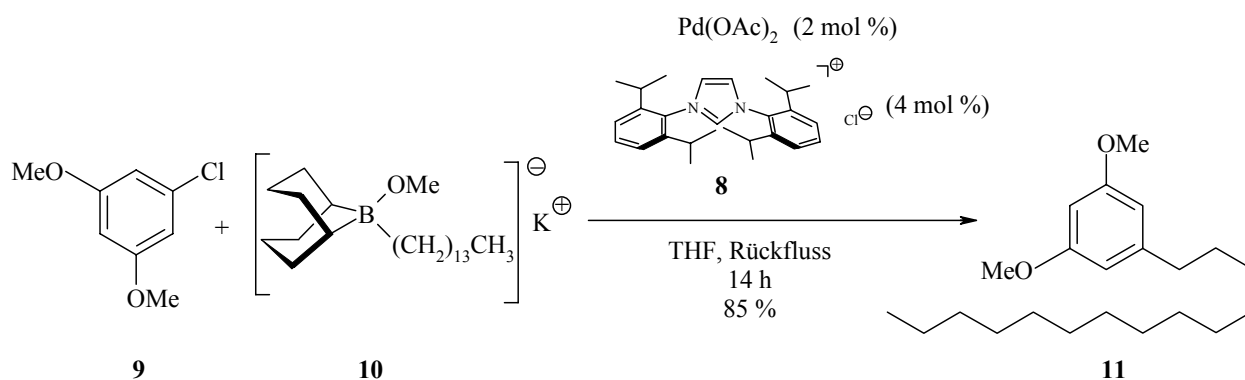


Die Anwendung von Chloraromaten für Kreuzkupplungsreaktionen war aufgrund ihrer geringen Reaktivität lange Zeit ein ungelöstes Problem. Erst 1998 konnten von Fu bzw. Buchwald durch Verwendung von sperrigen, elektronenreichen monodentaten Phosphanliganden palladiumkatalysierte Suzuki-Kreuzkupplungen vorgestellt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

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



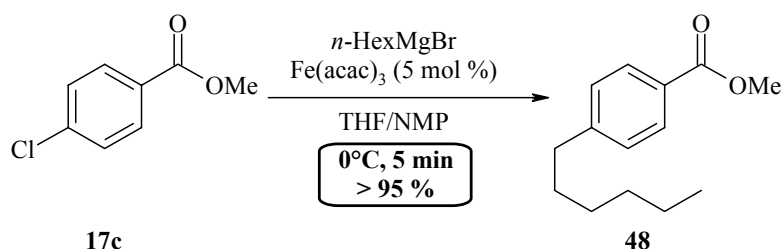
Schema 1. Repräsentatives Beispiel für die Kreuzkupplung von elektronenreichen Arylchloriden.

Unabhängig von der elektronischen Natur des Arylchlorids verliefen die Suzuki-Reaktionen im Multigrammaßstab selbst mit sehr anspruchsvollen Substraten wie **9** effizient in typischen Reaktionszeiten von 2 - 20 h (Schema 1).

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

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

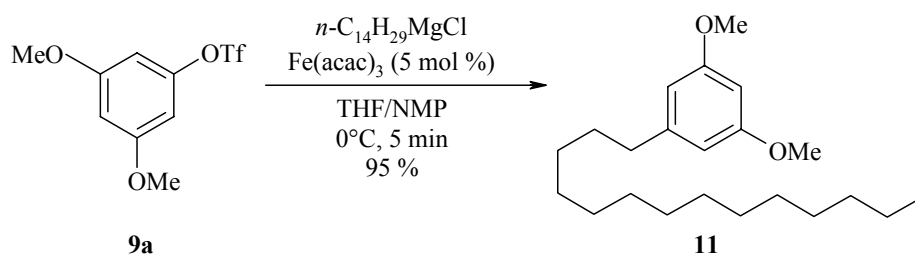
Angeregt durch Arbeiten von Bogdanović auf dem Gebiet der anorganischen Grignardreagenzien wurde eine Arbeitshypothese aufgestellt, die $[\text{Fe}(\text{MgX})_2]$ als katalytisch aktives Intermediat für Umsetzungen von Arylhalogeniden mit Magnesiumorganen postuliert. Obwohl erste Experimente mit Iod- und Brom-Benzoesäuremethylesterderivaten wenig aussichtsreich verliefen und vorwiegend zum Reduktionsprodukt führten, zeigte das entsprechende Arylchlorid **17c** bei 0°C nach weniger als 5 min quantitativen Umsatz zum gewünschten Produkt (Schema 2).



Schema 2.

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

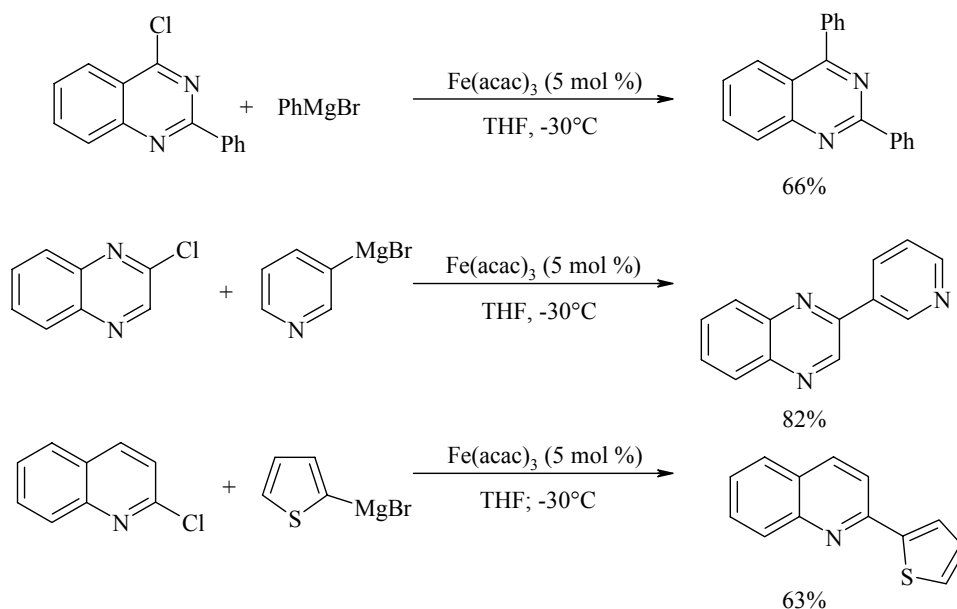
Sollen jedoch elektronenreiche Aromaten wie das Resorcinolderivat **9a** zur Anwendung kommen, ist ein Wechsel der Abgangsgruppe zum Triflat erforderlich (siehe Schema 3).



Schema 3. Umsetzung von elektronenreichen Triflaten in der Eisenkatalyse.

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

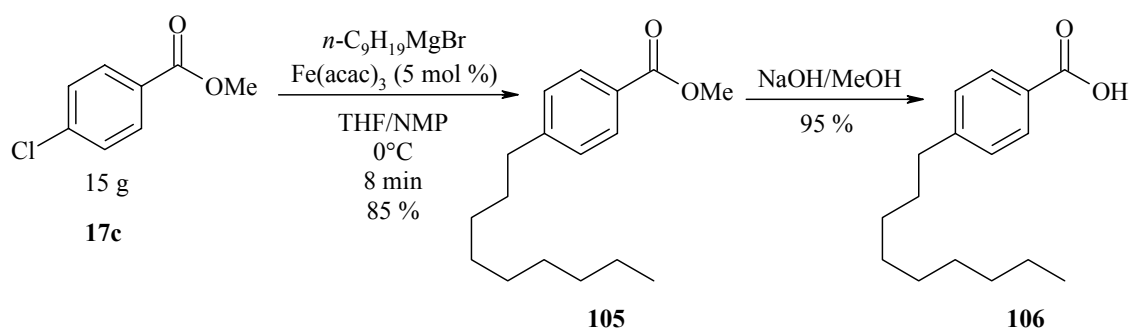
Obwohl beim Versuch, elektronenreiche Chloraromaten mit Aryl-MgX kreuzzukuppeln, im Wesentlichen nur die Homokupplung des Grignardreagenzes beobachtet wird, konnten elektronenarme bzw. stark aktivierte Stickstoffheterocyclen erfolgreich umgesetzt werden. Unter modifizierten Reaktionsbedingungen in THF bei -30°C in Abwesenheit von NMP wurde eine Reihe dieser Substrate, wie Pyrimidine, Pyrazine, Triazine, Isochinoline, Chinoxaline, Chinazoline mit Phenylmagnesiumbromid oder den heterocyclischen Reagenzien 2-Thienyl- und Pyridin-3-yl-magnesiumbromid in die entsprechenden biarylischen Produkte überführt (Schema 4).



Schema 4.

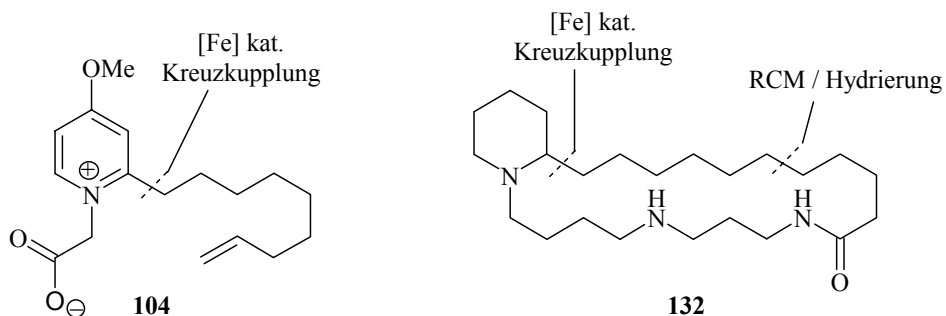
Um die Methode praxisorientiert anzuwenden, erfolgte die Durchführung einer zweistufigen Synthese von 4-Nonylbenzoesäure, einem interessanten Baustein für flüssigkristalline Werkstoffe (Schema 5). Die eisenkatalysierte Kreuzkupplungsreaktion mit 4-

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



Schema 5. Herstellung von 4-Nonylbenzoesäure.

In weiterer Folge wurde die eisenkatalysierte Alkylierung in mehreren Naturstoffsynthesen als Schlüsselschritt genutzt. So gelang die Herstellung des cytotoxischen Alkaloids Montipyridin **104** sowie des Spermidinalkaloids (\pm)-Isooncinotin **132** in guten Gesamtausbeuten. Bei letzterem erfolgte der Aufbau des macrocyclischen Ringes mit Hilfe einer Eintopf-RCM-Hydrierungs-Tandemreaktion (Schema 6).

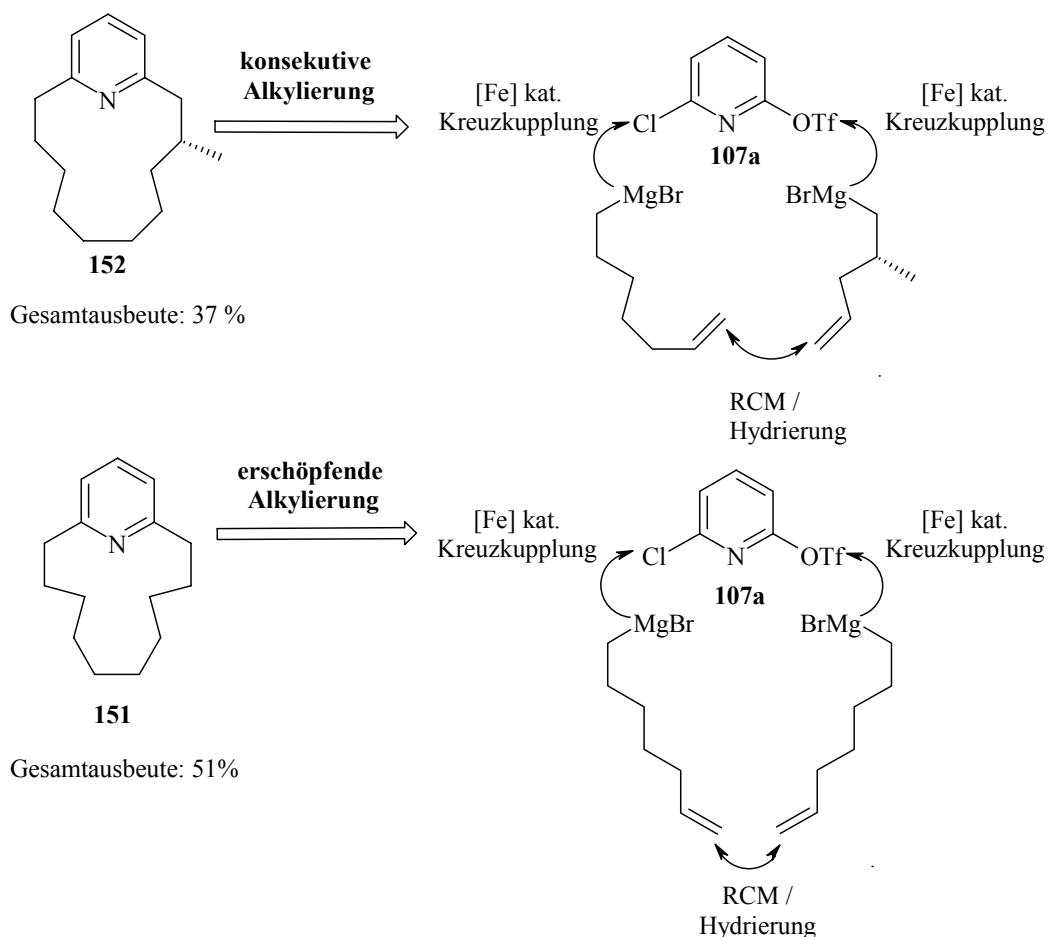


Gesamtausbeute über 2 Stufen: 60%

Gesamtausbeute über 8 Stufen: 26%

Schema 6.

Dass sich die Eisenkatalyse auch zur Polyfunktionalisierung von Aromaten durch regio- und chemoselektive Kupplung in konsekutiver und erschöpfender Form eignet, wurde durch die Synthesen der Moschusriechstoffe (*R*)-(+)-Muscopyridin **152** und seines Nor-Analogons **151** demonstriert (Schema 7).



Schema 7.

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