butylcyclohexanon **47** mit Me₃FeLi (siehe auch Schema 26). a) Reduktive Eliminierung und Komplexierung des freigesetzten Me₂Fe durch die Alkoholatgruppe.

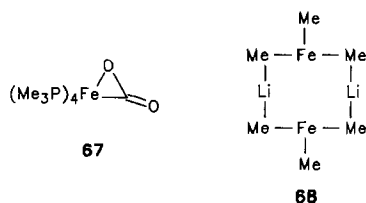
Im Fall der Reaktion von Kategorie-B-Reagentien mit CN-Mehrfachbindung sprechen mehrere Indizien für e-Transferprozesse: Bei der Einwirkung von Me₃FeLi auf *Benzalanyl* (Schema 30) deutet die Bildung eines Dihydrodimerisierungsprodukts auf eine oxidative Addition hin. Sofern Me₃FeLi als Monomer reagiert, kommen hierfür die Mechanismen A, B oder C von Schema 35 in Frage. Das Dihydrodimerisierungsprodukt könnte sich aus dem Radikal **64** oder aus einer Spezies (z.B. **63**) bilden, in der das Benzyl-C-Atom mit Fe verknüpft ist. Im ersten Fall sollte neben *meso*-**57** auch *D,L*-**57** entstehen (vgl. die Bildung von *meso*-**55** und *D,L*-**55** in Schema 27). Da nur *meso*-**57** anfällt (siehe Schema 30), ist die zweite Möglichkeit, die der Homokupplung **65** → *meso*-**66**^[70] in Schema 35 analog wäre, weit wahrscheinlicher.



Schema 35. Mögliche e-Transferprozesse A–C bei der Methylierung von Benzalanyl nach Schema 30 und eine in diesem Zusammenhang interessante stereospezifische Homokupplung [70].

Die mit Aldehyden und meist auch mit Ketonen reagierenden Kategorie-A-Reagentien MeTiCl₃, MeTi(OiPr)₃, MeTi(OiPr)₄Li, MeTi(OiPr)₄MgBr und MeNbCl₄ methylieren *Phenylisocyanat* höchstens in sehr geringem Maß^[53e] – analog zum Verhalten von Kategorie-A-Reagentien gegenüber Acylchloriden (siehe Abschnitt 3.6); Gleiches gilt auch für das Verhalten von Me₂V(O)Cl gegenüber *Methylisocyanat*^[53e] (Ausweichreaktion bei Anwendung der Isopropoxy-Ti-Reagentien auf Phenylisocyanat: Bildung von 40–80 % PhNHCOOiPr^[53e]). Dagegen wird Phenylisocyanat durch MeCrCl₂^[53c], Me₃MnLi^[62],

Me₃MnMgBr^[62] und die in Schema 29 aufgeführten Derivate von Fe, Co und Ni^[53e] in mittleren bis guten Ausbeuten methyliert. Demnach ist auch für diese Reaktionen eine oxidative Addition wahrscheinlich. In diesem Zusammenhang ist die 2e-oxidative Addition von



CO₂ an (Me₃P)₄Fe unter Bildung des Ferra-oxirans **67** erwähnenswert^[71].

Bei der Methylierung der Heteroarene Chinolin und Chinoxalin nach Schema 31 so-

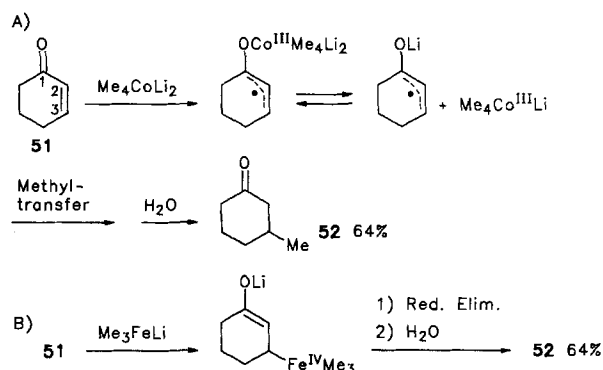
wie von Nitrilen nach Schema 32 ist die überraschend hohe Nucleophilie der Reagentien gegenüber diesem Substrat ein Indiz für die oxidative Addition. Es kommen daher für den Additionsschritt analoge Mechanismen in Frage, wie sie in Schema 35 für Benzalazin formuliert sind. Auch eine synchrone *cis*-Addition (Insertion) einer Me-Fe- oder Me-Co-Bindung ist denkbar. Da diese Reaktionen jeweils zu einer Spezies führen, bei der das Übergangsmetall am N-Atom gebunden ist, ist die bei Chinolin und Chinoxalin spontan eintretende Rearomatisierung zwanglos mit einer Übergangsmetall-induzierten β -H-Eliminierung erklärbar, wie sie in Schema 36 am Beispiel von **69**



Schema 36.

formuliert ist. Wie bei allen übrigen mechanistisch diskutierten Reaktionen mit Me₃FeLi muß auch hier in Betracht gezogen werden, daß dieses Reagens analog zu Me₂CuLi eventuell als Dimer **68** vorliegt und als solches reagiert.

Für die mehrfach untersuchte „1,4-Addition“ von Me₂CuLi an 2-Cyclohexanon **51** wird als Primärschritt ein 1e-Transferprozeß unter Bildung eines Radikalanions und alternativ ein Angriff von dimerem Me₂CuLi am Enon analog einer Michael-Addition an C-3 diskutiert^[72]. Bei der Methylierung von **51** mit Methyl-Fe-Reagentien nimmt das Verhältnis 1,4-:1,2-Additionsprodukt (**52**:**53**) mit zunehmendem Methylierungsgrad des Übergangsmetallatoms ab, während für die Methylierung mit Co-Reagentien das Gegenteil gilt (Tabelle 4). Dies spricht klar für zwei verschiedene Mechanismen, die sich dadurch unterscheiden könnten, daß das Übergangsmetall, wie in Schema 37 für Me₄CoLi₂ und Me₃FeLi formuliert, einmal am O-Atom und einmal an C-3 von **51** angreift. Das mit zunehmendem Methylierungsgrad am Co-Atom ansteigende Verhältnis **52**:**53** (Tabelle 4) ist bei einem Mechanismus des Typs A von Schema 37 mit zunehmender Erschwerung des Methyltransfers auf C-1 infolge sterischer Hinderung erklärbar. Das bei Anwendung von Me₃FeLi und besonders von Me₄FeLi₂ entstehende Dihydrodimer **55** (Schema 27) deutet auf einen e-Transferprozeß hin und wird, da es als 1:1-Mischung von *meso*- und *D,L*-Form anfällt, wahrscheinlich durch Radikaldimerisierung und nicht durch metallorganische Homokupplung gebildet.



Schema 37. Mögliche Mechanismen für die Methylierung **51** → **52** (siehe auch Schema 27 und Tabelle 4).

4.5. Einfluß stabilisierender Neutralliganden sowie der anionischen Liganden *t*BuO[−] und PhS[−] auf Reaktivität und Selektivität

Ist es möglich, die Stabilität thermolabiler Alkylübergangsmetall-Reagentien ohne wesentlichen Verlust an Reaktivität und Selektivität durch Komplexbildung mit Neutralliganden zu erhöhen? Dieser Frage wurde am Beispiel von Me₂Co, das sich in Et₂O oder THF bereits bei −40 °C zersetzt (Schema 3), nachgegangen. Die in Tabelle 5 aufgeführten, Neutralliganden enthaltenden Komplexe **70**^[71] (isoliert, stabil bis 20 °C) und **71–73** (aus den entsprechenden bekannten Dichloriden^[73–75] mit zwei Äquivalenten MeLi in situ erhalten) zeigten bei Umsetzungen in Et₂O mit Benzaldehyd und Chinoxalin eine deutlich geringere Reaktivität als Me₂Co, was der Beobachtung entspricht, daß die Nucleophilie von Me₂Co in Et₂O höher ist als in dem basischeren Solvens THF. Eine bessere Ausbeute als Me₂Co lieferte allerdings [Me₂Co(PET₃)₂] **71** bei der Umsetzung mit Benzoessäureethylester (Schema 28), wofür vermutlich seine höhere Thermostabilität verantwortlich ist. Hinsichtlich der Selektivität sind **71** und [Me₂Co(py)₂] **73**, die noch bei −10 °C stabil sind, untersucht: **71** erwies sich in Konkurrenzversuchen mit Benzaldehyd/Acetophenon sowie Heptanal/3-Pentanon als völlig unselektiv^[53b], und die Cheleselektivität von **73** ist weit geringer als die von Me₂Co^[53d] (Schema 24).

Die in situ dargestellten Hetero-at-Komplexe RFe(O*t*Bu)₂Li^[53a], RFe(SPh)₂Li^[53a], R₂Fe(O*t*Bu)₂Li₂^[53f], R₂Fe(SPh)₂Li₂^[53f] (R = Me, *n*Bu) sind nur orientierend untersucht und werden daher hier nur am Rand erwähnt: Während die Methyl-

Tabelle 5. Reaktivitätsvergleich der Komplexe **70–73** und Me₂Co. Reaktionsbedingungen: Et₂O, −78 bis 20 °C in 18 h.

<i>n</i> Äquivalente Reagens	Substrat	Produkt	Ausb. [%]
2 Me ₂ Co	Benzaldehyd	1-Phenyl-ethanol [53b]	90
2 [Me ₂ Co(PMe ₃) ₂] 70			52
2 [Me ₂ Co(PET ₃) ₂] 71			23
1 Me ₂ Co	Chinoxalin	2-Methyl-chinoxalin [53d]	26 [a]
1 [Me ₂ Co(dppe)] 72 [b]			2
1 [Me ₂ Co(py) ₂] 73			1

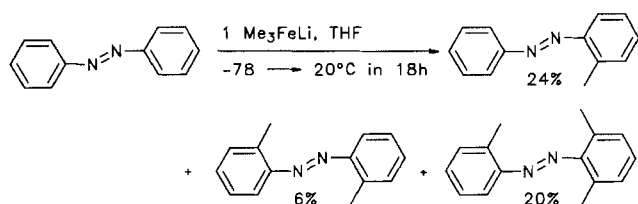
[a] Unter optimalen Bedingungen 53% (Schema 31). [b] dppe = 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan.

komplexe hinsichtlich Reaktivität und Selektivität meist deutlich ungünstiger waren als die nach Schema 1 dargestellten Methyl-homo-at-Komplexe, erwiesen sich die *n*-Butylkomplexe den entsprechenden Homo-at-Komplexen überlegen, was auf höhere thermische Stabilität hinweist. Exemplarisch seien zwei günstige 1:1-Umsetzungen (THF, -78°C , 1 h, bis 20°C in 45 min) mit 2-Cyclohexanon **51** erwähnt: *n*BuFe(*O*tBu)₂Li reagierte vorwiegend (79%, 3-*n*-Butylcyclohexanon; 15% 1-*n*-Butylcyclohex-2-enol) und *n*BuFe(SPh)₂Li ausschließlich unter 1,4-Addition (71% 3-*n*-Butylcyclohexanon)^[53a]. Alkyl-Co^{II}-Komplexe mit *t*BuO[−] oder PhS[−] als Liganden erwiesen sich ungünstiger als analoge Fe-Komplexe.

5. Reaktionen mit anderen Substraten

5.1. *ortho*-Methylierung von Azobenzol und 4-Dimethylaminoazobenzol

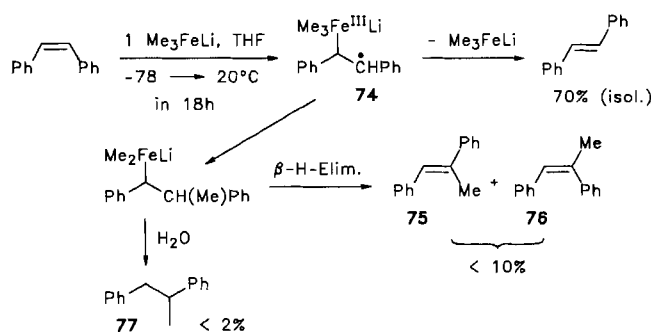
Bei der Einwirkung von Me₃FeLi auf Benzalazin und Benzonitril entsteht in untergeordneter Menge jeweils ein *ortho*-Methylierungsprodukt (siehe Schema 30 bzw. 32). Diese Verbindungen, die zweifellos über ein Cyclometallierungsprodukt (vgl. Lit.^[76]) gebildet werden, überraschen nicht, da bei den vermuteten Additionsmechanismen jeweils ein Zwischenprodukt auftritt, das als günstige Vorstufe für eine *ortho*-Methylierung zu werten ist. Die *ortho*-Methylierung ist die einzige Reaktion, wenn Me₃FeLi mit Azobenzol (Schema 38) oder 4-Dimethylaminoazobenzol umgesetzt wird^[17a, 77]. Im Falle des letztgenannten Substrats ist die *ortho*-Methylierung des dimethylaminosubstituierten und daher elektronenreicheren Benzolrings weniger ausgeprägt als die des anderen Benzolrings. Eine Erklärung dieses Befunds wird in Lit.^[77] gegeben. MeLi *ortho*-methyliert 4-Dimethylaminoazobenzol hingegen aufgrund eines anderen Mechanismus bevorzugt am dimethylaminosubstituierten Ring^[77].



Schema 38. Siehe auch Lit. [77].

5.2. Addition an die C-C-Doppel- und C-C-Dreifachbindung

Als Beispiele für Substrate mit einer nichtpolarisierten CC-Mehrfachbindung wurden (*Z*)-Stilben und Tolan mit einem Moläquivalent Me₃FeLi umgesetzt^[17a]. Die bei (*Z*)-Stilben als Hauptreaktion beobachtete Umlagerung zu (*E*)-Stilben macht das Auftreten des Radikals **74** und damit eine 1e-oxidative Addition sehr wahrscheinlich. Die Bildung der Nebenprodukte **75–77** lässt sich plausibel, wie in Schema 39 angegeben, erklären. Aus Tolan (Rückgewinnung 65%) wurden unter den Bedingungen von Schema 39 mehrere Substanzen in geringer Ausbeute erhalten, von denen die Hauptprodukte durch GC-MS als **75**

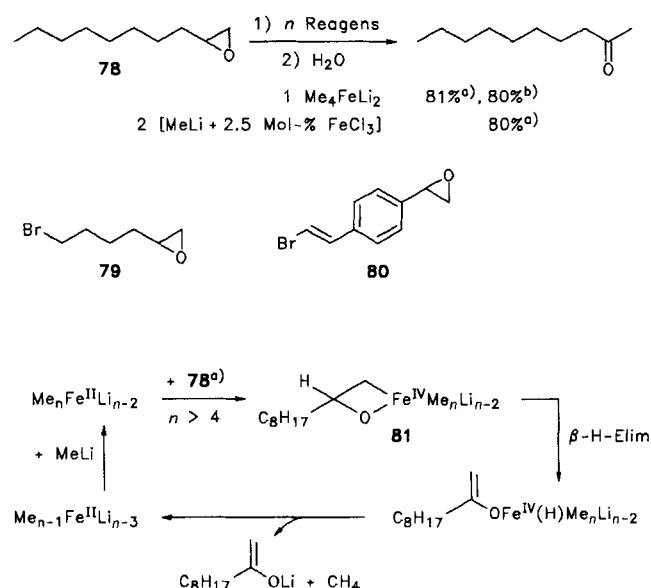


Schema 39. Aus (*Z*)-Stilben und Me₃FeLi gebildete Produkte und mechanistische Deutung ihrer Entstehung [17a].

und **76** identifiziert wurden. Phenylpropinsäuremethylester, ein Substrat mit einer polarisierten CC-Dreifachbindung, lieferte bei der Einwirkung von einem Moläquivalent Me₃FeLi (THF, -78 bis 20°C in 18 h) nach Methanolyse 66% (*Z,E*)-2-Methylzimtsäuremethylester im *Z/E*-Verhältnis 67:33^[17a] (zum Vergleich entsprechende Reaktionen mit anderen at-Komplexen: mit Me₃MnLi *Z:E* = 4:96^[17d]; mit Me₂CuLi nach Lit. [78] 100% *Z*-selektiv; nach Lit. [17a] *Z:E* = 75:25).

5.3. Regiospezifische Epoxid-Umlagerung

Aliphatische terminale Epoxide können mit Lewis-Säuren zu Aldehyden umgelagert werden^[79]. Die Umlagerung zu Methylketonen, die bisher mit Co₂(CO)₈ oder Edelmetallkatalysatoren durchgeführt wurde (Übersicht in Lit. [46]), ist in hoher Ausbeute mit Me₄FeLi₂, Me₃FeLi oder den katalytischen Systemen [RLi + 2.5 Mol-% FeCl₃] (R = Me, *n*Bu) möglich^[17g, p. 46] (Beispiele: Schema 40). Alkylierende Ringöffnung, die Hauptreaktion bei der Umsetzung der Alkylderivate von Cu^I und Ti^{IV} mit Epoxiden, findet nicht statt. Me₄CoLi₂ und Me₄NiLi₂ lagern aliphatische terminale Epoxide, z.B. **78**, ebenfalls zu Methylketonen um, aber die Ausbeuten sind wegen Nebenreaktionen



Schema 40. Zur Umlagerung terminaler Epoxide mit Fe-Reagentien [46]. a) Et₂O, -78 bis 20°C in 18 h; b) Et₂O, -78°C , 45 min.

niedriger (ca. 30%). Durch Konkurrenzversuche mit zwei Substraten analog Schema 8 wurde folgende Abstufung der Elektrophilie gegenüber Me₄FeLi₂ festgestellt: 1-Alkenylbromide > Ketone > terminale Epoxide > Alkylbromide. Dementsprechend reagiert dieses Reagens mit **79** hochselektiv an der Epoxidgruppe (78% Umlagerung) und mit **80** an der Vinylbromidgruppe (90% Kreuzkupplung)^[46]. Die aromatischen Epoxide Styroloxid und α -Methylstyroloxid werden durch Me₄FeLi₂ in Produktgemische übergeführt^[46]. Für die katalytische Umlagerung von 1-Decenoxid **78** mit [MeLi + 2.5 Mol-% FeCl₃] wurde der in Schema 40 formulierte Mechanismus unter Beteiligung des Ferraacetats **81** postuliert^[46]. Die stöchiometrische Umlagerung mit Me₄FeLi₂ oder Me₃FeLi dürfte analog erfolgen.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Neben Alkylderivaten von Cu^I, Mn^{II}, Ti^{IV} und Ce^{III}, die in der organischen Synthese ihren festen Platz haben, bereichern jetzt nichtstabilisierte Alkylderivate von Fe^{II} und Co^{II} sowie Alkylcyano-ferrate, -cobaltate und -nickelate die Palette der milden, selektiven Alkylierungsmittel für organische Elektrophile (Tabelle 6 gibt eine Übersicht über Anwendungsgebiete). Solche Verbindungen sind als Alkylierungsreagentien den in der Reaktivität ähnlichen Alkyl-Cu^I- und Alkyl-Mn^{II}-Reagentien in mehreren Bereichen deutlich überlegen. Diese Beobachtungen und einige unerwartete Reaktionen (Schema 31, 32 und 40) weisen auf eine höhere Akzeptanz für die oxidative Addition von Elek-

trophilen hin als bei Alkylderivaten von Cu^I und Mn^{II}. Je nach Reaktionsbereitschaft des Substrats handelt es sich dabei entweder um eine *2e-oxidative Addition* (organische Halogenide, die nicht S_N1-aktiv sind, und aliphatische Ketone(?): siehe Schema 13, 18 und 34) oder um eine *1e-oxidative Addition* (ungesättigte Verbindungen, die ungepaarte Elektronen zu stabilisieren vermögen; siehe Schema 37 A und 39). Daß Alkylderivate von Fe^{II} die oxidative Addition von Elektrophilen besonders bereitwillig tolerieren, überrascht nicht, da die Stabilität der zweiwertigen Stufe der Elemente Mn, Fe, Co, Ni bei Fe am geringsten^[8] ist. Die Cyanidliganden der Cyano-at-Komplexe von Fe, Co und Ni verhindern nach der oxidativen Addition von Alkylhalogeniden die β -H-Eliminierung und ermöglichen so Kreuzkupplungen auch an diesen Substraten mit hoher Ausbeute. Was die im Prinzip schon lange bekannten Fe-katalysierten Alkylierungen (siehe Abschnitt 3.7) betrifft, wurde die extrem hohe Selektivität und die Art der hierbei wirksamen aktiven Spezies erkannt.

Eine sinnvolle Fortsetzung der geschilderten Untersuchungen^[80] wäre die Anwendung der bisher nur mit organischen Halogeniden umgesetzten Cyano-at-Komplexe von Fe, Co und Ni auf ungesättigte organischen Verbindungen, die Auslotung des Potentials von Alkylderivaten dieser Metalle als milde Alkylierungsmittel für elektrophile Heteroarene und die Überprüfung, ob auch Super-at-Komplexe – eventuell mit chiralen anionischen Liganden – von Mn, Co und Ni als hochselektive Alkylierungskatalysatoren fungieren können.

Ich danke den im Literaturverzeichnis genannten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, die das letzte Forschungsprojekt des Arbeitskreises – von Mißerfolgen genervt oder vom Erfolg beflügelt – in vortrefflicher Teamarbeit und mit viel Eigeninitiative zügig vorantrieben und die Gaschromatographen auch in den Institutsferien nicht kalt werden ließen. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Volkswagen-Stiftung und dem Fonds der Chemischen Industrie danken die am Projekt Beteiligten für finanzielle Förderung.

Eingegangen am 23. März 1995 [A 110]

Tabelle 6. Empfehlenswerte Alkylkomplexe von Fe, Co, Ni, Cu und Mn als Reagentien für CC-Verknüpfungen mit organischen Elektrophilen (nOct = n-Octyl).

Substrate	Reaktionsart	Reagentien
1-Alkenylhalogenide		
Hal = Br	Kreuzkupplung	Me ₂ MLi ₂ (M = Fe, Co), nBu ₄ FeLi ₂ , nOct ₂ Fe, Me ₂ Fe(CN) ₂ Li ₂
Hal = Br	Cheleselektive Kreuzkupplung	Me ₄ FeLi ₂ , R ₄ MnLi ₂ (R = Me, nBu)
Hal = Cl	Kreuzkupplung	Me ₂ MLi ₂ (M = Fe, Co), Me ₃ CoLi
Hal = F	Kreuzkupplung	Me ₄ CoLi ₂
1-Brom-4-phenyl-1,4-butadien	Kreuzkupplung	Me ₄ CoLi ₂
1-Alkenyltriflate	Kreuzkupplung	Me ₄ FeLi ₂
Acylochlore	Kreuzkupplung	Alkyl-Mn ^{II} -Reagentien, Me ₂ M (M = Fe, Co), nBu ₂ Fe, nBu ₃ FeLi
1-Halogennaphthalene		
Hal = Br	Kreuzkupplung	Me ₃ M(CN) ₂ Li ₃ (M = Fe, Co)
Hal = Cl	Kreuzkupplung	Me ₃ Co(CN) ₂ Li ₃
Hal = F	Kreuzkupplung	Me ₄ Co(CN) ₂ Li ₄
Brombenzol	Kreuzkupplung	Me ₃ Co(CN) ₂ Li ₃
1-Alkynylhalogenide (Hal = Br, Cl)	Kreuzkupplung	MeCo(CN) ₂ Li, Me ₄ FeLi ₂
Alkylhalogenide (Hal = Br, Cl)	Kreuzkupplung	Alkyl-Cu ^I -Reagentien, Me ₂ Fe(CN) ₂ Li ₂ , (n = 2 oder 4), R ₄ Ni(CN) ₂ Li ₄ (R = Me, nBu)
gem. Dichloralkane	Methylenierung	Me ₄ FeLi ₂
Allylhalogenide (Hal = Br, Cl)	Kreuzkupplung ohne Umlagerung	Me ₂ MLi ₂ (M = Fe, Co) sowie Alkyl-Fe- und Alkyl-Co-Reagentien mit funktionellen Gruppen im Alkylrest (siehe Schema 4)
4-tert-Butylcyclohexanon	äquatorial-diastereoselektive Addition	Me ₂ Fe, Me ₃ FeLi, nBu ₂ Fe
konjugierte Enone	1,4-Addition	Alkyl-Cu ^I -Reagentien
PhCOOEt	Substitution	Me ₂ CuLi
	Substitution + Addition	Me ₂ CoLi ₂

- [1] T. Kauffmann, H. Nienaber, *Synthesis* **1995**, 207–211.
- [2] J. P. Collman, *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 342–347.
- [3] H. J. Spigel, G. Groh, H. J. Berthold, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1973**, *398*, 225–230.
- [4] R. A. Andersen, E. Carmona-Guzman, K. Mertis, E. Sigurdson, G. J. Wilkinson, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *99*, C19–C20.
- [5] E. J. Corey, G. H. Posner, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 315–318.
- [6] F. Naso, G. Marchese in *The Chemistry of Functional Groups*, Supplement D (Hrsg.: S. Patai, Z. Rappoport), Wiley, New York, **1983**, S. 1353–1449.
- [7] J. F. Normant, G. Cahiez in *Modern Synthetic Methods* (Hrsg.: R. Scheffold), Salle und Sauerländer, Frankfurt, **1983**, S. 173–216.
- [8] A. F. Hollemann, E. Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie* (Hrsg.: N. Wiberg), 91.–100. Aufl., de Gruyter, Berlin, **1985**, S. 1125.
- [9] T. Kauffmann, B. Laarmann, D. Menges, K.-U. Voß, D. Wingbermühle, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 507–510.
- [10] T. Kauffmann, B. Laarmann, D. Menges, G. Neiteler, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 163–169.
- [11] T. Kauffmann, G. Hopp, B. Laarmann, D. Stegemann, D. Wingbermühle, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 511–514.
- [12] T. Kauffmann, D. Stach, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 913–921.
- [13] M. Aresta, C. F. Nobile, D. Petruzzelli, *Inorg. Chem.* **1977**, *16*, 1817–1818.
- [14] M. Reetz, *Organotitanium Reagents in Organic Synthesis*, Springer, Berlin, **1986**, S. 75.
- [15] T. A. Bazhenova, R. M. Lobkovskaya, R. P. Shibaeva, A. K. Shilova, M. Gruselle, G. Leny, E. Deschamps, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *244*, 375–382.
- [16] T. Kauffmann, T. Möller, H.-W. Wilde, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 2277–2283.
- [17] Dissertationen, Universität Münster: a) J. Sander, **1986**; b) C. Pahde, **1986**; c) M. Kolb, **1987**; d) S. Raedeker, **1987**; e) J. C. Baune, **1988**; f) H.-J. Kieper, **1990**; g) C. Neiteler, **1991**; h) D. Menges, **1991**; i) D. Stach, **1991**; j) D. Schlos-

- ser, **1991**; k) R. Sälker, **1991**; l) K.-U. Voß, **1992**; m) D. Stegemann, **1992**; n) H.-W. Wilde, **1992**; o) E. Bischoff, **1993**; p) G. Neiteler, **1994**; q) H. Nienaber, **1994**.
- [18] T. Kauffmann, H. Kieper, H. Pieper, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 899–905.
- [19] H. Gilman, F. Schulze, *J. Am. Chem. Soc.* **1925**, *47*, 2002–2005.
- [20] M. Gaudemar, M. Martin, *C. R. Acad. Sci. Ser. C* **1968**, *267*, 1053–1056.
- [21] J. Klein, R. Levene, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 2935–2938.
- [22] Übersicht: T. Kauffmann, *Synthesis* **1995**, 745–755.
- [23] T. Kauffmann, H. Nienaber, D. Stach, *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *220*, 85–92; T. Kauffmann, D. Stach, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1683–1685; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1684–1685.
- [24] T. Kauffmann, R. Sälker, K.-U. Voß, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1447–1452.
- [25] B. H. Lipshutz, J. A. Kozlowski, C. M. Breneman, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3197–3204; Übersicht über Organocuprate „höherer Ordnung“: B. H. Lipshutz, R. S. Wilhelm, J. A. Kozlowski, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 5005–5038; B. H. Lipshutz, *Synthesis* **1987**, 325–341; *Synlett* **1990**, 119–128.
- [26] C. V. Maffeo, G. Marchese, F. Naso, L. Ronzini, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 92–97.
- [27] J. E. McMurry, W. J. Scott, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 47–54.
- [28] T. Kauffmann, K.-U. Voß, G. Neiteler, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1453–1459.
- [29] E. J. Corey, G. H. Posner, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3911–3912; G. M. Whitesides, W. F. Fischer, Jr., J. J. Filippio, Jr., R. W. Bashe, H. O. House, *ibid.* **1969**, *91*, 4871–4882.
- [30] A. Commerçon, J. F. Normant, J. Villieras, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1215–1221.
- [31] J. F. Normant in *New Applications of Organometallic Reagents in Organic Synthesis* (Hrsg.: D. Seyferth), Elsevier, Amsterdam, **1976**, S. 238.
- [32] G. H. Posner, D. J. Brunelle, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 293–296.
- [33] Y. Yamamoto, S. Yamamoto, H. Yatagai, K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2318–2325.
- [34] K. Maruyama, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8068–8070.
- [35] A. Yamamoto, *Organotransition Metal Chemistry*, Wiley, New York, **1986**, S. 400.
- [36] J. P. Collman, L. S. Hegeudus, J. R. Norton, R. G. Finke, *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA, USA, **1987**, S. 686.
- [37] E. C. Ashby, R. N. DePriest, A. Tuncay, S. Srivastava, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5251–5254.
- [38] J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3. Aufl., Wiley, New York, **1985**, S. 882–886.
- [39] T. Kauffmann, T. Abel, C. Beirich, G. Kieper, C. Pahde, M. Schreer, E. Tolio-poulos, R. Wieschollek, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5355–5358.
- [40] B. Weidmann, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 12–26; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 31.
- [41] L. S. Hegeudus, S. M. Lo, D. E. Bloss, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3040–3042.
- [42] S. M. Neumann, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 599–606; M. Tamura, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1487–1489.
- [43] W. C. Percival, R. W. Wagner, N. C. Cook, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3731–3734.
- [44] R. T. Morrison, M. Wishman, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1059–1061.
- [45] J. Cason, K. W. Kraus, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1768–1772.
- [46] T. Kauffmann, C. Neiteler, G. Neiteler, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 659–665.
- [47] R. Huisgen, J. Sauer, *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 91–108.
- [48] Übersicht: J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504–519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508–524. In dieser Publikation ist auch die Übertragung von anderen als Alkylresten durch Stille-Kupplung angegeben.
- [49] N. Miyaura, T. Ishiama, H. Sasaki, M. Ishikawa, M. Satoh, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 314–321. In dieser Publikation ist auch Literatur für die Übertragung von Aryl- und 1-Alkenylresten durch Suzuki-Kupplung angegeben.
- [50] T. Kauffmann, T. Möller, H. Rennefeld, S. Welke, R. Wieschollek, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 351–352; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 348–349; T. Kauffmann, C. Neiteler, S. Robbe, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 2409–2418.
- [51] M. T. Reetz, S. Maus, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 101–108; M. T. Reetz, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 462–468.
- [52] X. Chen, E. R. Hortelano, E. L. Eliel, S. V. Frye, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1778–1784.
- [53] Diplomarbeiten, Universität Münster: a) U. Lügger, **1984**; b) J. C. Baune, **1985**; c) W. Bonrath, **1985**; d) G. Hopp, **1989**; e) H.-W. Wilde, **1989**; f) H. Nienaber, **1990**.
- [54] D. J. Cram, K. R. Kopecky, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2748–2755.
- [55] T. Kauffmann, H. Kieper, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 907–912.
- [56] M. T. Reetz, S. Stancher, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 328–330.
- [57] M. T. Reetz, H. Hanig, S. Stancher, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6963–6966.
- [58] T. Kauffmann, M. Bisling, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 293–296.
- [59] G. Cahiez, M. Alami, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 569–572.
- [60] T. Kauffmann, A. Hülsdünker, D. Menges, H. Nienaber, L. Rethmeier, S. Robbe, D. Scherler, J. Schrickel, D. Wingbermühle, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1553–1556.
- [61] J. Dunouguès, R. Calas, M. Bolourtchian, C. Biran, N. Duffant, B. Barbe, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *57*, 55–69.
- [62] G. Friour, G. Cahiez, A. Alexakis, J. F. Normant, *Bull. Soc. Chim. France* **1979**, 515–517.
- [63] A. Collet, M.-J. Brienne, J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 336–342.
- [64] T. Kauffmann, B. Laarmann, unveröffentlichter Versuch, **1988**.
- [65] Lit. [36], S. 685.
- [66] D. Seebach, B. Weidmann, L. Widler in *Modern Synthetic Methods* (Hrsg.: R. Schefford), Salle und Sauerländer, Frankfurt, **1983**, S. 217–353.
- [67] T. Kauffmann, *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 715–727; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 627–639.
- [68] T. Kauffmann, K. Habersaat, E. Köppelmann, *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 638–644.
- [69] Die von T. Imamoto (*Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 747–752, zit. Lit.) beschriebenen Alkyl-Ce^{III}-Reagentien (RLi oder RMgHal + CeHal₃) verhalten sich eher als Kategorie-A-Reagentien (analog zu Alkyl-Ti^{IV}-Verbindungen zeigen sie wegen geringer Basizität glatte Addition an leicht enolisierbare Ketone und 1,2-Addition an konjugierte Enone) als Kategorie-B-Reagentien (*n*BuCeI₃ reagiert in 93 % Ausbeute mit 4-Iodacetophenon zu 4-I-C₆H₄C(OH)(CH₃)C₄H₉; es sind auch keine Kreuzkupplungen mit anderen Arylhalogeniden oder mit 1-Alkenylhalogeniden bekannt), doch äußert sich in ihrer glatten Addition an Carbonsäureester und -amide sowie Nitrile ein für Kategorie-A-Reagentien untypisches Verhalten.
- [70] T. Kauffmann, *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 321–335; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 291–306.
- [71] H.-F. Klein, H. H. Karsch, *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 1453–1464.
- [72] J. P. Collman, L. S. Hegeudus, *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA, USA, **1980**, S. 552.
- [73] K. K. Chow, W. Levason, C. A. McAuliffe, *Transition Metal Complexes of Phosphorus, Arsenic and Antimony Ligands*, McMillan Press, London, **1973**, S. 94.
- [74] W. D. Horrocks, Jr., G. R. van Hecke, D. W. Hall, *Inorg. Chem.* **1967**, *6*, 694–699.
- [75] F. Reitzenstein, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *282*, 267–280.
- [76] M. I. Bruce, *Angew. Chem.* **1977**, *85*, 75–89; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 73.
- [77] T. Kauffmann, J. Jordan, J. Sander, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 153–155.
- [78] E. J. Corey, J. A. Katzenellenbogen, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1851–1852.
- [79] D. Dietrich, *Methoden Org. Chem.* (Houben-Weyl), 4th ed. 1952– Bd. 7/2a, **1978**, S. 932.
- [80] 1993 infolge der Emeritierung des Autors experimentell abgeschlossen.