

Aus dem Schatten ins Rampenlicht: Eisen(-Domino)-Katalyse

Alois Fürstner*

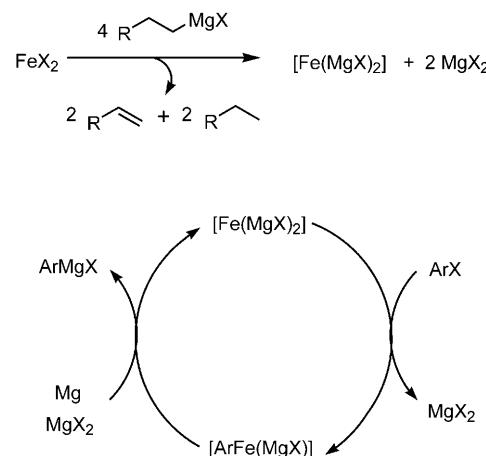
Domino-Reaktionen · Eisen · Grignard-Reagentien ·
Katalyse · Kreuzkupplungen

Es mag überraschen, dass gerade das Eisen eine der wenigen noch verbleibenden Nischen im Periodensystem der Elemente bildet, was Anwendungen in der homogenen Katalyse betrifft, steht es doch über dem Ruthenium als einem der vielseitigsten Zentralatome im Repertoire des Chemikers. Überdies ist Eisen billig, kaum toxisch, umweltverträglich, gut verfügbar, redoxaktiv und in der Lage, ebenso billige (sauerstoff- oder stickstoffbasierte) Liganden zu binden. In der Natur wirkt es als funktionelle Einheit oder als Teil einer solchen in zahlreichen Biokatalysatoren, die äußerst anspruchsvolle chemische Aufgaben ausführen (Cytochrome P450, Nitrogenase, Methan-Monooxygenase etc.).^[1] Trotz dieser vielen vorteilhaften Eigenschaften sind Eisenkatalysatoren im chemischen Alltag nach wie vor erstaunlich unterrepräsentiert.^[2]

Eine Reihe bemerkenswerter Veröffentlichungen aus der jüngsten Zeit mag allerdings eine Wende einleiten. Dabei dürfte der Wunsch Pate stehen, eisenkatalysierte biologische Prozesse im Reagenzglas nachzuvollziehen; eine weitere Quelle der Inspiration bieten auch Beobachtungen aus der älteren Literatur, deren Tragweite zum Zeitpunkt ihres Erscheinens nicht richtig eingestuft worden sein mag, die aber jetzt in neuem und attraktivem Gewand wieder die Bühne betreten. Ein gutes Beispiel dafür ist die jüngste Veröffentlichung von Jacobi von Wangenheim und Mitarbeitern, die die Magnesium-induzierte direkte Kreuzkupplung von Arylhalogeniden mit Alkylhalogeniden beschreibt, bei der ein Eisenkatalysator zwei verschiedene Rollen nacheinander übernimmt.^[3] Diese Untersuchung vereint gleich mehrere an sich bekannte Aspekte der Eisenkatalyse zu einer offenbar praktikablen Synthesemethode.

Dass Spuren metallischer Verunreinigungen in dem zur Synthese von Grignard-Verbindungen verwendeten Magnesium einen erheblichen, wenngleich etwas alchimistischen Einfluss ausüben, war lange bekannt.^[4] Allerdings gelang es Bogdanović und Schwickardi erst um die Jahrtausendwende, diesen Effekt gezielt zu nutzen.^[5] Sie konnten zeigen, dass FeCl_2 (2 Mol-%) effektiv die Bildung von C-Mg-Bindungen katalysiert, wobei wahrscheinlich einem *in situ* gebildeten,

hoch reduzierten intermetallischen Cluster vom Typ $[\{\text{Fe}(\text{MgCl})_2\}_n]$ die entscheidende Rolle zukommt (Schema 1).



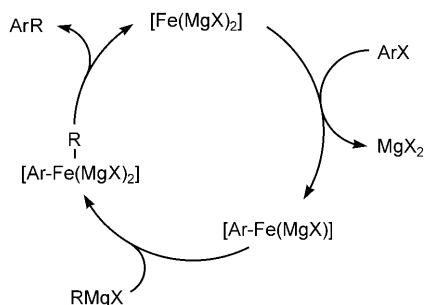
Schema 1. Bildung eines niedervalenten intermetallischen Eisen-Magnesium-Clusters und dessen Rolle als Katalysator für die Bildung von Grignard-Reagentien nach Bogdanović et al.^[5] X = Halogen.

Dieses Verfahren unterscheidet sich grundsätzlich von den üblichen Methoden zur Induktion von Grignard-Reaktionen, bei denen diverse Additive die Magnesiumoberfläche aktivieren sollen. Vielmehr schiebt sich die niedervalente Eisenverbindung in die Kohlenstoff-Halogen-Bindung des Substrats ein; die nachfolgende, unkonventionelle reduktive Eliminierung der so gebildeten Organoeisenspezies liefert das gewünschte Grignard-Reagens. Daraus ergibt sich ein leistungsfähiger Katalyzyklus, mit dessen Hilfe sich sogar desaktivierte Arylchloride in die entsprechenden Organomagnesiumverbindungen überführen lassen, die üblicherweise nicht reagieren (Schema 1).^[5]

Kurz danach hat unsere Gruppe vorgeschlagen, dass dieselbe niedervalente Eisencluster auch als Katalysator für C-C-Verknüpfungen dienen könnte.^[6] Angeregt durch Pionierarbeiten von Kochi und Tamura über eisenkatalysierte Reaktionen von Alkenylhalogeniden mit Grignard-Verbindungen,^[7] gelang es mithilfe einfacher Eisensalze Arylchloride, -triflate und sogar -tosylate effizient umzusetzen, wobei wiederum $[\{\text{Fe}(\text{MgCl})_2\}_n]$ die eigentlich katalytisch wirksame Spezies ist (Schema 2).^[6] Zwar ist dieser Prozess (bisher) nicht so universell wie seine Palladium-katalysierten Ver-

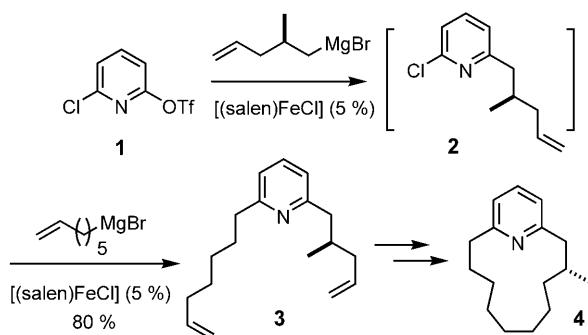
[*] Prof. A. Fürstner

Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
45470 Mülheim/Ruhr (Deutschland)
Fax: (+49) 208-306-2994
E-Mail: fuerstner@mpi-muelheim.mpg.de



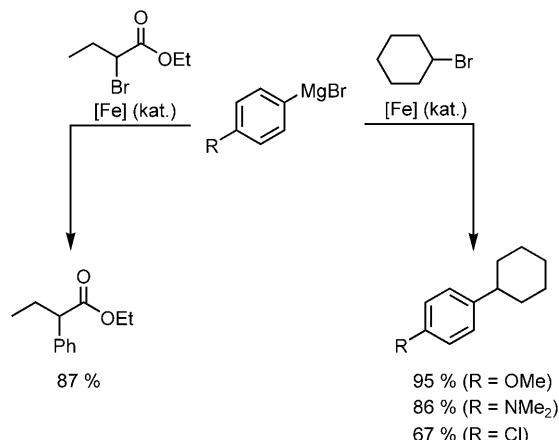
Schema 2. Denkbare Szenario der eisenkatalysierten Kreuzkupplung eines Arylhalogenids (-triflates) ArX mit einem Alkyl-Grignard-Reagens nach Fürstner et al.^[6]

wandten, viele Umsetzungen erfolgen jedoch mit ausgezeichneten Ausbeuten und präzedenzlosen Reaktionsgeschwindigkeiten unter äußerst milden Bedingungen, selbst in größerem Maßstab.^[8] Zudem erwiesen sich zahlreiche polare Gruppen als kompatibel, die an sich mit Organomagnesiumverbindungen reagieren. Dieses Verfahren ermöglicht auch sequenzielle Kreuzkupplungen difunktioneller Substrate, ohne dass die Zwischenstufen isoliert und gereinigt werden müssten (Schema 3).^[9]



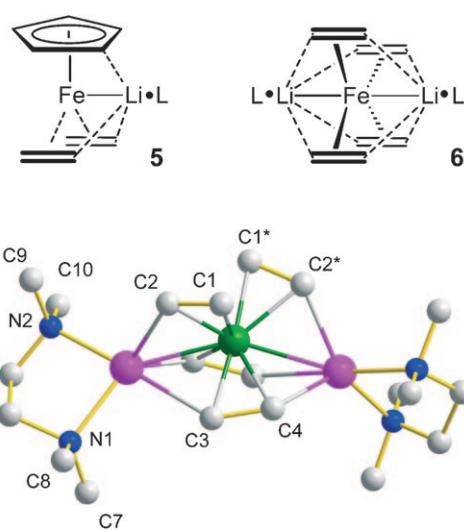
Schema 3. Sequenz zweier Kreuzkupplungen verschiedener Alkylmagnesiumbromide mit einem difunktionellen Heteroaren als Teil einer Synthese von Muscypyridin (4).^[9] Salen = *N,N'*-Bis(salicylidene)ethylenediamin.

Seither haben viele Gruppen zur Erweiterung der Anwendungsbreite eisenkatalysierter Kreuzkupplungen beigetragen.^[10] Besonders erwähnenswert ist die Tatsache, dass derartige C-C-Verknüpfungen selbst bei Umpolung der beiden Reaktionspartner gelingen. Während die Kupplung eines Arylhalogenids ArX mit einem Alkyl-Grignard-Reagens RMgX der etablierten Logik der Palladium- oder Nickelkatalyse entspricht, konnte von vier Arbeitsgruppen unabhängig gezeigt werden, dass dieselbe Art von Produkten auch beim Umsatz von Arylmagnesiumhalogeniden ArMgX mit Alkylelektrophilen RX gebildet wird (Schema 4).^[11,12,15] Wegen der hohen Barriere gegenüber oxidativer Insertion und dem raschen Zerfall der entstehenden Alkyl-Metall-Komplexe durch β -Hydrideliminierung sind Alkylhalogenide allgemein eine äußerst problematische Substratklasse.^[13] Daher nimmt es Wunder, wie leicht sie in Gegenwart einfacher Eisenkatalysatoren Kreuzkupplungen eingehen.^[11,12,15]



Schema 4. Ausgewählte Beispiele für Kreuzkupplungen von Arylmagnesiumbromiden mit Alkylelektrophilen. Solche Umsetzungen werden sowohl von „ex situ“^[12,15] als auch von „in situ“^[11] generierten niedervalenten Eisenspezies katalysiert.

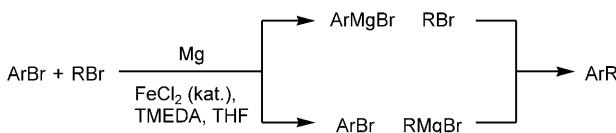
Ungeachtet dieser Erfolge fehlt der Eisenkatalyse ein gesicherter konzeptioneller Rahmen, nicht zuletzt wegen des Mangels an mechanistischen Einblicken. Erst eine jüngst veröffentlichte Studie konnte zeigen, dass zwischen (mindestens) zwei Arten eisenkatalysierter C-C-Verknüpfungen unterschieden werden muss. So sind in einigen Fällen offensichtlich Eisen-At-Komplexe am Werk;^[14,15] ist jedoch der vom Grignard-Reagens auf das Eisen übertragene Rest R zur β -Hydrideliminierung fähig, dann entstehen niedervalente Spezies, wie ursprünglich von Bogdanović und Schwickardi postuliert.^[5] Zwar sind diese in situ gebildeten Katalysatoren metastabil und nur schwer zu charakterisieren, ihre Struktur und Reaktivität lässt sich jedoch anhand wohldefinierter intermetallischer Komplexe vom Typ **5** und **6** studieren (Schema 5).^[15] Deren Eisenzentren liegen in niederen formalen Oxidationsstufen (0 bzw. -II) vor, weisen weitgehend kova-



Schema 5. Oben: Die als Modelle für in situ erzeugte Katalysatoren verwendeten Lithiumferratkomplexe **5** und **6** (L = TMEDA). Unten: Die Struktur von **6** im Kristall weist kurze intermetallische Bindungen zwischen den Lithium- (pink) und Eisenatomen (grün) auf.^[15]

lente Bindungen zu den eskortierenden Lithiumatomen auf und sind an kinetisch labile Ethylenliganden gebunden. Solche Komplexe gehen bereitwillig oxidative Insertionen in aromatische, allylische, benzyliche und aliphatische Halogenide ein, wie durch Isolierung der gebildeten nichtstabilisierten Organoeisenverbindungen nachgewiesen werden konnte.^[15] Da sich **5** und **6** ferner als effiziente Präkatalysatoren für unterschiedliche Kreuzkupplungen erwiesen, dürfen sie zu Recht als strukturelle und zugleich funktionelle Modellverbindungen für die *in situ* gebildeten intermetallischen Katalysatoren vom Typ $[(\text{Fe}(\text{MgCl})_2)_n]$ gelten.^[12,15]

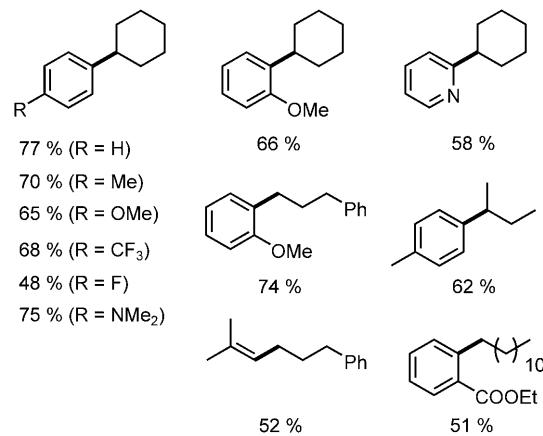
Jacobi von Wangelin und Mitarbeiter haben nun dieses Vorwissen zu einer anwenderfreundlichen Methode vereint.^[3] Sie konnten zeigen, dass Bildung und Kreuzkupplung eines Grignard-Reagens nicht in zwei separaten Schritten durchgeführt werden müssen, sondern dass beide Schritte in einem Arbeitsgang erfolgen können. So liefert die Zugabe eines Gemisches aus einem Arylbromid ArBr und einem Alkylbromid RBr (1.2 Äquiv.) zu einer Suspension von Magnesium in THF bei 0°C bis Raumtemperatur direkt das gewünschte Kreuzkupplungsprodukt ArR in moderaten bis guten Ausbeuten, sofern katalytische Mengen an FeCl_2 und ein Überschuss an *N,N,N',N'*-Tetramethylethylendiamin (TMEDA) zugegen sind. Die Homokupplung der jeweiligen Partner wird kaum beobachtet (in den untersuchten Fällen lagen jeweils < 9% an ArAr vor) (Schema 6).^[3] Es wird vermutet,



Schema 6. Eisenkatalysierte direkte Kreuzkupplung von Aryl- und Alkylbromiden.^[3]

dass *in situ* erzeugtes $[(\text{Fe}(\text{MgCl})_2)_n]$ zunächst die Bildung der Grignard-Verbindung katalysiert, die anschließend vom selben Katalysator rasch mit dem im Gemisch vorliegenden elektrophilen Partner in einer Kreuzkupplung umgesetzt wird. Das niedervalente Eisen zeichnet somit für zwei verschiedene Elementarschritte eines offenbar gut synchronisierten Domino-Prozesses verantwortlich.

Diese neue Methode hat eine ausreichende Anwendungsbreite (18 Beispiele, 20–81% Ausbeute) und toleriert verschiedene funktionelle Gruppen (Schema 7).^[3,16] Bromide liefern zwar die besseren Ergebnisse, aber auch Chloride lassen sich erfolgreich umsetzen, wenn auch unter etwas harscheren Bedingungen. Was jedoch den besonderen Reiz dieses Verfahrens ausmacht, ist die Tatsache, dass zu keinem Zeitpunkt hohe Konzentrationen an Grignard-Reagens aufgebaut werden und daher das üblicherweise damit einhergehende Exotherm ausbleibt; so wurden im Verlauf der Umsetzung weitgehend konstante Konzentrationen an Organometallverbindung von lediglich < 4% nachgewiesen.^[3] Diese Beobachtung lässt darauf schließen, dass die Bildung der Organomagnesiumverbindung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Gesamtreaktion ist, während die an-



Schema 7. Ausgewählte Beispiele der direkten Kreuzkupplung von Aryl- und Alkenylbromiden mit Alkylbromiden im Eintopfverfahren in Gegenwart von $\text{Mg}/\text{FeCl}_2/\text{TMEDA}$. Die jeweils neu gebildete Bindung ist markiert.^[3]

schließende Kreuzkupplung rasch erfolgt. Dies ist in Einklang mit unseren eigenen Erfahrungen.^[6]

Bleibt die Frage, welche der beiden zugegebenen Halogenverbindungen in die entsprechende Organomagnesiumspezies überführt wird und welche als Elektrophil fungiert. Die von Jacobi von Wangelin publizierten Daten legen nahe, dass beide möglichen Kombinationen zum Ergebnis beitragen, wobei die Umsetzung des Alkylbromids etwas rascher erfolgen dürfte.^[3] Letztlich bleibt dieses Konkurrenzverhalten aber ohne Folgen, da beide Wege zum gleichen Endprodukt führen (Schema 6). Diese bemerkenswerte Konvergenz zeigt, dass das Eisen nicht nur als billiger und umweltfreundlicher Ersatz für Palladium oder Nickel fungieren kann, sondern sich die Suche nach der ureigenen Reaktivität dieses Elements lohnt. Dabei sollte man sich keinesfalls auf Kreuzkupplungen im eigentlichen Sinn beschränken,^[10,17] zumal das Eisen in letzter Zeit auch zahlreiche andere Bereiche der Katalyseforschung zu bereichern beginnt. Dies trifft auf so unterschiedliche Felder wie die Hydrierung und Hydrosilylierung,^[18] Cycloisomerisierungen und Cycloadditionen,^[19] CH-Aktivierungen,^[20] Carbometallierungen und konjugierte Additionen^[21] und nicht zuletzt auf die Oxidationschemie zu,^[22] um nur einige Beispiele zu nennen. Um diese Entwicklung zu verstetigen, bedarf es aber viel weitergehender Einsichten in Struktur und Reaktivität (nichtstabilisierter) Organoeisenverbindungen,^[15,23] was allerdings eine enorme Herausforderung darstellt. Demjenigen aber, der sie anzunehmen weiß, winken fundamentale Erkenntnisse von möglicherweise großer Tragweite.

Online veröffentlicht am 14. Januar 2009

- [1] I. Bertini, H. B. Gray, S. J. Lippard, J. S. Valentine, *Bioinorganic Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, **1994**.
 [2] Übersichten: a) C. Bolm, J. Legros, J. Le Pailh, L. Zani, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217–6254; b) *Iron Catalysis in Organic Chemistry: Reactions and Applications* (Hrsg.: B. Plietker), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**; c) A. Fürstner, R. Martin, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 624–629.

- [3] W. M. Czaplik, M. Mayer, A. Jacobi von Wangelin, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 616–620; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 607–610.
- [4] M. S. Kharasch, O. Reinmuth, *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*, Constable, London, **1954**.
- [5] B. Bogdanović, M. Schwickardi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4788–4790; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4610–4612.
- [6] a) A. Fürstner, A. Leitner, M. Méndez, H. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13856–13863; b) A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 632–635; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 609–612.
- [7] a) M. Tamura, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1487–1489; siehe auch: b) G. Cahiez, H. Avedissian, *Synthesis* **1998**, 1199–1205; c) B. Scheiper, M. Bonnekessel, H. Krause, A. Fürstner, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3943–3949.
- [8] A. Fürstner, A. Leitner, G. Seidel, *Org. Synth.* **2005**, *81*, 33–41.
- [9] A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 320–323; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 308–311.
- [10] Übersicht: B. D. Sherry, A. Fürstner, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1500–1511.
- [11] a) M. Nakamura, K. Matsuo, S. Ito, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3686–3687; b) T. Nagano, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1297–1299; c) R. B. Bedford, D. W. Bruce, R. M. Frost, M. Hird, *Chem. Commun.* **2005**, 4161–4163.
- [12] R. Martin, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4045–4047; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3955–3957.
- [13] A. C. Frisch, M. Beller, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 680–695; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 674–688.
- [14] A. Fürstner, H. Krause, C. W. Lehmann, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 454–458; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 440–444.
- [15] A. Fürstner, R. Martin, H. Krause, G. Seidel, R. Goddard, C. W. Lehmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8773–8787.
- [16] In Gegenwart von Ester- oder Cyanfunktionen wurden allerdings nur geringe Umsätze beobachtet. Diese Funktionen scheinen den Verbrauch des Magnesiums durch Desaktivierung der Oberfläche zu inhibieren.
- [17] Einige aktuelle Erfolge mit C-N-, C-O- und C-S-Kupplungen:
a) A. Correa, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9018–9021; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8862–8865; b) N. Xia, M. Taillefer, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6037–6039; c) A. Correa, M. Carril, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2922–2925; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2880–2883.
- [18] S. Gaillard, J.-L. Renaud, *ChemSusChem* **2008**, *1*, 505–509.
- [19] A. Fürstner, K. Majima, R. Martín, H. Krause, E. Kattnig, R. Goddard, C. W. Lehmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1992–2004.
- [20] a) J. Norinder, A. Matsumoto, N. Yoshikai, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5858–5859; b) J. Wen, J. Zhang, S.-Y. Chen, J. Li, X.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9029–9032; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8897–8900.
- [21] a) Y. Wang, E. A. F. Fordyce, F. Y. Chen, H. W. Lam, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7460–7463; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7350–7353; b) S. Okada, K. Arayama, R. Murayama, T. Ishizuka, K. Hara, N. Hirone, T. Hata, H. Urabe, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6966–6970; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6860–6864; c) Z. Lu, G. Chai, S. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14546–14547.
- [22] a) M. S. Chen, M. C. White, *Science* **2007**, *318*, 783–787; b) P. D. Oldenburg, A. A. Shtainman, L. Que, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15672–15673; c) F. G. Gelalcha, B. Bitterlich, G. Anilkumar, M. K. Tse, M. Beller, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7431–7435; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7293–7296.
- [23] Eine instruktive Fallstudie: S. C. Bart, K. Chlopek, E. Bill, M. W. Bouwkamp, E. Lobkovsky, F. Neese, K. Wieghardt, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13901–13912, zit. Lit.