

Organomagnesiumreagentien

Eine effiziente Synthese von polyfunktionalisierten Diarylketonen durch Eisen-katalysierte Arylierung von Aroylcyaniden**

Christophe Duplais, Filip Bures, Ioannis Sapountzis, Tobias J. Korn, Gérard Cahiez und Paul Knochel*

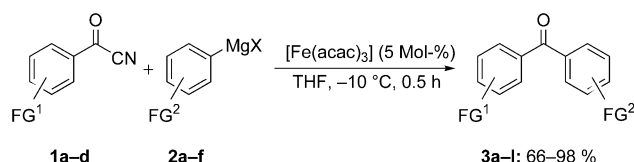
Professor Klaus T. Wanner zum 50. Geburtstag gewidmet

Die Acylierung von metallorganischen Reagentien mit Säurechloriden ist eine wichtige Synthesemethode für polyfunktionalisierte Ketone. Diese Funktionalität ist Bestandteil in

einer Vielzahl von Pharmazeutika und materialwissenschaftlich interessanten Verbindungen.^[1] Unter den vielen metallorganischen Reagentien, die bisher bei Acylierungen verwendet wurden, haben sich die Organomanganverbindungen als besonders effizient erwiesen.^[2] Acylierungen mit polyfunktionellen Organozinkreagentien können in Gegenwart von stöchiometrischen Mengen CuCN·2 LiCl^[3] oder mit einem Palladium-Katalysator problemlos durchgeführt werden.^[4] Allerdings ist die Herstellung von funktionalisierten Organozinkreagentien nicht immer einfach,^[5] oft müssen Cobalt-Katalysatoren^[6] oder aktiviertes Zink-Pulver (Rieke-Zink) eingesetzt werden.^[7]

Kürzlich berichteten wir über eine generelle Methode zur Herstellung von polyfunktionellen Arylmagnesiumhalogeniden **2** durch einen I/Mg- oder Br/Mg-Austausch.^[8] Diese metallorganischen Verbindungen wurden nun zur Synthese polyfunktioneller Diarylketone mit Säurechloriden umgesetzt. In ersten Reaktionen von Benzoylchlorid mit Phenylmagnesiumchlorid bei verschiedenen Temperaturen wurden Ausbeuten von 50–58 % erzielt. Daraufhin haben wir [Fe(acac)₃] als Katalysator bei dieser Reaktion eingesetzt.^[9,10] Die Umsetzungen von PhMgCl mit PhCOCl bei 0 °C oder 20 °C in Gegenwart von [Fe(acac)₃] (5 Mol-%) lieferten jedoch nur 38 bis 53 % Aubeute an Benzophenon. Zahlreiche Variationen der Reaktionsbedingungen (Konzentration, Dauer der Zugabe und inverse Zugabe) führten zu keiner Verbesserung der Ergebnisse. Diese Resultate sind in Einklang mit Untersuchungen zur Synthese von Benzophenon-Derivaten durch Acylierung von metallorganischen Verbindungen, bei denen ebenfalls nur moderate Ausbeuten erhalten wurden.^[1a]

Daher haben wir die Acylcyanide **1** als Acylierungsreagentien untersucht.^[11,12] Diese Acylierungsmittel reagieren effizient mit vielen aromatischen Organomagnesiumverbindungen **2** unter Bildung von polyfunktionellen Benzophenonderivaten **3** (Schema 1, Tabelle 1). Acylcyanide sind



Schema 1. [Fe(acac)₃]-katalysierte Reaktionen von funktionalisierten Arylmagnesiumreagentien **2** mit Acylcyaniden **1** (für die Zuordnung der funktionellen Gruppen FG siehe Tabelle 1).

reaktivere Acylierungsmittel als Säurechloride, da die Cyano-Gruppe die Reaktivität der benachbarten Carbonylgruppe erhöht, während das Chloratom der Säurechloride wegen des mesomeren Effekts als Donor wirkt. Die Reaktion von Benzoylcyanid (**1a**) und PhMgCl (**2a**) ohne Eisen-Katalysator ergab eine höhere Ausbeute als die Reaktion von **2a** mit PhCOCl (75 % gegenüber 58 % bei 0 °C).

Im Unterschied zu den Beobachtungen für die Arylierung von PhCOCl erwies sich der Einsatz von katalytischen Mengen [Fe(acac)₃] (5 Mol-%) bei der Reaktion von 4-Ethoxycarbonylphenylmagnesiumchlorid (**2b**) mit PhCOCN



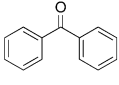


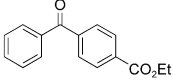


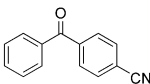


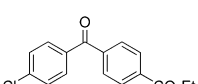


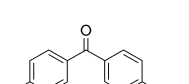


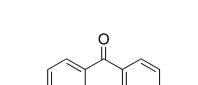


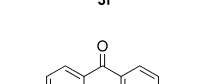


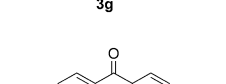


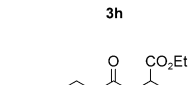


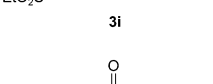


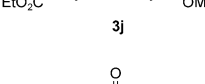


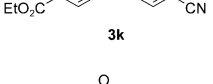
[*] C. Duplais, Dipl.-Chem. F. Bures, Dipl.-Chem. I. Sapountzis, Dipl.-Chem. T. J. Korn, Prof. Dr. P. Knochel
Department Chemie
Ludwig-Maximilians-Universität München
Butenandtstraße 5–13, Haus F
81377 München (Deutschland)
Fax: (+49) 089-2180-77680
E-mail: paul.knochel@cup.uni-muenchen.de

Prof. G. Cahiez
Laboratoire de Synthèse Organique Sélective et
Chimie Organométallique CNRS-UCP-ESCO,
13, Boulevard de L'Hautil
95092 Cergy-Pontoise cedex (Frankreich)

[**] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie sowie der DFG und CNRS (finanzielle Unterstützung von T.J.K.) und Aventis Pharma (Frankfurt a. M., finanzielle Unterstützung von I.S.) für die Unterstützung dieses Forschungsprojekts. Desweiteren danken wir der BASF AG (Ludwigshafen), Degussa AG (Hanau) und Chemetall GmbH (Frankfurt a. M.) für großzügige Chemikalienspenden.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

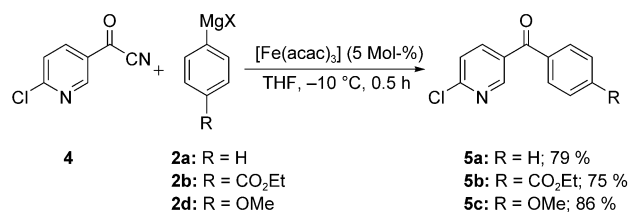
Tabelle 1: Synthese der polyfunktionalisierten Diarylketone **3a–l** durch Eisen(III)-katalysierte Reaktionen von Arylacetylcyaniden **1a–d** mit funktionalisierten Arylmagnesiumhalogeniden **2a–f** (Schema 1).

Nr.	Acylcyanid	Grignard-Reagens	Produkt	Ausb. [%] ^[a]
1				84
2				80
3				78
4				74
5				89
6				84
7				98
8				68
9				66
10				83
11				71
12				78

[a] Ausbeuten an isolierten, analytisch reinen Produkten.

(**1a**) als vorteilhaft. Hier konnte die Ausbeute bei -10°C von 58 % auf 80 % gesteigert werden.^[13] Entsprechend lieferte die Reaktion von PhMgCl (**2a**) mit PhCOCN (**1a**) in Gegenwart von 5 Mol-% $[\text{Fe}(\text{acac})_3]$ bei -10°C innerhalb von 0.5 h Benzophenon (**3a**) in 84 % Ausbeute (Eintrag 1, Tabelle 1). Die funktionalisierten Organomagnesiumverbindungen **2b** und **2c** reagierten analog mit **1a** zu **3b** und **3c** in 80 bzw. 78 % Ausbeute (Einträge 2 und 3). Funktionalisierte Acylcyanide, die ein Chloratom (**1b**), eine Methoxy- (**1c**) oder eine Ethoxycarbonylgruppe (**1d**) in *para*-Position enthalten (Einträge 4–12), wurden mit verschiedenen Arylmagnesiumreagentien (**2b–f**) in guten Ausbeuten zu den Diarylketonen **3d–l** umgesetzt. Interessanterweise reagierten *ortho*-substituierte Arylmagnesiumverbindungen ebenso gut: Die Reaktion von **2e** mit **1d** ergab Benzophenon **3i** in 66 % Ausbeute (Eintrag 9). Auch Ketone mit heterocyclischen Gruppen wurden hergestellt: Die Umsetzung des Acylcyanids **1c** mit der heterocyclischen Grignard-Verbindung **2f** führte zum Furylketon **3l** in 78 % Ausbeute (Eintrag 12).

Heterocyclische Acylcyanide wie das Pyridin-Derivat **4** reagierten unter unseren Standardreaktionsbedingungen (-10°C , 0.5 h) mit Arylmagnesiumreagentien wie **2a**, **2b** und **2d** zu den entsprechenden Pyridylketonen **5a–c** in 75–86 % Ausbeute (Schema 2).



Schema 2. $[\text{Fe}(\text{acac})_3]$ -katalysierte Reaktionen von funktionalisierten Arylmagnesiumreagentien **2** mit dem Pyridylacetylcyanid **4**.

Wir haben gezeigt, dass die Arylierung von Aryl- und Heteroarylacetylcyaniden mit funktionalisierten Aryl- und Heteroarylmagnesiumverbindungen effizient von $[\text{Fe}(\text{acac})_3]$ katalysiert wird. Mit dieser Methode wurde eine Vielzahl von neuen hoch funktionalisierten Diarylketonen erhalten.

Experimentelles

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Arylierung von Arylacetylcyaniden.

3k (Eintrag 11, Tabelle 1): In einem 10 mL-Schlenk-Kolben wurde unter Stickstoff 4-Iodobenzonitril (374 mg, 2.4 mmol) in wasserfreiem THF (5 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf -20°C gekühlt, und $i\text{PrMgCl}$ (1.9 mL, 1.4 M in THF, 2.6 mmol) wurde langsam tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei dieser Temperatur 30 min gerührt (Reaktionskontrolle durch GC-Analyse). In einem zweiten 50 mL-Schlenk-Kolben wurden unter Stickstoff **1d** (406 mg, 2.0 mmol) und $[\text{Fe}(\text{acac})_3]$ (35 mg, 0.1 mmol) in wasserfreiem THF (10 mL) gelöst, und diese Lösung wurde auf -10°C gekühlt, bevor die Reaktionslösung aus dem ersten Kolben über einen Zeitraum von 25 min mithilfe einer Kanüle tropfenweise zugegeben wurde. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (10 mL) versetzt, mit Wasser

(25 mL) verdünnt und mit Et₂O extrahiert (3 × 25 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (10 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (2 × 20 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Einengen der Lösung im Vakuum lieferte Säulenchromatographie an Kieselgel (Pentan/Diethylether 4:1) das Diarylketon **3k** als farblosen Feststoff (397 mg, 71 %, Smp.: 110–112 °C).

Eingegangen am 8. Januar 2004 [Z53696]

Stichwörter: Acylcyanide · Eisen · Homogene Katalyse · Ketone · Organomagnesiumreagentien

- [1] a) R. K. Dieter, *Tetrahedron* **1999**, 55, 4177; b) N. J. Lawrence, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 1739; c) *Modern Organocopper Chemistry* (Hrsg.: N. Krause), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [2] a) G. Cahiez, P.-Y. Chavant, E. Metais, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5245; b) G. Cahiez, B. Laboue, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4439; c) G. Cahiez, B. Laboue, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7369; d) G. Cahiez, B. Laboue, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3545; e) G. Cahiez, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1239.
- [3] a) P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2390; b) M. J. Rozema, A. Sidduri, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1956; c) P. Knochel, N. Millot, A. L. Rodriguez, C. E. Tucker, *Org. React.* **2001**, 58, 417.
- [4] a) E. Negishi, V. Bagheri, S. Chatterjee, F. T. Luo, J. A. Miller, T. A. Stoll, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5181; b) D. Wang, Z. Zhang, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4645.
- [5] a) T. N. Majid, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4413.
- [6] a) H. Fillon, C. Gosmini, J. Périchon, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3867; b) I. Kazmierski, C. Gosmini, J.-M. Paris, J. Périchon, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6417; c) H. Fillon, C. Gosmini, J. Périchon, *Tetrahedron* **2003**, 59, 8199.
- [7] a) A. Guijarro, D. M. Rosenberg, R. D. Rieke, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4155; b) R. D. Rieke, *Science* **1989**, 246, 1260; c) R. M. Wehmeyer, R. D. Rieke, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4513.
- [8] a) P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4438; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4302; b) A. E. Jensen, W. Dohle, I. Sapountzis, D. M. Lindsay, V. A. Vu, P. Knochel, *Synthesis* **2002**, 565.
- [9] a) C. Cardellicchio, V. Fiandane, G. Marchese, L. Ronzini, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2053; b) V. Fiandane, G. Marchese, V. Martina, L. Ronzini, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4805; c) V. Fiandane, G. Marchese, L. Ronzini, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3677.
- [10] a) M. Tamura, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1487; b) M. Tamura, J. K. Kochi, *Synthesis* **1971**, 93, 303; c) M. Tamura, J. K. Kochi, *J. Organomet. Chem.* **1971**, 31, 289; d) R. S. Smith, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 502; e) G. Cahiez, S. Marquais, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 53; f) G. Cahiez, S. Marquais, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1773; g) G. Cahiez, H. Avedissian, *Synthesis* **1998**, 1199; h) A. Fürstner, A. Leitner, M. Méndez, H. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13856; i) A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 632; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 609; j) A. Fürstner, M. Méndez, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5513; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5355; k) A. Fürstner, D. De Souza, L. Parra-Rapado, J. T. Jensen, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5516; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5358; l) K. Reddy, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1812; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1700; m) W. Dohle, F. Kopp, G. Cahiez, P. Knochel, *Synlett* **2001**, 1901.
- [11] a) J. Thiesing, D. Witzel, A. Brehm, *Angew. Chem.* **1956**, 68, 425; b) J. F. Normant, C. Piechucki, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 2402; c) K. Herrmann, G. Simchen, *Synthesis* **1979**, 204; d) S. Hünig, R. Schaller, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 1; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 36.
- [12] Die beste Synthesemethode für Arylacetylcyanide ist die Umsetzung der jeweiligen Säurechloride mit Kupfercyanid in siedendem Acetonitril (Lit. [11b]).
- [13] Reaktionen bei tieferen Temperaturen (–20 °C, –40 °C und –80 °C) ohne [Fe(acac)₃] lieferten Ausbeuten von 65 %, 70 % bzw. 68 %.