

Eine LiCl-vermittelte Br/Mg-Austauschreaktion zur Herstellung funktionalisierter Aryl- und Heteroarylmagnesium-Verbindungen ausgehend von organischen Bromiden**

Arkady Krasovskiy und Paul Knochel*

Professor Friedrich Bickelhaupt gewidmet

Hochfunktionalisierte metallorganische Reagentien sind geläufige Intermediate in der modernen Organischen Chemie.^[1] Eine der besten Herstellungsmethoden für derartige Reagentien ist eine Halogen-Metall-Austauschreaktion.^[1,2] Während der Br/Li-Austausch eine schnelle Reaktion ist, die schon bei niedrigen Temperaturen abläuft, ist der entsprechende Br/Mg-Austausch^[3] beträchtlich langsamer, was aus mehreren Gründen eine große präparative Einschränkung bedeutet: 1) Der Austausch benötigt recht hohe Reaktionstemperaturen und ist deshalb mit vielen funktionellen Gruppen nicht kompatibel; 2) der langsame Br/Mg-Austausch steht, insbesondere bei elektronenreichen aromatischen Bromiden, in Konkurrenz zur Eliminierung von HBr aus dem Alkylbromid (üblicherweise Isopropylbromid), das ebenfalls während der Reaktion gebildet wird, und führt daher zu niedrigen Ausbeuten.

Ein katalytisch ablaufender Br/Mg-Austausch ist ein höchst wünschenswerter Prozess. Kürzlich berichteten wir, dass durch Zugabe von [Li(acac)] (10 Mol-%, acac = Acetylacetonato) zu einem Aryliodid und *i*Pr₂Zn ein katalytisch ablaufender I/Zn-Austausch erreicht werden konnte.^[4] Diese Ergebnisse lieferten die Motivation zur Untersuchung der Wirkung von Salz-Additiven auf die Geschwindigkeit des Br/Mg-Austausches.^[3] Wir wählten das elektronenreiche und deshalb wenig reaktive 4-Bromanisol (**1a**) und setzten es in Gegenwart verschiedener Lithiumsalze mit *i*PrMgCl um (1.05 Äquiv.; 1 M Lösung in THF). Ohne Additive findet ein langsamer Br/Mg-Austausch statt, der zu einer Ausbeute von nur 18 % nach 68 h bei RT führt (Nr. 1, Tabelle 1). Während die Zugabe von LiBF₄ ungünstig ist, da sie zu mehreren Produkten führt (Nr. 2), ergibt die Zugabe von

Tabelle 1: Effekt der Zugabe von Lithium-Salzen auf die Bildung von 4-Methoxyphenylmagnesiumchlorid bei 25 °C nach 68 h Reaktionszeit (1 M Lösung in THF).

Nr.	Additiv	Äquiv.	Ausb. [%] ^[a]
1	–	–	18
2	LiBF ₄	1.0	5
3	LiBr	1.0	40
4	LiI	1.0	38
5	LiClO ₄	1.0	38
6	LiCl	1.0	70
7	LiCl	0.25	22
8	LiCl	0.5	43
9	LiCl	1.5	73
10	LiCl	2.0	74
11	LiCl	1.0	84 ^[b]

[a] Die Ausbeute wurde durch GC-Analyse bestimmt; Genauigkeit $\pm 2\%$.

[b] Die Konzentration von *i*PrMgCl·LiCl betrug 2.22 M.

LiBr, LiI oder LiClO₄ geringe Verbesserungen in der Reaktionsgeschwindigkeit (Ausbeute 38–40 %; Nr. 3–5). Jedoch führt die Zugabe von LiCl (1 Äquiv.) zu einem starken Anstieg der Reaktionsgeschwindigkeit, und man erhält eine Ausbeute von 70 % (Nr. 6). Die Zugabe geringerer Mengen LiCl bewirkt geringere Ausbeuten (Nr. 7 und 8), wohingegen die Zugabe größerer Mengen keine weiteren Verbesserungen ergibt (Nr. 9 und 10). Darüber hinaus führt die Verwendung einer stärker konzentrierten Lösung von *i*PrMgCl·LiCl (2.22 M) zu einer Ausbeute von 84 % (Nr. 11).^[5] Das Abfangen von **2a** mit Benzaldehyd liefert den Benzhydrylalkohol **3a** in einer Ausbeute von 70 % (Nr. 1, Tabelle 2). Analoge Ergebnisse können auch bei anderen Aryl- und Heteroarylmagnesiumderivaten (**2**) erzielt werden (Schema 1).

Wir berichten hier über die Herstellung der funktionalisierten Arylmagnesium-Verbindungen **2** unter Verwendung des neuen Reagens *i*PrMgCl·LiCl, welches durch Zugabe von *i*PrCl zu Mg-Spänen und LiCl (*i*PrCl/Mg/LiCl = 1:1.1:1) in THF hergestellt wurde. Das Reagens kann alternativ auch durch Zugabe einer Lösung von *i*PrMgCl in THF zu LiCl hergestellt werden. Dieses Reagens gestattet zum ersten Mal die Herstellung einer Reihe von Aryl- und Heteroarylmagnesiumderivaten (**2a–p**) ausgehend von den entsprechenden Bromiden. Nach Reaktion mit Elektrophilen (E⁺) können die erwarteten Produkte **3a–p** in guten bis sehr guten Ausbeuten isoliert werden (Schema 1 und Tabelle 2).

1-Brom-3-fluorbenzol (**1b**) hatte das entsprechende Grignard-Reagens **2b** nach bisherigen Literaturangaben^[6a] unter Verwendung von *i*Pr₂Mg (1.1 Äquiv., RT, 3 h) nur mit mäßiger Ausbeute geliefert. Nach Umsetzen mit PhCHO war der Alkohol **3b** in einer Ausbeute von nur 50 % erhalten worden (Schema 2). Unter Verwendung von *i*PrMgCl·LiCl konnte der Alkohol **3b** nun in einer Ausbeute von 85 % isoliert werden. Des Weiteren war berichtet worden, dass die Reaktion von 2,6-Dibrompyridin (**1c**) mit *i*PrMgCl (2 Äquiv.) den Alkohol **3c** in einer Ausbeute von 42 % geliefert hatte.^[6f] Unter Verwendung von *i*PrMgCl·LiCl (1.05 Äquiv.) konnten wir nun **3c** in einer Ausbeute von 89 % erhalten (Schema 2).

Da die Anwesenheit einer elektronenziehenden Gruppe die Austauschgeschwindigkeit beträchtlich erhöht, wurde 4-Cyanphenylmagnesiumchlorid (**2d**) mit *i*PrMgCl·LiCl in

[*] Dr. A. Krasovskiy, Prof. Dr. P. Knochel
Ludwig-Maximilians-Universität München
Department Chemie
Butenandtstraße 5–13, Haus F, 81377 München (Deutschland)
Fax: (+49) 89-2180-77680
E-mail: paul.knochel@cup.uni-muenchen.de

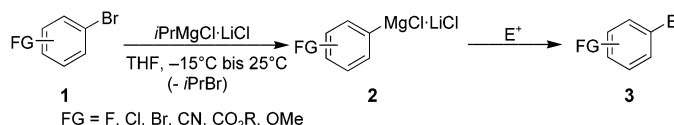
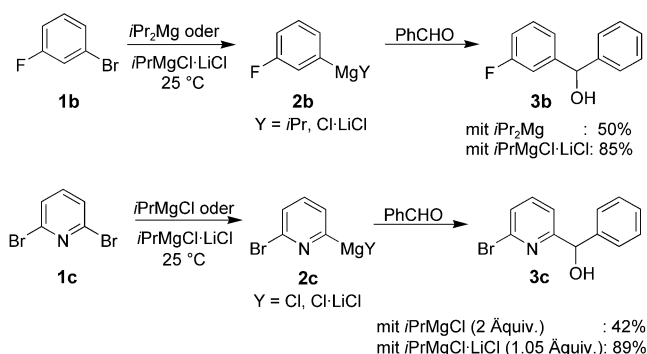
[**] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie und Merck Research Laboratories (MSD) für finanzielle Unterstützung. Wir danken außerdem V. Malakhov für die Durchführung einiger Vorversuche wie auch Chemetall GmbH (Frankfurt), Wacker Chemie GmbH (München), BASF AG (Ludwigshafen) und Bayer-Chemicals AG für großzügige Chemikalienspenden.

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

Tabelle 2: Herstellung und Reaktion funktionalisierter Grignard-Reagentien unter Verwendung von *i*PrMgCl·LiCl.

Nr.	Grignard-Reagens ^[a]	Elektrophil	Produkt	Ausb. ^[b]	Nr.	Grignard-Reagens ^[a]	Elektrophil	Produkt	Ausb. ^[b]
1		PhCHO		70	8		ClPPh ₂		85 ^[d]
2		PhCHO		81	9		PhCHO		83
3		PhCOCl		87 ^[c]	10		PhCHO		90
4		PhCOCl		88 ^[c]	11		I(CH ₂) ₃ CO ₂ Et		81 ^[c]
5		Allylbromid		93 ^[c]	12		Allylbromid		82 ^[c]
6		PhCHO		90	13		Allylbromid		88 ^[c]
7		PhCHO		87	14		PhCHO		80 ^[c]

[a] Y = Cl·LiCl. [b] Ausbeute in % an isoliertem, analytisch reinem Produkt. [c] Das Grignard-Reagens wurde vor der Reaktion mit dem Elektrophil unter Verwendung von CuCN·2 LiCl transmetalliert. [d] Die Reaktionsmischung wurde mit wässr. H₂O₂ oxidativ aufgearbeitet. [e] Die Austauschreaktion wurde in THF/DMPU (1:3) durchgeführt.


Schema 1. Herstellung funktionalisierter Arylmagnesiumreagentien. (Darüber hinaus wurden auch verschiedene Heteroaryl- und polycyclische aromatische Magnesiumreagentien hergestellt.)

Schema 2. Br/Mg-Austausch mit verschiedenen Austauschreagentien.

kürzerer Zeit (2 h bei 0°C) gebildet (Ausbeute > 95%). Ohne LiCl konnte nur eine Ausbeute von 50% erreicht werden. Nach Zugabe von PhCHO erhält man den Alkohol

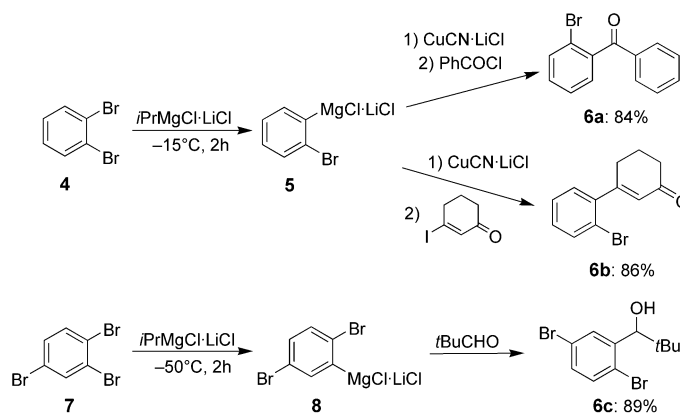
3d in einer Ausbeute von 81% (Nr. 2, Tabelle 2). Die Position des Substituenten am aromatischen Ring ist nicht von Bedeutung, sowohl 2-Cyan- als auch 3-Cyanphenylmagnesiumchlorid (**2e** bzw. **f**) können problemlos hergestellt und in Anwesenheit von CuCN·2 LiCl (0.2 Äquiv.; Nr. 3–4) benzoyliert werden. Der induktive Effekt der Cyangruppe beschleunigt zusätzlich die Bildung von **2e** (1 h, 0°C) im Vergleich zur Bildung von **2f** (3 h, 0°C). Eine ähnliche Reaktivität wird für 5-Brom-3-pyridylmagnesiumchlorid (**2g**) beobachtet (hergestellt bei –10°C in 15 min, Ausbeute > 95%). Die kupferkatalysierte Allylierung von **2g** führt zum Pyridin **3g** in einer Ausbeute von 93%. Andere Heterocyclensysteme wie 3-Bromthiophen und 2-Bromthiazol reagieren leicht mit *i*PrMgCl·LiCl bei Raumtemperatur zu **2h** und **2i**.^[7] Nach Reaktion mit PhCHO erhält man die entsprechenden Alkohole **3h** und **3i**^[8] in einer Ausbeute von 87 bzw. 90% (Tabelle 2, Nr. 6 bzw. 7).

Arylbromide, die elektronenschiebende Substituenten tragen, gehen mit *i*PrMgCl nur langsam eine Br/Mg-Austauschreaktion ein. Der Einsatz von *i*PrMgCl·LiCl gestattet eine beschleunigte Herstellung des Methoxy-substituierten Grignard-Reagens **2j**. Die Reaktion mit Ph₂PCl liefert nach oxidativer Aufarbeitung das Phosphonoxid **3j** in einer Ausbeute von 85% (Nr. 8). In ähnlicher Weise wird das sterisch gehinderte 2,6-Dichlorphenylmagnesiumchlorid (**2k**) aus dem entsprechenden Bromid hergestellt (25°C, 1 h), und

die Reaktion mit PhCHO liefert den Alkohol **3k** in einer Ausbeute von 83 % (Nr. 9). Verschiedene nicht funktionalisierte aromatische Grignard-Verbindungen wie **2l** oder **2m** können ebenfalls in hohen Ausbeuten hergestellt werden. Interessanterweise geht das Kupferderivat von **2m** unter milden Bedingungen eine Kreuzkupplung mit $\text{I}(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{Et}$ ein, die das Phenanthrenderivat **3m** in einer Ausbeute von 81 % liefert (Nr. 11).^[9]

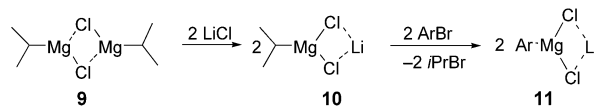
Wir haben auch die Bildung eines Grignard-Reagens mit einer Estergruppe untersucht. Ergebnisse aus Vorversuchen zeigten, dass die Anwesenheit von LiCl die Reaktivität von *i*PrMgCl so sehr verstärkt, dass die konkurrierende Addition an die Carbonylgruppe des Esters eine signifikante Nebenreaktion ist. Dennoch gelang die Br/Mg-Austauschreaktion mit zwei verschiedenen *tert*-Butylbrombenzoatderivaten. Die kupferkatalysierte Allylierung ergibt die gewünschten Ester **3n** und **3o** in einer Ausbeute von 82 % bzw. 88 % (Nr. 12 und 13). Darüber hinaus erlaubt der Einsatz eines Lösungsmittelgemisches von THF/DMPU (1:3; DMPU = 1,3-Dimethyltetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon) die Verwendung des Substrates 2-Isopropylbrombenzoat. Das entstehende Grignard-Reagens **2p** (−10 °C, 3 h) reagiert dann mit PhCHO zum Lacton **3p** in einer Ausbeute von 80 % (Nr. 14).

Die Herstellung von *ortho*-Bromphenylmagnesiumhalogeniden ausgehend von 1,2-Dibrombenzol (**4**) wurde bisher nur wenig untersucht.^[10] Oshima et al. berichteten, dass die Verwendung von Lithiumtributylmagnesiats (Bu_3MgLi) über 1,2-Eliminierung zur Bildung von 1,2-Didehydrobenzol führt und nicht zum *ortho*-Bromphenylmagnesiumhalogenid (**5**).^[6c] Die Herstellung dieses Grignard-Reagens kann mit *i*PrMgCl·LiCl in einfacher Weise erreicht werden. So führt die Reaktion von **4** mit *i*PrMgCl·LiCl nach 2 h bei −15 °C quantitativ zum Grignard-Reagens **5**.^[11] Nach Transmetallierung mit $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ ^[9] führen die Reaktionen mit PhCOCl und 3-Iod-2-cyclohexen-1-on zu den Produkten **6a** und **6b** in einer Ausbeute von 84 bzw. 86 %. Auch das unsymmetrische 1,2,4-Tribrombenzol (**7**) reagiert mit *i*PrMgCl·LiCl in einer hoch regioselektiven Br/Mg-Austauschreaktion quantitativ zum Grignard-Reagens **8**,^[11] aus welchem man nach Reaktion mit Pivaloylaldehyd das Produkt **6c** in einer Ausbeute von 89 % erhält (Schema 3).^[12]



Schema 3. Selektiver Br/Mg-Austausch an polybromierten Arenen.

Da die optimale Beschleunigung der Reaktion bei einem 1:1-Gemisch von *i*PrMgCl und LiCl erreicht wird, d.h. bei einem äquimolaren Einsatz von *i*PrMgCl·LiCl, nehmen wir an, dass die Zugabe von LiCl polymere Aggregate von *i*PrMgCl (**9**) auflöst und dadurch der reaktive Komplex **10** erzeugt wird (Schema 4).^[13] Der Magnesiats-Charakter von **10**



Schema 4. Beschleunigung des Br/Mg-Austausches durch LiCl.

(*i*PrMgCl₂·Li⁺) könnte für die verstärkte Reaktivität dieses Reagens verantwortlich sein. Interessanterweise haben auch die resultierenden metallorganischen Verbindungen **11** einen ähnlichen Magnesiats-Charakter und zeigen eine höhere Reaktivität gegen Elektrophile als dimere oder oligomere Magnesiumreagentien, die in Abwesenheit von LiCl hergestellt wurden (Standard-Grignard-Reagens).

Der Einsatz von *i*PrMgCl·LiCl erlaubt, ausgehend von billigen und einfach erhältlichen Arylbromiden, die einfache Herstellung einer breiten Palette funktionalisierter Aryl- und Heteroarylmagnesiumreagentien in hohen Ausbeuten.^[14] Alle Reaktionen finden in einem günstigen Temperaturbereich statt (−15 °C bis RT) und können auf die Herstellung von Grignard-Reagentien in großem Maßstab ausgeweitet werden. Wir haben erstmalig den beschleunigenden Effekt von LiCl für den Br/Mg-Austausch demonstriert. Eine Ausweitung der hier vorgestellten Anwendungen ist derzeit in Arbeit.

Experimentelles

Herstellung des Reagens *i*PrMgCl·LiCl: Magnesiumspäne (110 mmol) und wasserfreies LiCl (100 mmol) wurden unter Inertgas mit THF (50 mL) versetzt. Eine Lösung von *i*PrCl (100 mmol) in THF (50 mL) wurde langsam bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktion begann nach wenigen Minuten. Nach der Zugabe wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die graue Lösung von *i*PrMgCl·LiCl wurde unter Inertgas über eine Kanüle in einen zweiten Kolben überführt und so von überschüssigem Magnesium getrennt. Man erhält eine Ausbeute von 95–98 % *i*PrMgCl·LiCl.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (**3g**): In einem trockenen 10-mL-Kolben, ausgestattet mit magnetischem Rührkern und Septum, wurde unter Inertgasatmosphäre *i*PrMgCl·LiCl (1 mL, 1.05 M in THF, 1.05 mmol) vorgelegt. Die Reaktionsmischung wurde auf −15 °C gekühlt und 3,5-Dibrompyridin (237 mg, 1.0 mmol) zügig zugegeben. Die Reaktionstemperatur wurde auf −10 °C erhöht, und der Br/Mg-Austausch lief innerhalb von 15 min vollständig ab (überprüft durch GC-Analyse, die Ausbeute war größer als 98 %). Allylbromid (133 mg, 1.1 mmol) wurde zugegeben sowie ein Tropfen $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (eine 1.0 M Lösung in THF wurde verwendet, ca. 0.02 mmol, 0.02 Äquiv.). Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei 0 °C gerührt und dann die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung (2 mL) beendet. Das Rohprodukt wurde aus der wässrigen Phase mit Diethylether extrahiert (3 × 4 mL). Die Etherphase wurde anschließend mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel in vacuo entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie

(CH₂Cl₂) gereinigt, man erhielt 3-Allyl-5-brompyridin (184 mg, 93 %) als farbloses Öl.

Eingegangen am 23. Februar 2004 [Z54084]

Online veröffentlicht am 26. Mai 2004

Stichwörter: C-C-Kupplungen · Grignard-Reaktionen · Heterocyclen · Kreuzkupplungen · Kupfer

- [1] A. Boudier, L. O. Bromm, M. Lotz, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4584; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4414.
- [2] a) W. F. Bailey, J. J. Patricia, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *352*, 1; b) W. F. Bailey, E. R. Punzalan, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5404; c) W. F. Bailey, J. D. Brubaker, K. P. Jordan, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *681*, 210; d) E. Negishi, D. R. Swanson, C. J. Rousset, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5406; e) G. Boche, M. Schimeczek, J. Cioslowski, P. Piskorz, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1851; f) H. J. Reich, M. J. Bevan, B. O. Gudmundsson, C. L. Puckett, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3586; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3436; g) C. E. Tucker, T. N. Majid, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3983; h) R. W. Hoffmann, P. G. Nell, R. Leo, K. Harms, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3359; i) R. W. Hoffmann, B. Holzer, O. Knopff, K. Harms, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3206; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3072.
- [3] a) L. Boymond, M. Rottländer, G. Cahiez, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1801; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1701; b) A. E. Jensen, W. Dohle, I. Sapountzis, D. M. Lindsay, V. A. Vu, P. Knochel, *Synthesis* **2002**, 565; c) 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.
- [4] F. F. Kneisel, M. Dochnahl, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1032; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1017.
- [5] Wir haben bemerkt, dass die Zugabe von LiOtBu (1 Äquiv., 1 M Lösung) unter den gleichen Reaktionsbedingungen zu einer Ausbeute von 92 % führt. Trotzdem scheint das Reagens *i*PrMgCl-LiOtBu von weniger allgemeinem Nutzen zu sein. Siehe auch: a) J. J. Farkas, S. J. Stoudt, E. M. Hanawalt, A. D. Pajerski, H. G. J. Richey, *Organometallics* **2004**, *23*, 423; b) E. M. Hanawalt, J. J. Farkas, H. G. J. Richey, *Organometallics* **2004**, *23*, 416.
- [6] a) M. Abarbri, F. Dehm, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7449; für die Herstellung von Arylmagnesium-Spezies ausgehend von Arylbromiden unter Verwendung von Lithium-organomagnesiaten für die Durchführung der Br/Mg-Austauschreaktion siehe: b) K. Kitagawa, A. Inoue, H. Shinokubo, K. Oshima, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2594; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2481; c) A. Inoue, K. Kitagawa, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4333; d) A. Inoue, K. Kitagawa, H. Shinokubo, K. Oshima, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9601; e) F. Trécourt, G. Breton, V. Bonnet, F. Mongin, F. Marsais, G. Queguiner, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4339; F. Trécourt, G. Breton, V. Bonnet, F. Mongin, F. Marsais, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1349.
- [7] Beim Umsetzen von 2-Brom-, 3-Brompyridin und 2-Bromthiophen mit *i*PrMgCl-LiCl wurden um 15–20 % bessere Ausbeuten erhalten als mit BuMe₂MgLi.^[6c]
- [8] Zuvor verwendete Austauschbedingungen benötigten sowohl einen Überschuss an *i*Pr₂Mg als auch an PhCHO (> 2 Äquiv.).^[6a]
- [9] P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390.
- [10] Y. Van der Winkel, O. S. Akkerman, F. Bickelhaupt, *Main Group Met. Chem.* **1988**, *11*, 91.
- [11] Die Halbwertszeiten für die Magnesiumreagentien **5** und **8** bei –10 °C betragen 24 h bzw. 12 h.
- [12] Die regioselektive Entstehung des Grignard-Reagens **8** wurde durch seine Reaktion mit Wasser nachgewiesen. Diese führte in quantitativer Ausbeute zu 1,4-Dibrombenzol.
- [13] Der heterometallische Organomagnesium-Komplex RMgBr-LiBr·3 THF (R = (Me₃Si)₃C) wurde strukturell charakterisiert: N. H. Buttrees, C. Eaborn, M. N. A. E-Khely, P. B. Hitchcock, J. D. Smith, K. Tavakkoli, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1988**, 381.
- [14] Eine Patentanmeldung wurde eingereicht.