

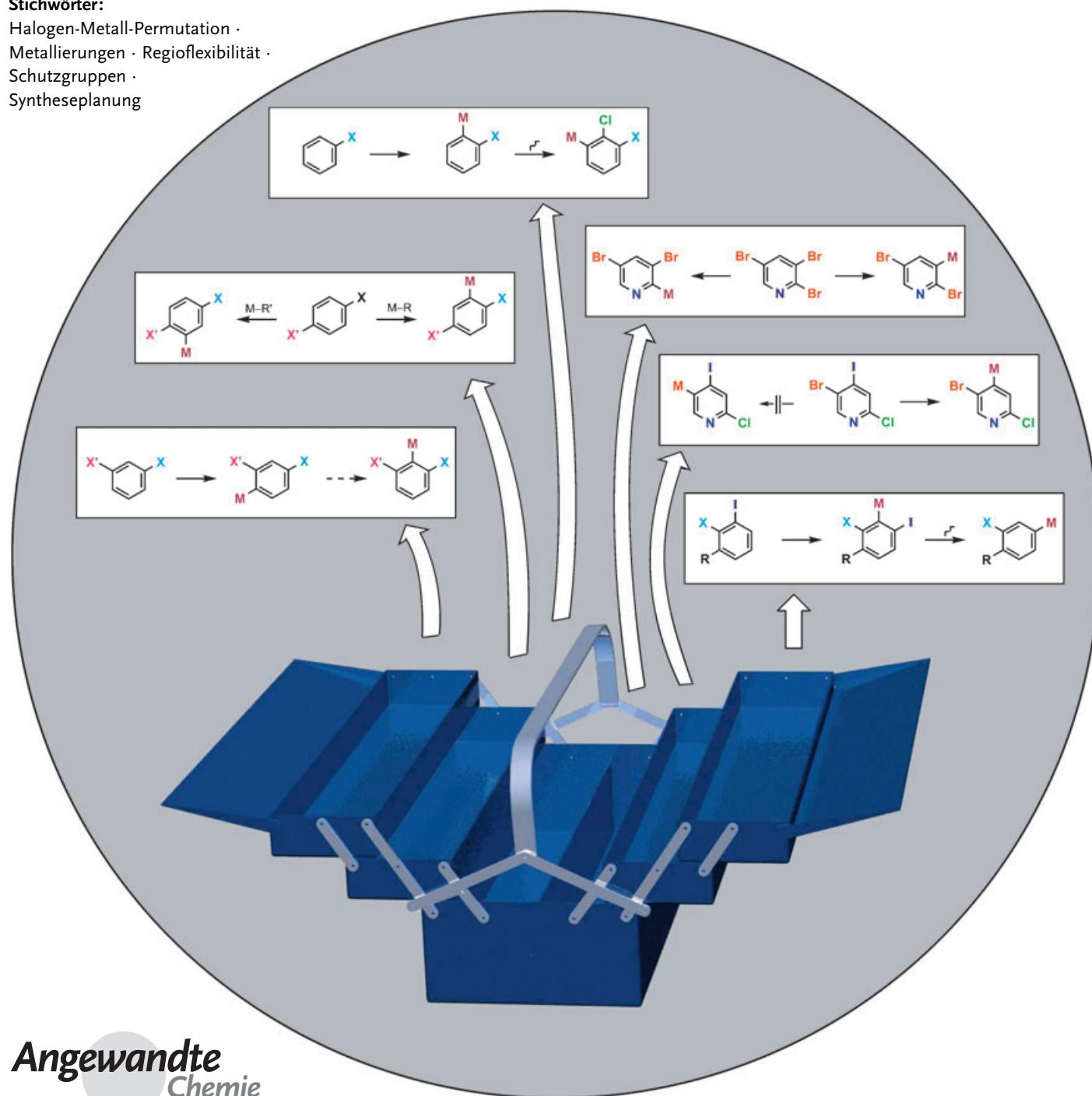
Syntheseplanung

Der 2×3 -Werkzeugkasten der metallorganischen Methoden zur regiochemisch erschöpfenden Funktionalisierung

Manfred Schlosser*

Stichwörter:

Halogen-Metall-Permutation ·
Metallierungen · Regioflexibilität ·
Schutzgruppen ·
Syntheseplanung

**Angewandte
Chemie**

Dieser Aufsatz stellt ein Konzept zur überschaubaren und umfassenden Strukturvermehrung vor. Dazu werden einfache aromatische oder heteroaromatische Ausgangsstoffe, oftmals Grundchemikalien, in alle regioisomer möglichen metallischen Zwischenstufen (meist Lithium-Verbindungen) umgewandelt, die dann mit irgendeinem von zahllosen infrage kommenden Elektrophilen umgesetzt werden können, um auf diese Weise zu begehrten neuen Synthesebausteinen, insbesondere funktionellen Derivaten, zu gelangen. Die praktische Verwirklichung des Ziels beruht auf der Anwendung eines Sortiments ausgeklügelter Rezepte („Werkzeugkasten“), die entwickelt wurden durch mechanistisch gelenkte Abwandlungen der beiden herausragenden Permutationsverfahren zur Erzeugung polarer metallorganischer Verbindungen, nämlich des Wasserstoff-Metall- und des Halogen-Metall-Austausches. Diese methodischen Spielarten („alte Methoden in neuem Gewand“) vervielfältigen die bestehenden Möglichkeiten für die organische Synthese, indem sie die denkbar höchste Regioflexibilität gewährleisten. Gleichzeitig bieten sie neue Einblicke in die Umstände, die metallorganische Reaktivität regeln, und geben Hinweise, wie man diese geplant ändern oder feineinstellen kann.

1. Einleitung

„Es gibt keine grundsätzlich neuen Synthesemethoden mehr zu entdecken, zumindest nicht in der Hauptgruppenchemie.“^[1] Diese Feststellung, sinngemäß so vor mehr als einem Jahrzehnt getroffen, wurde weitgehend als provozierend empfunden, dies trotz ihrer offensichtlichen Richtigkeit. Die Kenntnisse über organische Reaktionen haben einen Grad an Vollständigkeit und Verfeinerung erreicht, der es unvorstellbar macht, dass eine wesentliche Reaktionsart bislang unerkannt geblieben sei. Dies sollte uns keineswegs davon abhalten, neue Abwandlungen und Anwendungen bekannter Methoden zu erkunden oder diese auf neue Weise miteinander zu kombinieren. Die Ausgangslage erinnert an die Landkarten des frühen zwanzigsten Jahrhunderts. Nach den Expeditionen von Livingstone, Stanley, Hedin und vielen anderen mutigen Entdeckern gab es keine weißen Flecken mehr auf der Erdkugel. Nichtsdestoweniger musste man auf die Satellitenüberwachung warten, bis alle fehlenden Einzelheiten eingefügt werden konnten. Darüber hinaus gilt es auch heutzutage noch, die andauernden Veränderungen der Erdoberfläche durch Klimaeinflüsse oder menschliche Tätigkeiten wie Eindiechungen oder Damm bauten laufend zu erfassen.

Jede Synthesemethode ist gekennzeichnet durch ihren Zuständigkeitsbereich und dessen Grenzen. Eine Ausdehnung der Anwendungsmöglichkeiten wird somit unausweichlich ihr Leistungsprofil und das in ihr schlummernde Potenzial verändern. Überdies werden Methoden, wenn in einem neuen Umfeld eingesetzt, selten im Eins-zu-eins-Maßstab übertragen, sondern im allgemeinen der neuen Aufgabe angepasst. In diesem Sinne lassen sich Methoden als Lebewesen auffassen, die einem Evolutionsdruck ausgesetzt sind,

der sich in Mutationen und Metamorphosen, wenn nicht gar Wiedergeburten, kundtut.

Die Wahl einer Methode, gleichgültig ob in ihrer ursprünglichen oder einer angepassten Fassung, muss natürlich zweckgebunden sein. Die vorliegende Übersicht behandelt die Ausarbeitung von Verfahren, die es erlauben, einfache und billige Ausgangsstoffe, oftmals Grundchemikalien, an jeder freien Stelle zu substituieren und insbesondere zu funktionalisieren. Im Einklang damit schlagen wir vor, die *regiochemisch erschöpfende Funktionalisierung* als eine neue Kennmarke für Strukturvermehrungen einzuführen. Die praktische Verwirklichung dieses Vorhabens beruht auf einem Satz („Baukasten“, „Werkzeugkasten“) von maßgeschneiderten metallorganischen Methoden („methodischen Mutanten“), die durch Umformung aus den *zwei* am weitesten verbreiteten Verfahren zur Erzeugung polarer metallorganischer Zwischenstufen – der Wasserstoff-Metall- und der Halogen-Metall-Permutation, jede in *drei* Richtungen („ 2×3 “) – heraus entwickelt wurden.^[2] Das Erreichte unterstreicht einmal mehr die Vorteile der metallorganischen Vorgehensweise, insbesondere was die Einfachheit und Vielfalt der Möglichkeiten angeht.

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	381
2. Regioflexibilität bei Wasserstoff-Metall-Permutationen	382
3. Regioflexibilität bei Halogen-Metall-Permutationen	389
4. Zusammenfassung und Ausblick	395

2. Regioflexibilität bei Wasserstoff-Metall-Permutationen

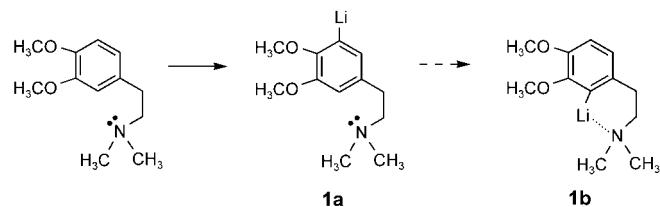
Da der wechselseitige Wasserstoff-Metall-Austausch der Familie der Säure-Base-Reaktionen angehört, könnte man erwarten, es werde sich stets das am wenigsten basische metallorganische Produkt bevorzugt oder ausschließlich bilden. Glücklicherweise hängt jedoch das Ergebnis von mehreren Faktoren ab, wie etwa induktiver Elektronenanziehung, Metall-Koordinierung und sterischer Hinderung, wobei sich deren Wechselspiel durch die Reaktionsbedingungen beeinflussen lässt. Dies bietet Möglichkeiten, bei konkurrierenden Reaktionswegen gezielt einzugreifen und unter günstigen Umständen den Verlauf einer Reaktion wahlweise in jede von zwei oder drei möglichen Richtungen zu lenken.

2.1. Der „Nachbesserungs-Bonus“: Thermodynamik kontra Kinetik

Übergangszustände und Grundzustände brauchen den Einfluss von Strukturparametern weder in gleichem Ausmaß noch auch proportional widerzuspiegeln. Sterische Hinderung oder koordinative Unterstützung beispielsweise können, müssen aber nicht Reaktionsgeschwindigkeiten, anders als Gleichgewichtslagen, beeinflussen.

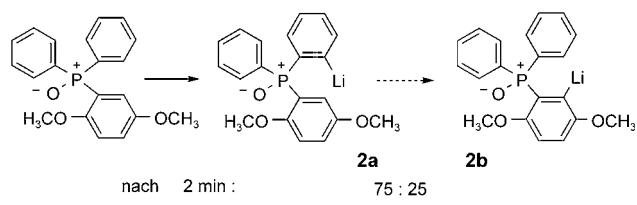
2.1.1. Sterische Hinderung kontra elektronische Stabilisierung

Der erste Bericht über einen Widerstreit zwischen sterischer Zugänglichkeit und koordinativer Bindung betraf das 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl-*N,N*-dimethylamin („Tetramethyldopamin“).^[3] Als dieses Substrat bei -75°C in einem 97:3-Gemisch aus Diethylether und *N,N,N',N'*-Tetramethyl-ethylenediamin (TMEDA) mit Butyllithium behandelt wurde, fand die Metallierung an der freien 5-Stellung statt. Allmählich (im Verlauf von 15 h bei $+25^{\circ}\text{C}$; sonstige experimentelle Angaben fehlen) verlagerte jedoch die ursprünglich entstandene Zwischenstufe **1a** durch Ummetallierung das Metall zur 2-Stellung (Isomer **1b**), wo seine Koordination durch die aminische Seitenkette für zusätzliche Stabilität sorgt (Schema 1).



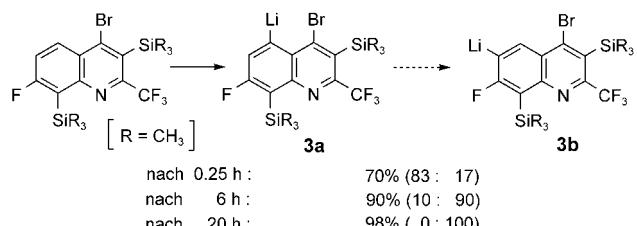
Schema 1. Basizitätsmindernde Isomerisierung der Zwischenstufe **1a** durch Ummetallierung (Werkzeug 2.1).

Da die regioisomere Zusammensetzung in den Reaktionsgemischen niemals eindeutig bestimmt worden war, lässt sich eine wechselseitige Verunreinigung der isomeren Spezies **1a** und **1b**, die eine vorherrschend bei -75°C , die andere bei $+25^{\circ}\text{C}$, nicht ausschließen. Eine sorgfältige Untersuchung der Reaktion von (2,5-Dimethoxyphenyl)diphenylphosphinoxid mit *tert*-Butyllithium offenbarte in der Tat eine gegenläufige, aber unvollkommene Regioselektivität nach kurzen und langen Metallierungsdauern. Die basischere und die weniger basische Zwischenstufe, **2a** und **2b**, lagen im Verhältnis 75:25 oder 10:90 vor, je nachdem ob nach 2 oder 240 Minuten abgefangen wurde (Schema 2).^[4]



Schema 2. Basizitätsmindernde unvollständige Isomerisierung der Zwischenstufe **2a** durch Ummetallierung (Werkzeug 2.1).

Bei der Einwirkung von Lithiumdiisopropylamid (LIDA) auf 4-Brom-7-fluor-2-trifluormethyl-3,8-bis(trimethylsilyl)-chinolin in Tetrahydrofuran bei -75°C wurden die 5- und die 6-Stellung nebeneinander, und zwar im Verhältnis 5:1, deprotoniert.^[5] In der Folge verwandelte sich die vorherrschende Komponente **3a** langsam, aber vollständig in das weniger basische **3b** (Schema 3).^[5] Die anfängliche Begüns-



Schema 3. Basizitätsmindernde Isomerisierung der Zwischenstufe **3a** durch Ummetallierung (Werkzeug 2.1).

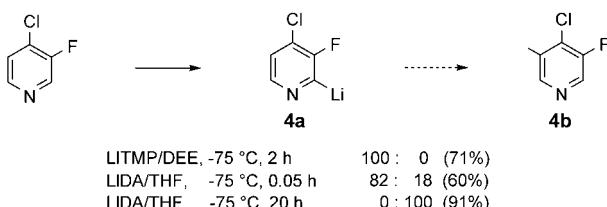
tigung der 5-Lithio-Spezies mag einerseits herrühren von einer induktiven Nachbargruppenunterstützung seitens des Brom-Atoms und andererseits von einem Widerlager-Effekt



Manfred Schlosser, geboren in Ludwigshafen, studierte Chemie mit Nebenfach Medizin an der Universität Heidelberg und promovierte dort 1960 bei Georg Wittig. Nach der Habilitation 1966 in Heidelberg übernahm er die Stelle eines Oberarztes am Deutschen Krebsforschungszentrum. Er wurde 1971 als Nachfolger von Jiří Sicher an die Universität Lausanne berufen und später dem dortigen Zweig der Eidgenössischen Technischen Hochschule angegliedert. Ein beträchtlicher Teil seiner Forschungstätigkeit ist der Suche nach einem vertieften Verständnis der chemischen Reaktivität als solcher und dem Verhalten metallorganischer Verbindungen im Besonderen gewidmet.

(„Stütz-Effekt“, „butressing effect“),^[6-9] der, von dem 8-Trimethylsilyl-Substituenten ausgeübt, den Angriff an der 6-Stellung stört.

Eine perfekte wahlweise Positionsselektivität ließ sich ausgehend von 4-Chlor-3-fluorpyridin erzielen.^[10] Mit LIDA in Tetrahydrofuran bei -75°C wurde nahezu der gleiche Zustand angetroffen, wie im voranstehenden Absatz beschrieben. Nach 3 Minuten waren die beiden metallierten Spezies **4a** und **4b** im Verhältnis 82:18 vorhanden, und dann brauchte es 20 h bis die regiosomere Einheitlichkeit zugunsten des stabileren Isomers **4b** erreicht war (Schema 4). Das

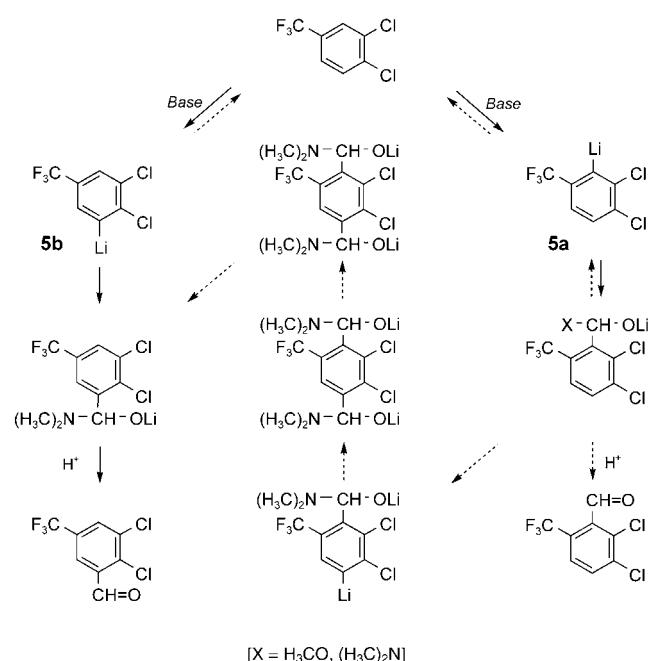


Schema 4. Basizitätsmindernde Isomerisierung der Zwischenstufe **4a** durch Ummetallierung (Werkzeug 2.1).

basischere Isomer **4a** lässt sich mit Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid (LITMP) in Diethylether (DEE) bei -75°C ausschließlich erzeugen, und zwar unter Bedingungen, bei denen die Ummetallierung und als eine Folge davon die Gleichgewichtseinstellung zu vernachlässigen sind. Die kinetische Bevorzugung der 2-Stellung dürfte von der Neigung der metallhaltigen Base bestimmt sein, am Stickstoff-Atom des heteroaromatischen Rings anzudocken – eine Wechselwirkung, die besonders in Lösungsmitteln geringer Polarität ausgeprägt ist.

2.1.2. Gekoppelte Gleichgewichte

Eine spontane „Bergauf-Äquilibrierung“ einer metallorganischen Spezies zu einem basischeren Isomer würde natürlich die Gesetze der Thermodynamik verletzen. Sie lässt sich nichtsdestoweniger verwirklichen, wenn die Gleichgewichtseinstellung mit Abfangschritten verknüpft ist, von denen der eine reversibel verläuft und der andere nicht. Wie in Patenten der Nippon Soda Company^[11,12] offen gelegt wurde, bewirkt Butyllithium in Tetrahydrofuran bei -75°C die Metallierung von 3,4-Dichlorbenzotrifluorid an der 2-Stellung. Nachfolgende Zugabe von Ameisensäuremethylester ließ kurzzeitig ein *O*-lithiiertes Halbacetal entstehen, das unter sofortiger Abspaltung von Lithiummethanolat den 2,3-Dichlor-6-(trifluormethyl)benzaldehyd freisetzte.^[11] Wurde die Zwischenstufe **5a** stattdessen mit *N,N*-Dimethylformamid abgefangen und das Reaktionsgemisch dann vor dem Neutralisieren einige Stunden bei $+25^{\circ}\text{C}$ gehalten, so wurde der bereits genannte Aldehyd zusammen mit dem dazu isomeren 2,3-Dichlor-5-(trifluormethyl)benzaldehyd im Verhältnis 1:7 erhalten (Schema 5).^[12] Kürzlich wurde die temperaturgesteuerte Regiodivergenz der Formylierung von Aryllithium-Verbindungen erfolgreich auf das 1,2,4-Trichlorbenzol ausge dehnt.^[13]

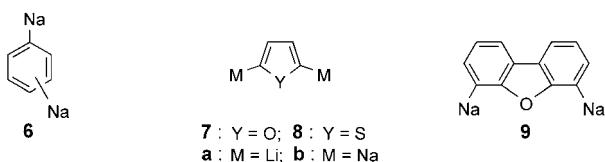


Schema 5. Säure-Base-Gleichgewichte, die eine freiwillige, obschon langsame Umwandlung eines ursprünglich gebildeten *O*-lithiierten Halbaminals in ein sterisch weniger beanspruchtes Isomer bewirken, wobei jedes als Vorstufe für einen anderen Aldehyd fungiert (Werkzeug 2.1).

Der mechanistische Hintergrund ist freilich noch nicht geklärt. Die beiden *O*-lithiierten Halbaminalen, die durch Anlagerung der Spezies **5a** und **5b** an *N,N*-Dimethylformamid entstehen, sollten sich durch ihren reversiblen Zerfall in die Ausgangskomponenten ineinander überführen lassen. Gemäß experimentellen und errechneten Gasphasenaciditäten in dieser Verbindungsklasse^[14,15] sollten die freien Energien der konkurrierenden Organolithium-Verbindungen **5a** und **5b** um schätzungsweise nicht mehr als 1 kcal mol^{-1} voneinander abweichen. Andererseits könnte das sterisch stärker gehinderte (von **5a** abstammende) Halbaminal auch über ein *O,O'*-dilithiiertes Bishalbaminal zum weniger gehinderten (vermutlich von **5b** abstammenden) Halbaminal isomerisieren. In beiden Fällen braucht es zufällig vorhandenes Dimethylamin und Lithiumdimethylamid, um die Protonierungs- und Deprotonierungsschritte zu vermitteln.

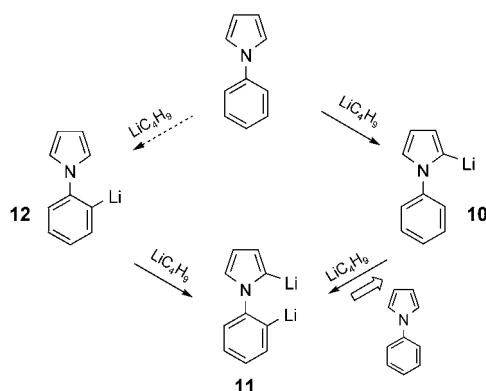
2.1.3. Mono- kontra Dimetallierung

Doppelt metallierte Verbindungen wie Phenylendinatrium (**6**; als *meta*- und *para*-Isomerengemisch),^[16,17] Furan-2,5-diyldinatrium (**7a**),^[18] Furan-2,5-diyldilithium (**7b**),^[19] Thiophen-2,5-dinatrium (**8a**),^[20] Thiophen-2,5-dilithium (**8b**)^[19] und Dibenzofuran-4,6-diyldinatrium (**9**)^[21,22] sind seit langem bekannt (Schema 6). Ihr Wert für die Synthese ist sehr begrenzt, da sie nur zu symmetrisch substituierten Derivaten führen. Die Bildung dimetallierter Spezies lässt sich im Allgemeinen vermeiden, wenn man auf jedweden Überschuss an Metallierungsreagens verzichtet und in einem hinreichend polaren Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran arbeitet.



Schema 6. Einige typische (Het)Arendiyldimetallate.

Trotz solcher Vorsichtsmaßnahmen können Organodimetallate durchaus als Begleitung der monometallierten Spezies auftreten. Dies ist etwa der Fall beim *N*-Phenylpyrrol.^[23] Bei dessen Behandlung mit Butyllithium in Diethylether und in Gegenwart von TMEDA entsteht, über die α -Lithio-Zwischenstufe **10** (und nicht über das *o*-Lithio-Analog **12**), vorwiegend die α, α -Dilithio-Spezies **11**.^[23] Offenbar sorgt die zuerst errichtete C^α-Li-Bindung für eine Nachbargruppenunterstützung,^[24] die dem zweiten Metallierungsschritt einen kinetischen Vorsprung verschafft. Das *N*-*o*-Phenyl- α -pyrryldilithium ist jedoch thermodynamisch ungünstig und kehrt deshalb langsam durch Reaktion mit unverbrauchtem *N*-Phenylpyrrol zur Monometall-Spezies **10** zurück (Schema 7).^[23]



Schema 7. Die Beseitigung der unerwünschten dimetallierten Spezies **11** durch „Inkubieren“ mit der metallfreien Vorstufe *N*-Phenylpyrrol (Werkzeug 2.1).

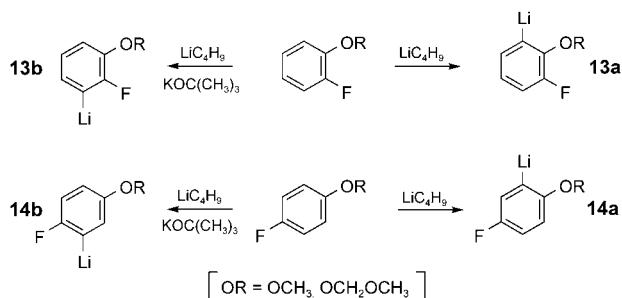
2.2. Reagensgelenkte wahlweise Positionsselektivität

Das mechanismusgestützte Anpassen von Nachbargruppen und Metallierungsreagentien ist der einfachste Weg, um Regioflexibilität zu sichern. Der Grundgedanke und seine Anwendung sind bereits ausführlich erläutert worden.^[2b, 25, 26] Im Folgenden sollen nur einige Glanzstücke in Erinnerung gerufen und einige neuere Ergebnisse hinzugefügt werden.

2.2.1. Arene als Substrate

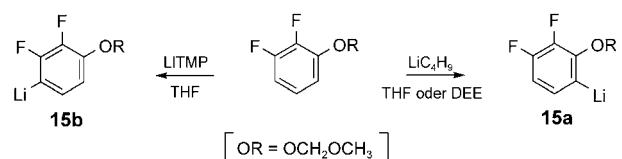
Der erste verbürgte Fall einer wahlweise positionsselektiven Metallierung ist das Paradebeispiel geblieben. Wie erkannt worden war, unterzogen sich sowohl 2- wie 4-Fluoranisol mit Butyllithium einer glatten Deprotonierung an der dem Sauerstoffatom benachbarten Stellung, wobei die Zwischenstufen **13a** und **14a** erzeugt wurden.^[27] Da das

Reagens als Monomer oder Dimer statt als Tetramer in den Übergangszustand eintritt, bedarf es einer zusätzlichen Koordination, die offenbar leicht von der angrenzenden Methoxy-Gruppe erbracht werden kann. Umgekehrt fand die Metallierung an der dem Fluoratom benachbarten Stellung statt – und zwar wieder ausschließlich –, wenn das Butyllithium vorab mit Kalium-*tert*-butylalkoholat oder *N,N,N',N''*-Pentamethyldiethylendiamin (PMDTA) komplexiert worden war.^[27] Weil das Reagens nun von Anfang an bestens koordiniert ist, geben die relativen Basizitäten der metallorganischen Zwischenstufen den Ausschlag. Der im Vergleich zum Sauerstoff stärkere induktive Effekt des Fluors führt zu einer besseren Stabilisierung und somit zu einer besonders großen Triebkraft für die Umsetzung. Wie gezeigt wurde,^[28] weisen die *O*-Methoxymethyl-geschützten 2- und 4-Fluorphenole die gleichen auseinanderstrebenden Regioselektivitäten gegenüber freien und komplexierten Organolithium-Basen auf (Schema 8).



Schema 8. Perfekt positionsselektive Metallierung von 2- und 4-Fluoranisol an einer entweder zum Halogen oder zum Sauerstoff benachbarten Stellung (Werkzeug 2.2).

Ähnliche Regeln gelten offenbar auch im Fall des *O*-Methoxymethyl-geschützten 2,3-Difluorphenols. Wie es sich zeigte,^[29] reagiert es mit Butyllithium an der 6-Stellung und mit LITMP an der 4-Stellung zu den Zwischenstufen **15a** bzw. **15b** (Schema 9).

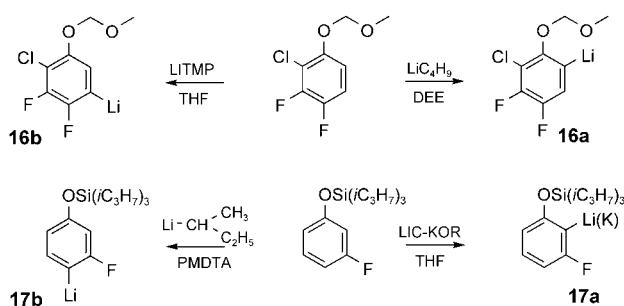


Schema 9. Wahlweise Positionsselektivität bei der Metallierung von *O*-Methoxymethyl-geschütztem 2,3-Difluorphenol (Werkzeug 2.2).

Phenole sind überhaupt dankbare Studienobjekte zum Aufspüren wahlweiser Positionsselektivitäten. Butyllithium in Diethylether bei -75°C entreißt dem 3-Chlor-1,2-difluor-4-(methoxymethoxy)benzol ein Proton aus der zum Sauerstoff benachbarten 3-Stellung während LITMP in Tetrahydrofuran, erneut bei -75°C , die 6-Stellung neben dem Fluor-Atom metalliert (Zwischenstufen **16a** bzw. **16b**).^[30] Die superbasische Mischung LIC-KOR, bestehend aus Butyllithium und Kalium-*tert*-butylalkoholat, greift 1-Fluor-3-(tri-

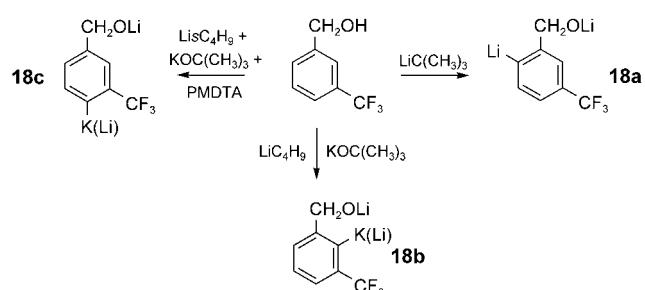
Syntheseplanung

isopropylsilyloxy)benzol einzig an der 2-Stellung an, wohingegen *sec*-Butyllithium in Gegenwart von PMDTA vorwiegend (mit einer Regioselektivität von > 90%) an der zum Fluor benachbarten 4-Stellung angreift und dabei die Zwischenstufen **17a** bzw. **17b** erzeugt (Schema 10).^[30]



Schema 10. Wahlweise Positionsselektivität bei der Metallierung von O-Methoxymethyl-geschütztem 2-Chlor-3,4-difluorphenol und O-Triisopropylsilyl-geschütztem 3-Fluorphenyl (Werkzeug 2.2).

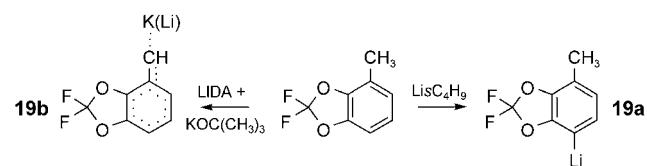
3-(Trifluormethyl)benzylalkohol bietet eine dreifache Auswahl an Regioselektivität, je nach Art des Metallierungsmittels.^[31] In Tetrahydrofuran erzeugte *tert*-Butyllithium die Zwischenstufe **18a**, LIC-KOR die Zwischenstufe **18b** und *sec*-Butyllithium in Gegenwart von PMDTA und Kalium-*tert*-butylalkoholat die Zwischenstufe **18c** (Schema 11). Daraus



Schema 11. Wahlweise positionsselektive Erzeugung von drei isomeren Organometallspezies ausgehend von der gleichen Vorstufe 3-(Trifluormethyl)phenol (Werkzeug 2.2).

gingen nach Abfangen mit Kohlendioxid und Ansäuern 5-Trifluormethyl-2-benzofuran-1(3H)-on, 7-Trifluormethyl-2-benzofuran-1(3H)-on bzw. 4-Hydroxymethyl-2-(trifluormethyl)benzosäure hervor.^[31] Die Ausbeuten waren zugestandenmaßen mager (12, 47 bzw. 25%), aber immerhin war jedes der isolierten Produkte frei von regiosomeren Beimengungen.^[31]

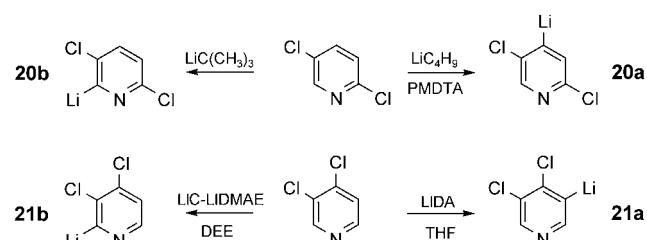
Bei anderen wahlweisen Positionsselektivitäten handelt es sich darum, aromatische und benzyliche Stellungen gegeneinander auszuspielen.^[26] Die schon bestehende eindrucksvolle Liste lässt sich nun um ein weiteres Beispiel bereichern. 2,2-Difluor-4-methyl-1,3-benzodioxol wurde von *sec*-Butyllithium ausschließlich an der 7-Stellung zur Zwischenstufe **19a** deprotoniert, während nach Einwirkung von LIDA in Gegenwart von Kalium-*tert*-butylalkoholat allein die Benzylmetall-Spezies **19b** erhalten wurde (Schema 12).^[32]



Schema 12. Wahlweise positionsselektive Deprotonierung von 2,2-Difluor-4-methyl-1,3-benzodioxol an entweder der benzylichen oder der arenischen 7-Stellung (Werkzeug 2.2).

2.2.2. Heterocyclen als Substrate

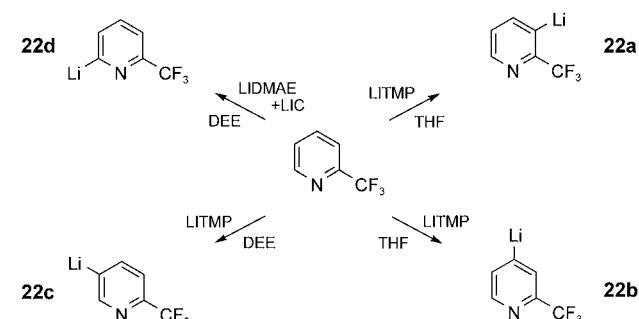
2,5-Dichlorpyridin reagierte mit PMDTA-aktiviertem Butyllithium an der 4-Stellung und mit *tert*-Butyllithium an der 6-Stellung unter Freisetzung der Zwischenstufen **20a** bzw. **20b**.^[33] Das 3,4-Isomer unterzog sich der Deprotonierung an der 5-Stellung (Zwischenstufe **21a**), wenn LIDA eingesetzt wurde, und an der 2-Stellung (Zwischenstufe **21b**), wenn LITMP eingesetzt wurde (Schema 13). Die Regioselektivität



Schema 13. Wahlweise Positionsselektivität bei der Metallierung von 2,5- und 3,4-Dichlorpyridin (Werkzeug 2.2).

der Umsetzung mit LITMP übertraf nie 90%,^[33] wurde jedoch vollständig, wenn stattdessen die Caubère-Base^[34] (Butyllithium in Gegenwart von Lithium-2-dimethylaminoethanol, LIC-LIDMAE) verwendet wurde.^[35]

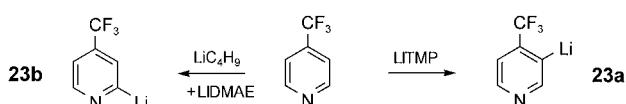
2-(Trifluormethyl)pyridin entfaltet reagensabhängige Selektivität an allen vier unbesetzten Stellungen (Schema 14).^[36] Bei Behandlung mit LITMP in Tetrahydrofuran während 6 h bei -75 °C beobachtete man nichts anderes als die Metallierung der 3-Stellung und entsprechend die Bildung der Zwischenstufe **22a**. Wurde jedoch bereits nach 15 min abgefangen, so erhielt man über die Zwischenstufen **22a** und **22b**



Schema 14. Wahlweise Positionsselektivität bei der Metallierung von 2-(Trifluormethyl)pyridin (Werkzeug 2.2).

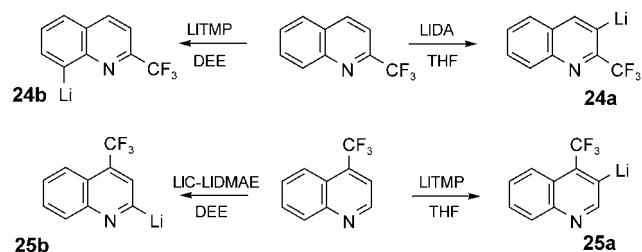
nebeneinander 3- und 4-substituierte Derivate im Verhältnis 2:3. Immer noch mit LITMP, aber in Diethylether als Lösungsmittel bei -75°C , wurde 2-(Trifluormethyl)pyridin diesmal hauptsächlich an der 5-Stellung metalliert (Zwischenstufe **22c**). Die Deprotonierung fand schließlich einzig an der 6-Stellung statt (Zwischenstufe **22d**), wenn die Caubère-Base in Diethylether bei -75°C eingesetzt wurde (Schema 14).^[36]

4-(Trifluormethyl)pyridin kennt nur zwei verschiedene Stellungen. Mit LITMP in Tetrahydrofuran ließ sich gezielt ein Proton aus der 3-Stellung ablösen (Zwischenstufe **23a**), hingegen mit der Caubère-Base ganz sauber aus der 2-Stellung (Zwischenstufe **23b**) (Schema 15).^[36]



Schema 15. Wahlweise Positionsselektivität bei der Metallierung von 4-(Trifluormethyl)pyridin (Werkzeug 2.2).

2-(Trifluormethyl)chinolin^[36] ging mit LIDA eine glatte Metallierung an der 3-Stellung unter Erzeugung der Zwischenstufe **24a** ein, während LITMP, erneut in Tetrahydrofuran bei -75°C angewendet, nebeneinander die 3- und 4-Stellungen im Verhältnis 3:2 deprotonierte. Das gleiche Reagens LITMP griff jedoch in Diethylether (bei -75°C) einzig die 8-Stellung an (unter Bildung der Zwischenstufe **24b**). 4-(Trifluormethyl)chinolin^[36] reagierte mit LITMP in Tetrahydrofuran an der 3-Stellung und mit der Caubère-Base an der 2-Stellung und lieferte so die Zwischenstufen **25a** bzw. **25b** (Schema 16).



Schema 16. Wahlweise Positionsselektivität bei der Metallierung von 2- und 4-(Trifluormethyl)chinolin (Werkzeug 2.2).

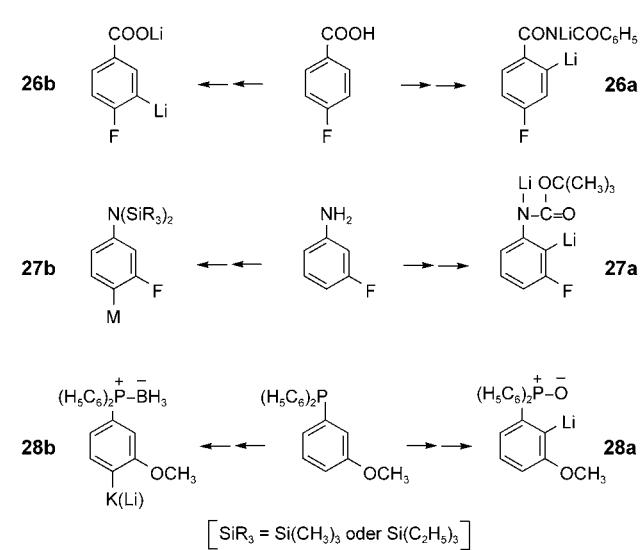
2.3. Ein Aufgebot von Schutzgruppen

Es gilt zu unterscheiden, ob die Schutzgruppe unmittelbar am (hetero)aromatischen Ring angebracht ist oder an der Peripherie. Im zweiten Fall ist sie meist an ein Heteroatom wie Sauerstoff, Schwefel, Stickstoff oder Phosphor gebunden.

2.3.1. Das An- und Abschalten funktioneller Gruppen

O-Lithiierte Carboxy-Gruppen können zwar Nachbarstellungen für die Metallierung aktivieren,^[37–39] der Einfluss ist aber relativ schwach, es sei denn, er wird durch einen

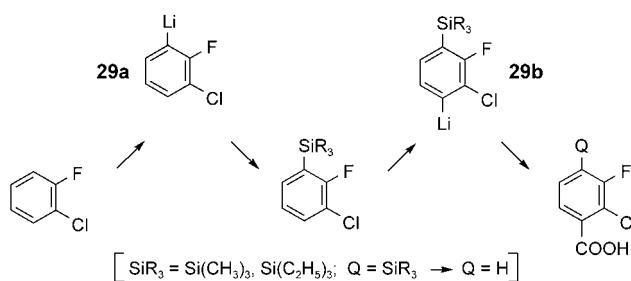
zusätzlichen elektronegativen Substituenten in 3-Stellung verstärkt. Dies ermöglicht Regioflexibilität, da die meisten anderen Heterosubstituenten eine konkurrierende Lithio-oxycarbonyl-Gruppe durch ihre überlegene *ortho*-dirigierende Kraft ausstechen. Das Lithiumcarboxylat der 4-Fluorbenzoësäure wird von *sec*- oder *tert*-Butyllithium gleichzeitig an der 2- und 3-Stellung angegriffen, während überschüssiges LITMP ausschließlich die 3-Stellung deprotoniert (bis zu 86 % Absangprodukt, das aus dem Lithiumbenzoat **26b** hervorgegangen ist).^[38,40] Im Unterschied dazu üben Carbonyl-Gruppen einen sehr starken aktivierenden Effekt auf ihre Umgebung aus, sobald sie in eine *N*-Allyl-, *N*-Aryl- oder *N,N*-Dialkylcarbamoyl-Einheit einbezogen sind. So wird etwa 4-Fluorbenzanilid glatt an der 2-Stellung deprotoniert (Zwischenstufe **26a**).^[41] Eine Amino-Gruppe kann inaktiviert werden, indem man die *N*-gebundenen Wasserstoff-Atome durch Trialkylsilyl-Gruppen ersetzt, oder umgekehrt aktiviert durch Anbringen eines Acyl-Substituenten wie *tert*-Butoxycarbonyl (Boc).^[42] Auf diese Weise gelingt es, ganz nach Belieben die 2- oder 4-Stellung des 3-Fluoranilins zu metallieren (Spezies **27a** oder **27b**). Schließlich lässt sich die Reaktionsbereitschaft von Triarylphosphanen gegen metallorganische Basen durch Oxidation des Phosphors steigern oder durch Komplexierung des Phosphorzentrums mit Boran beseitigen. 3-Anisyldiphenylphosphinoxid ließ sich mit LIDA z. B. leicht an der 2-Stellung deprotonieren (Zwischenstufe **28a**),^[43] wogegen das entsprechende Phosphan-Boran-Addukt lediglich an der vom Phosphor entfernten 4-Stellung reagiert (Zwischenstufe **28b**),^[43] und auch dort nur träge, selbst wenn das superbasische LIC-KOR-Gemisch eingesetzt wurde. Das Phosphonioboraton verfügt zwar wie das Phosphinoxid über eine zwitterionische Struktur, nicht aber über freie Elektronenpaare, weshalb es zur Koordination metallorganischer Reagentien nicht befähigt ist (Schema 17).



Schema 17. Gezielte Einführung eines Metalls in die 2- oder 3-Stellung der *para*-Fluorbenzoësäure, in die 2- oder 4-Stellung von *meta*-Fluoranilin sowie in die 2- oder 4-Stellung von *meta*-Anisyldiphenylphosphan in Abhängigkeit vom gewählten Schutz der funktionellen Gruppe (Werkzeug 2.3).

2.3.2. Sterisches Abschirmen

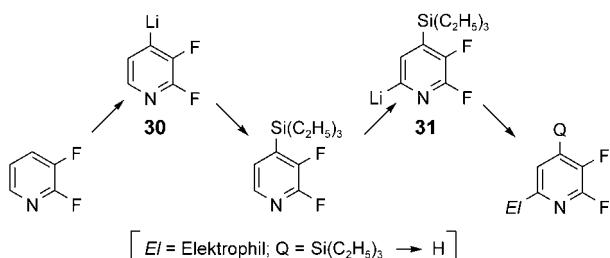
1-Chlor-2-fluorbenzol geht eine selektive Metallierung an der Stellung neben dem Fluor-Substituenten ein (Zwischenstufe **29a**).^[44] Um die umgekehrte Regioselektivität zu erreichen – entsprechend einem erzwungenen Umlenken gemäß $\sigma \rightarrow \sigma'$ –, braucht man nur die zum Fluor benachbarte Position durch einen Trialkylsilyl-Substituenten zu sperren, erneut zu lithieren (um die Zwischenstufe **29b** zu erzeugen), mit dem Elektrophil umzusetzen und am Ende die Schutzgruppe zu entfernen (Schema 18).^[49] Der letzte Schritt kann als Proto-



Schema 18. Inaktivierung der reaktiveren, zum Fluor benachbarten Stellung in 1-Chlor-2-fluorbenzol durch Einführung einer Trialkylsilyl-Schutzgruppe (Werkzeug 2.3).

desilylierung (mit Säuren, Basen oder Fluorid-Ionen in Gegenwart von Protonquellen), als Halogendesilylierung (mit molekularem Brom oder Iod) oder sogar als Nitrodesilylierung ausgeführt werden.

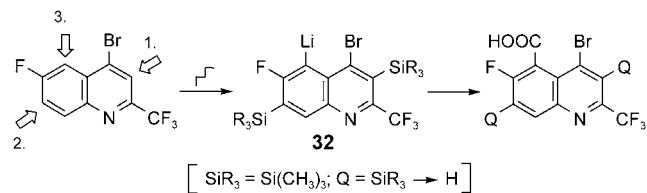
Die Einführung einer Trialkylsilyl-Gruppe in die 4-Stellung eines Pyridinrings schirmt die benachbarten 3- und 5-Stellungen ab. Das Reagens kann deshalb nur die eigentlich am wenigsten aciden Stellungen rechts und links von Stickstoff-Atom angreifen. Auf diese Weise wurden 6-substituierte Derivate des 2,3-Difluorpyridins über die Zwischenstufen **30** und **31** hergestellt (Schema 19).



Schema 19. Verhindern der Deprotonierung von 2,3-Difluorpyridin an der 4- und 5-Stellung durch eine sperrige 4-Triethylsilyl-Gruppe (Werkzeug 2.3).

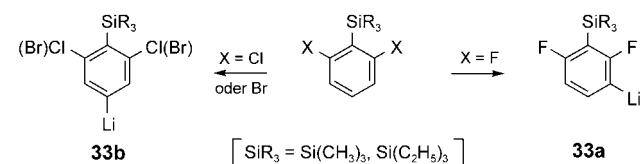
Mehrfache Silylierung ermöglicht es, nacheinander die reaktivsten Zentren in einem strukturell komplexen Substrat abzuschalten und sogar auf den nächsten Ring eines anellierten Systems überzugreifen. Nach einer ersten und zweiten LIDA-vermittelten Metallierung konnten zwei Trimethylsilyl-Gruppen nacheinander in die 3- und 7-Stellung

des 4-Brom-6-fluor-2-(trifluormethyl)chinolins eingeführt werden, ehe die dritte Lithiierung an der 5-Stellung stattfand (Schema 20). Carboxylierung der Zwischenstufe **32** und nachfolgendes Entschützen ergaben das Endprodukt 4-Brom-6-fluor-2-(trifluormethyl)chinolin-5-carbonsäure (Q = H).^[5]



Schema 20. Blockieren der Deprotonierung von 4-Brom-6-fluor-2-(trifluormethyl)chinolin an der 3-, 7- und 8-Stellung mit zwei 3,7-Triethylsilyl-Gruppen (Werkzeug 2.3).

Mögliche Störungen können von der Sperrigkeit der Trialkylsilyl-Gruppen herrühren und mögen das gewöhnliche Substrat-Verhalten verzerren. Alkylolithium-Verbindungen und Lithiumdialkylamide entziehen 1,3-Difluor-2-(triaalkylsilyl)benzol-Derivaten ein Proton ausschließlich aus der zum Halogen benachbarten 4-Stellung (unter Erzeugung der Zwischenstufen **33a**), während die entsprechenden 1,3-Dichlor-2-(triaalkylsilyl)benzol-Derivate mit Alkylolithium oder Lithiumdialkylamiden und die 1,3-Dibrom-2-(triaalkylsilyl)benzol-Derivate mit LIDA oder LITMP bevorzugt oder ausschließlich an der zum Halogen entfernten 5-Stellung reagieren und so die Zwischenstufen **33b** freisetzen (Schema 21).^[45,46] Es ist noch unklar, wie dieser untypische Widerlager-Effekt^[48–50] im Einzelnen zustande kommt.

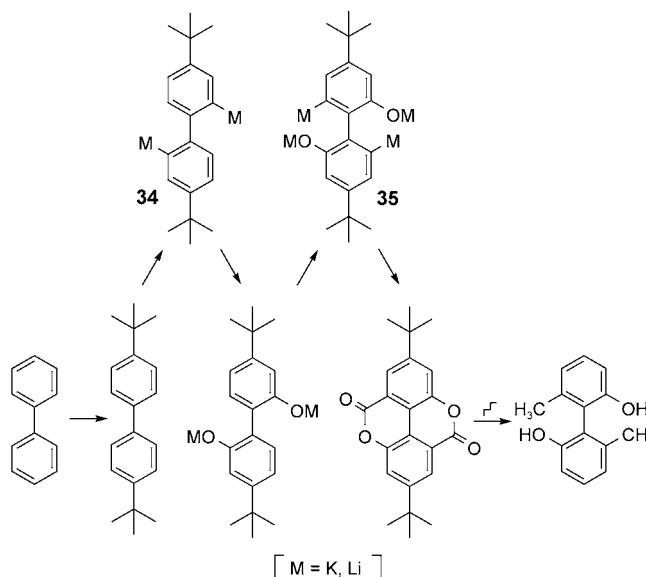


Schema 21. Deprotonierung von (2,6-Dihalogenphenyl)triaalkylsilanen: Ausweichen von der 4- zur 5-Stellung bei Chlor oder Brom als Halogen.

Trimethylsilyl-Gruppen sind schon früher gelegentlich genutzt worden, um ansonsten acide Positionen zu inaktivieren. Da sie jedoch selbst zur Deprotonierung neigen,^[51,52] scheint es oft ratsam, sie durch Triethylsilyl-Gruppen^[46,47,53] oder gelegentlich sogar Triisopropylsilyl-Gruppen^[17] zu ersetzen.

Jeder raumerfüllende Substituent, insbesondere *tert*-Alkyl-Gruppen, kann die gleiche Aufgabe wahrnehmen. 1,3-Di(*tert*-butyl)benzol wurde von der LIC-KOR-Superbase ausschließlich an der 5-Stellung metalliert.^[54] Zwei *tert*-Butyl-Gruppen ließen sich glatt in die 4,4'-Stellungen von Biphenyl einführen.^[55] Anschließende Behandlung mit zwei Äquivalenten LIC-KOR gefolgt von Fluordimethoxyboran und Wasserstoffperoxid ergab über die Zwischenstufe **34** das 4,4'-Di(*tert*-butyl)biphenyldiyl-2,2'-diol (OM = OH).^[56] Eine

zweite Doppelmetallierung zur Zwischenstufe **35** und die nachfolgende Abspaltung mit Kohlendioxid ergaben ein Bislacton, dessen Carbonyl-Gruppen zu Methyl-Gruppen reduziert werden konnten. Abschließend wurde durch Abspaltung der *tert*-Butyl-Schutzgruppen mit Aluminiumtrichlorid als Katalysator das Endprodukt 6,6'-Dimethylbiphenyl-2,2'-diol erhalten (Schema 22).^[56]



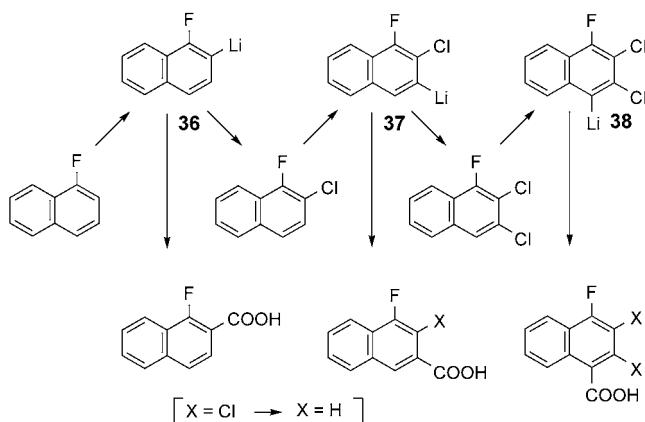
Schema 22. Verhinderung des Basenangriffs an den 3,3',5,5'-Stellungen von Biphenyl durch zwei 4,4'-*tert*-Butyl-Gruppen (Werkzeug 2.3).

2.3.3. Blockieren der reaktivsten Stellungen und gleichzeitige Aktivierung der Nachbarstellungen

Trialkylsilyl-Gruppen, die im Anschluss an eine Metallierung in aromatische oder heteroaromatische Substrate eingeführt werden, löschen die Reaktionsmöglichkeiten an der bis dahin reaktivsten Stellung aus und schirmen gleichzeitig auch die unmittelbare Umgebung sterisch gegen weitere Angriffe ab. Daher erweisen sich in *ortho*-Stellung geschützte Substrate wie 1-Fluor-2-(triethylsilyl)naphthalin^[57] als völlig inert gegen metallorganische Reagentien, Superbasen eingeschlossen. Im Unterschied dazu ließ sich 2-Chlor-1-fluornaphthalin, das über die Zwischenstufe **36** hergestellt worden war, ohne weiteres an der 3-Stellung, jetzt durch das benachbarte Halogen aktiviert, metallieren (Zwischenstufe **37**; Schema 23).

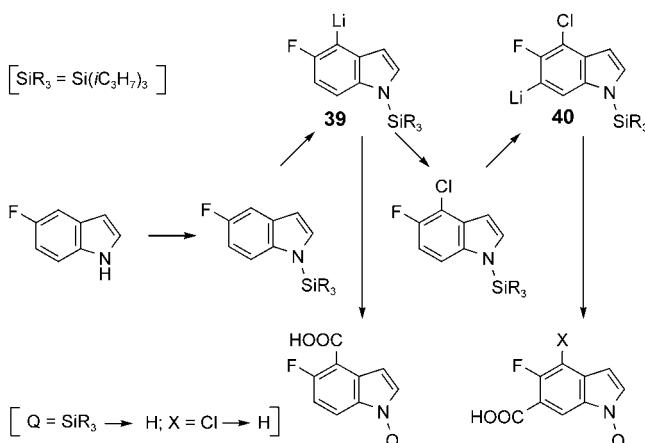
Wurde dort ein zusätzlicher Chlor-Substituent untergebracht, so konnte das entstandene 2,3-Dichlor-1-fluornaphthalin (98 %) nach erneuter Deprotonierung (Zwischenstufe **38**) wieder funktionalisiert werden, dieses Mal an der 4-Stellung. Die Chlor-Substituenten ließen sich selektiv durch katalytische Hydrierung oder durch Reduktion mit Zink entfernen,^[58] wobei die 4-Fluornaphthalin-1-carbonsäure erhalten wurde (87 %).^[57]

Die Einsatzmöglichkeiten des Chlor-Atoms als gleichzeitig schützendem und aktivierendem Substituenten in der metallorganischen Synthese sind unüberschaubar. Aus Platz-



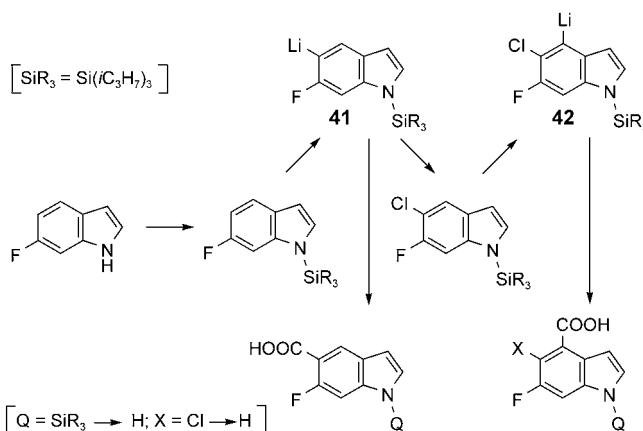
Schema 23. Umlenken des Basenangriffs von der 2- zur 3- und 4-Stellung des 1-Fluornaphthalins durch schützende Chlor-Substituenten (Werkzeug 2.3).

gründen müssen wir uns auf zwei weitere Beispiele beschränken. Das am Stickstoffatom durch Triisopropylsilyl geschützte 5-Fluorindol konnte glatt an der 4-Stellung oder, nach dortiger Chlorierung, an der 6-Stellung (Zwischenstufen **39** bzw. **40**) metalliert werden, ehe mit Kohlendioxid abgefangen und die Schutzgruppe beseitigt wurde (Schema 24).^[59] Auf die gleiche Weise ließ sich das 6-Fluorindol über die Zwischenstufen **41** und **42** zu der 6-Fluor-5-indolcarbonsäure und der 6-Fluor-4-carbonsäure derivatisieren (Schema 25).^[59]



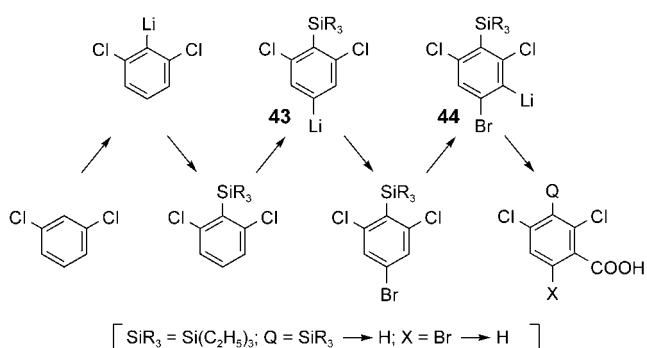
Schema 24. Umlenken des Basenangriffs von der 4- zur 6-Stellung im 5-Fluorindol durch einen Chlor-Substituenten in 5-Stellung (Werkzeug 2.3).

Im Vergleich zum Chlor hat Brom als Schutzgruppe einen enger gezogenen Anwendungsbereich. Es kann nichtsdestoweniger sehr wertvoll sein wenn Chlor nicht infrage kommt, weil dieses dauerhaft Bestandteil der Zielverbindung ist. Eine solche Ausgangslage war gegeben, als 1,3-Dichlorbenzol in 2,4-Dichlorbenzoësäure überführt werden sollte.^[46] Nach dem Schützen der acidiesten 2-Stellung durch eine Silyl-Gruppe fand die nächste Metallierung an der entfernteren 5-Stellung statt. Abspaltung der so entstandenen Zwischenstufe **43** mit 1,2-Dibromethan lieferte ein neues Substrat, dem bei Be-



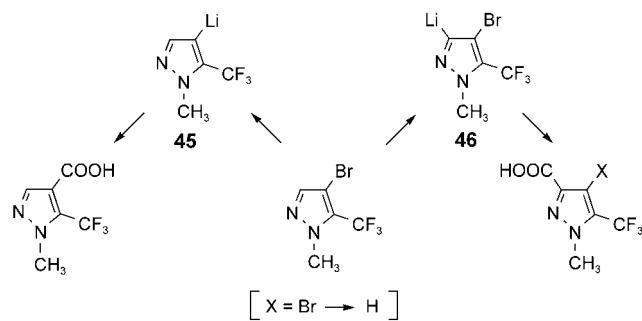
Schema 25. Umlenken des Basenangriffs von der 5- zur 4-Stellung im 6-Fluorindol durch einen Chlor-Substituenten in 5-Stellung (Werkzeug 2.3).

handlung mit LIDA keine andere Wahl als die Deprotonierung an der 4-Stellung blieb. Carboxylierung der so erzeugten Zwischenstufe **44** und Entfernen der Brom- und Triethylsilyl-Substituenten führten zum gewünschten Produkt (Schema 26).



Schema 26. Schützen der 4-Stellung in (2,6-Dichlorphenyl)triethylsilan und Aktivierung der 3-Stellung durch Einführung eines 4-Brom-Substituenten (Werkzeug 2.3).

Brom bietet den zusätzlichen Vorteil, dass es in elektronenreiche aromatische und heteroaromatische Ringe unter milden Bedingungen direkt eingeführt werden kann. So ergab die durch Eisensalz katalysierte Bromierung von 1-Methyl-5-(trifluormethyl)pyrazol das 4-Brom-Derivat in annehmbarer Ausbeute (67%). Die Organolithium-Spezies **45**, durch Halogen-Metall-Permutation mit *tert*-Butyllithium erzeugt, konnte in Form der Carbonsäure (88%) abgefangen werden.^[60] Die Deprotonierung des gleichen 4-Brom-Derivats mit LIDA gefolgt von der Carboxylierung der Zwischenstufe **46** und abschließende Reduktion lieferten die 1-Methyl-5-(trifluormethyl)pyrazol-3-carbonsäure in 65% Mehrstufenausbeute (Schema 27).^[60] Wurde die nichtbromierte Ausgangsverbindung 1-Methyl-5-(trifluormethyl)pyrazol nacheinander mit LIDA und Kohlendioxid behandelt, so erhielt man ein Gemisch der 4- und 3-Carbonsäuren in dürftigen Ausbeuten (25–33% bzw. 2–6%).^[60]



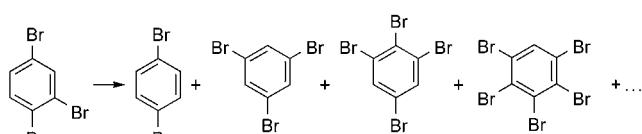
Schema 27. Schützen der 4-Stellung im 1-Methyl-5-(trifluormethyl)pyrazol und Aktivierung der 3-Stellung durch einen 4-Brom-Substituenten (Werkzeug 2.3).

3. Regioflexibilität bei Halogen-Metall-Permutationen

Der permutierende Brom-Lithium- und Iod-Lithium-Austausch, nahezu zeitgleich von Wittig^[61] Gilman^[62] und deren Mitarbeitern entdeckt, wurde lange als eine ausgereifte Methode ohne Reiz und Überraschung angesehen. In jüngster Zeit zeichnete sich jedoch ein Wiederaufblühen ab, und dank neuer Erkenntnisse und Techniken hat die Halogen-Metall-Permutation ihre frühere Rolle als eines der wichtigsten und vielseitigsten Verfahren in der organischen Synthese zurückerobern. Aus methodischer Sicht eröffnen neue Austauschreagentien wie das käufliche Isopropylmagnesiumchlorid oder das Lithiumtributylmagnesat^[63,64] neue Betätigungsfelder. Zugleich wurden die Anwendungsmöglichkeiten erweitert, indem neue Herstellungsweisen für schwer zugängliche Halogenarene als Ausgangsmaterialien ausgearbeitet wurden. Außerdem wurden Verfahren zur gezielten Umsetzung eines Halogensubstituenten in einem zwei- oder dreifach halogenierten Substrat entwickelt.

3.1. Durch Deprotonierung ausgelöste Wanderung schwerer Halogene

Werden Polybromarene wie 1,2,4-Tribrombenzol der Einwirkung starker Basen ausgesetzt, etwa Natriumamid in flüssigem Ammoniak, so entsteht eine Vielfalt an Isomerisierungs- und Dismutierungsprodukten (Schema 28).^[65,66]



Schema 28. „Herumhüpfen“ von Halogenen bei der Behandlung von 1,2,4-Tribrombenzol mit Natriumamid.

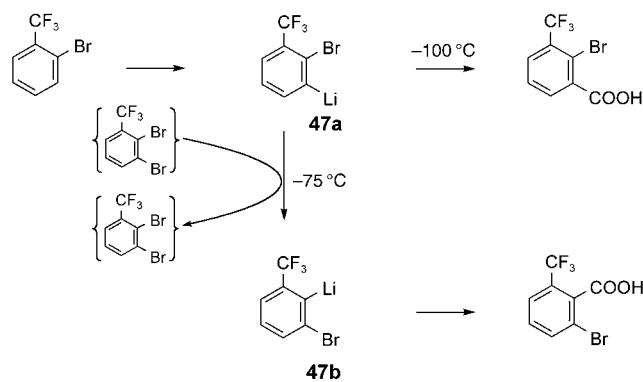
Bunnell^[67] prägte den euphemistischen Begriff „Halogen-Tanz“ für dieses Durcheinander, obwohl „Halogen-Wirrwarr“ eine treffendere Bezeichnung sein dürfte.

Der auf den ersten Blick verheerende Ausgang solcher Experimente übermittelte dennoch die Botschaft, dass auf

diese Weise leicht verfügbare Halogenverbindungen zu weniger gut zugänglichen Isomeren können, sofern man nur Mittel und Wege findet, solche Reaktionen selektiv ablaufen zu lassen. Um dies zu erreichen, müssen mehrere Voraussetzungen erfüllt sein. Die Base muss in stöchiometrischen Mengen eingesetzt werden, und sie muss hinreichend stark sein, um das Substrat irreversibel zu deprotonieren. Außerdem muss es einen Basizitätsgradienten geben, der die Überführung der ursprünglich erzeugten Zwischenstufe in ein Isomer energetisch begünstigt. Andererseits braucht man sich nicht darum zu kümmern, wie die Isomerisierung im Einzelnen zustande kommt. Zufällig entstandene Polyhalogenarene, die stets in Spuren vorhanden sind, können als katalytische „Drehscheiben“ eingreifen und eine permanent ablaufende Halogen-Metall-Permutation in Gang setzen.

3.1.1. Halogenwanderung bei Arenen

Das erste synthetisch nützliche Beispiel dieser Art gewinnt auch heute noch den Schönheitswettbewerb. Beim Einwirken von LITMP auf 2-Brombenzotrifluorid in Tetrahydrofuran bei -100°C wurde ein Proton aus der zum Brom benachbarten Stellung abgelöst. Das so entstandene 2-Brom-3-(trifluormethyl)phenyllithium (**47a**) konnte mit einem Elektrophil abgefangen werden.^[68] Bei -75°C isomerisierte es jedoch vollständig zu 2-Brom-6-(trifluormethyl)phenyllithium (**47b**), wobei 2,3-Dibrombenzotrifluorid die Umwandlung katalysierte (Schema 29).^[68]

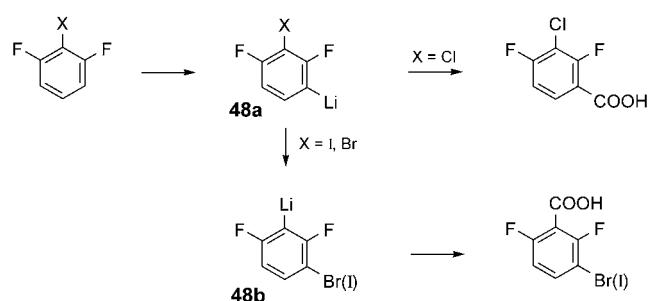


Schema 29. Basizitätsmindernde Wanderung eines schweren Halogenatoms zur Umwandlung von 2-Brom-3-(trifluormethyl)phenyllithium in das 2,6-Isomer (Werkzeug 3.1).

Diese „Stop-and-Go“-Isomerisierung („Stop“ bei -100°C , „Go“ bei -75°C) lässt sich nur durchführen, wenn die erste Lithiierung rasch beendet ist und die spätere Halogen-Metall-Permutation nur schwach exotherm verläuft oder, anders ausgedrückt, wenn die Triebkraft für den Platzwechsel von Brom und Lithium-Atomen nur mäßig groß ist. Sind diese Randbedingungen nicht erfüllt, kann die erste Zwischenstufe überhaupt nicht oder nur zusammen mit seinem Isomerisierungsprodukt abgefangen werden.

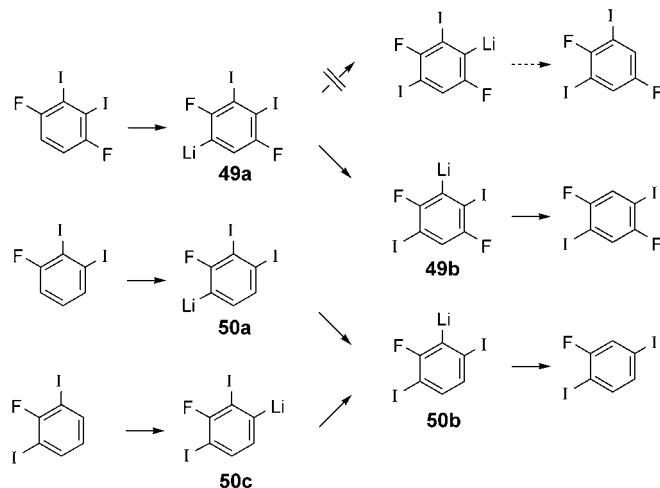
Die von einem Basizitätsgradienten angetriebene Halogenwanderung, die durch die Deprotonierung einer zum

Halogen benachbarten Stellung ausgelöst wird, bedarf einer Halogen-Metall-Permutation als abschließendem Schlüsselschritt. Dieserhalb ist sie auf Brom- und Iodarene beschränkt, da Chlor-Atome unter den gegebenen Umständen nicht zu einem Platztausch befähigt sind. Während 1,3-Difluor-2-iodbenzol und 2-Brom-1,3-difluorbenzol sowohl die Deprotonierung (zur Zwischenstufe **48a**) wie auch die Isomerisierung (zur Zwischenstufe **48b**) bereits bei -125°C erfahren, bleibt das *ortho*-lithiierte 2-Chlor-1,3-difluorbenzol noch bis hinauf zu -50°C intakt (bei welcher Temperatur dann die Abspaltung von Lithiumfluorid einsetzt) (Schema 30).^[69]



Schema 30. Basizitätsmindernde Isomerisierung von 3-Brom-2,4-difluorphenyllithium und 2,4-Difluor-3-iodphenyllithium durch Wanderung eines schweren Halogenatoms (Werkzeug 3.1).

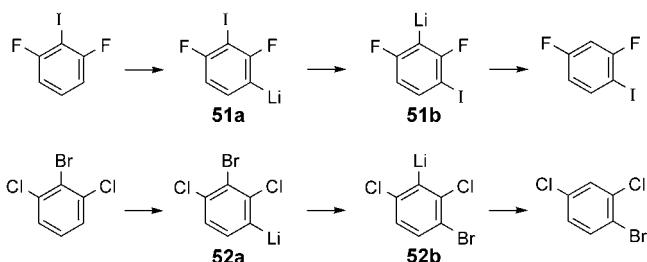
Iod wandert besonders leicht. Typische Beispiele sind die regioselektive Umwandlung von 1,4-Difluor-2,3-diodbenzol in das 1,4-Difluor-2,5-diodbenzol (über die Zwischenstufen **49a** und **49b**) sowie die produktkonvergenten Isomerisierungen von 1-Fluor-2,3-diodbenzol und 2-Fluor-1,3-diodbenzol (über die Zwischenstufen **50a**, **50b** und **50c**) (Schema 31).



Schema 31. Weitere Beispiele von Halogenaryllithium-Isomerisierungen (mit Zwischenstufen **49a**, **50a** und **50c**) durch Iod-Wanderung, einem Basizitätsgefälle folgend (Werkzeuge 3.1).

Das zuletzt genannte Substrat erfordert die Verwendung von LITMP, wohingegen alle Reaktionen, die durch Deprotonierung einer zum Fluor benachbarten Stellung ausgelöst werden, mit LIDA durchgeführt werden können.^[69]

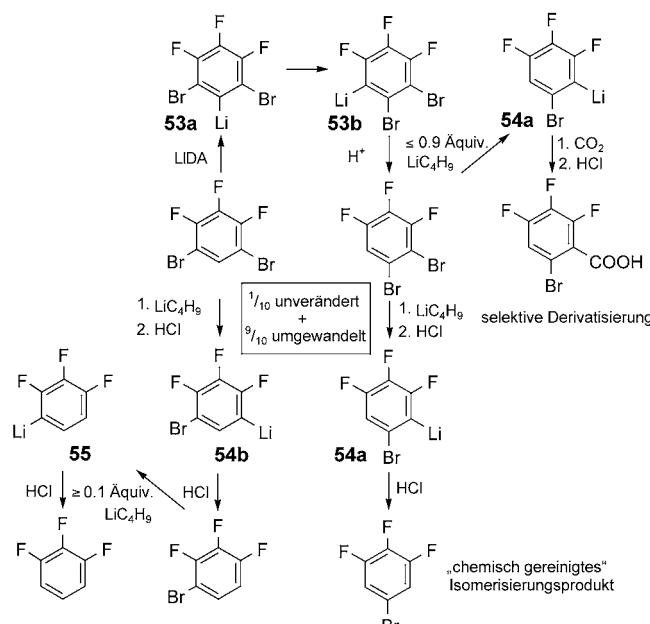
Die Isomerisierung verläuft häufig nicht bis zum Ende, es sei denn, ein Überschuss an Base wird zugegeben. Oftmals erhält man das Wanderungsprodukt daher nur als Hauptkomponente, die mit 10–20 % Ausgangsmaterial verunreinigt ist. Manchmal lassen sich die beiden Verbindungen sauber durch Säulenchromatographie trennen. Im Allgemeinen ist es jedoch einfacher, das noch vorhandene Ausgangsmaterial durch Zugabe der stöchiometrisch erforderlichen Menge an Butyllithium zu zerstören. Auf diese Weise gelangt man zu reinem 2,4-Difluor-1-iodbenzol^[69] und 2-Brom-1,3-dichlorbenzol^[9] nach Isomerisierung über die Zwischenstufen **51a** und **51b** bzw. **52a** und **52b** gefolgt von „kinetischem Reinemachen“ (Schema 32).



Schema 32. Noch mehr Beispiele von Halogenwanderungen entlang eines Basizitätsgefälles, dieses Mal ein „kinetisches Reinemachen“ erfordern (Werkzeug 3.1).

Der Schritt der „chemischen Reinigung“ kann auf zwei verschiedenen Ebenen eingeplant werden, falls das der Halogenwanderung ausgesetzte Substrat zwei schwere Halogenatome enthält, wovon eines im Verlauf der Reaktion geopfert werden soll. Um die bestehenden Möglichkeiten zu verdeutlichen, wollen wir einmal annehmen, die LIDA-vermittelte Umwandlung von 1,5-Dibrom-2,3,4-trifluorbenzol über die Zwischenstufen **53a** und **53b** zum 1,2-Dibrom-3,4,5-trifluorbenzol verliere an Schwung, sobald ein 1:9-Produktgemisch erreicht ist. Nach der Neutralisierung der Zwischenstufen **53** mit Säure enthält die Hauptkomponente ein Brom-Atom das von zwei Halogenen flankiert ist. Mit einer richtig dosierten Menge an Butyllithium (0.8–0.9 Äquiv.) kann diese selektiv (über die Zwischenstufe **54a**) einer Halogen-Metall-Permutation unterzogen und, nach Funktionalisierung, leicht abgetrennt werden (Schema 33).^[70] Stattdessen kann man auch das gesamte 1:9-Isomerengemisch über die Organolithium-Zwischenstufen **54b** und **54a** zu den Monobrom-Verbindungen im Verhältnis 1:9 reduzieren, dann den verunreinigenden Anteil an 1-Brom-2,3,4-trifluorbenzol (dessen schweres Halogenatom durch den benachbarten Fluor-Substituenten besonders aktiviert ist) durch Behandeln mit der nötigen Menge Butyllithium (0.1–0.2 Äquiv.) gezielt umsetzen und nach der Neutralisierung das Trifluorbenzol abdampfen (Schema 33).^[70]

Die geschilderten Grundsätze sind allgemein anwendbar, was zahlreiche Beispiele von durch Deprotonierung ausgelösten Halogenwanderungen belegen. Zu den eingesetzten Ausgangsverbindungen gehören unter anderem 1,5-Dibrom-2,4-difluor-3-(triethylsilyl)benzol,^[45] 1,5-Dibrom-2,3,4-tri-



Schema 33. Zwei komplementäre Möglichkeiten, um unvollständig isomerisierte Halogenarene (als Beispiel ein 1:9-Gemisch von 1,5-Dibrom-2,3,4-trifluorbenzol und 1,2-Dibrom-3,4,5-trifluorbenzol) einer kinetischen Reinigung zuzuführen (Werkzeug 3.1).

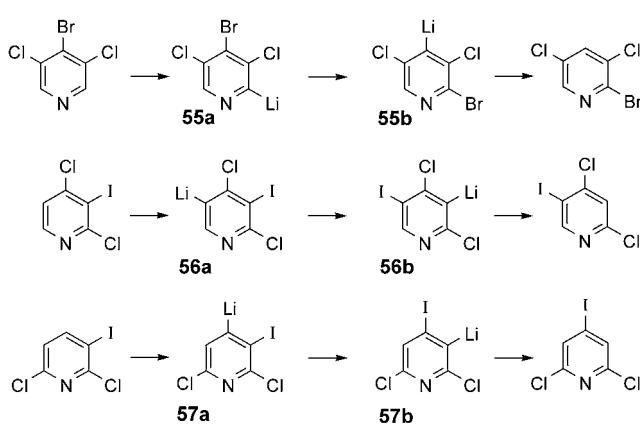
chlorbenzol,^[9] 1,5-Dibrom-2,4-dichlor-3-fluorbenzol,^[7] 1-Brom-2,3,4-trifluor-5-iodbenzol^[70] und 1-Brom-2,4-difluor-5-iod-3-(triethylsilyl)benzol.^[45]

3.1.2. Halogenwanderungen bei Heteroarenen

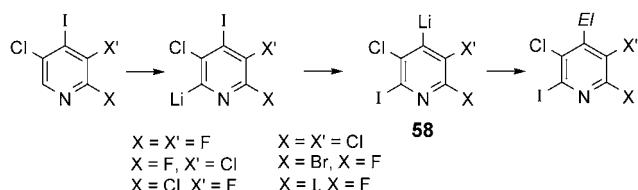
Da fünf- und sechsgliedrige Heteroarene acider sind als Benzol, reichen mäßig starke Basen wie Lithiumamid in flüssigem Ammoniak aus, um sie rasch zu deprotonieren. Wenn ein Brom- oder Iod-Atom vorhanden und an der richtigen Stelle angebracht ist, kommt es zu Wanderungen der schweren Halogene. Solche Vorgänge wurden mehr oder minder ausführlich untersucht von den Arbeitskreisen um Gronowitz (Thiophene),^[71,72] van der Plas (Isothiazole,^[73] Pyrazole,^[74] Thiophene^[75]), Reinecke (Thiophene),^[76,77] Shibuya (Thiophene),^[78] Taylor (Thiophene),^[79] Fröhlich (Furane,^[80,81] Thiophene^[82,83]) und Quéguiner (Pyridine,^[84,85] Chinoline^[86]).

Eine gründliche Untersuchung von Polyhalogenpyridinen förderte ein unerwartet großes Potenzial der Methode für die Synthese zu Tage. So konnten etwa 4-Brom-3,5-dichlorpyridin, 2,4-Dichlor-3-iodpyridin und 2,6-Dichlor-3-iodpyridin durch LIDA-vermittelte Halogenwanderung über die Zwischenstufen **56a/b**, **56a/b** und **57a/b** zum 2-Brom-3,5-dichlorpyridin, 2,4-Dichlor-5-iodpyridin und 2,6-Dichlor-4-iodpyridin isomerisiert werden (Schema 34).^[33] Alle Endprodukte ließen sich durch Chromatographie oder Kristallisation reinigen.

Ähnlich, aber mit LITMP als Base, wurde eine Iod-Wanderung ausgehend von 5-Chlor-2,3-dihalogenpyridinen als Substraten erzielt. Die isomeren Organolithium-Spezies **58** wurden entweder mit Wasser (*El*=H) oder Trockeneis (*El*=COOH) abgefangen (Schema 35).^[87,88]

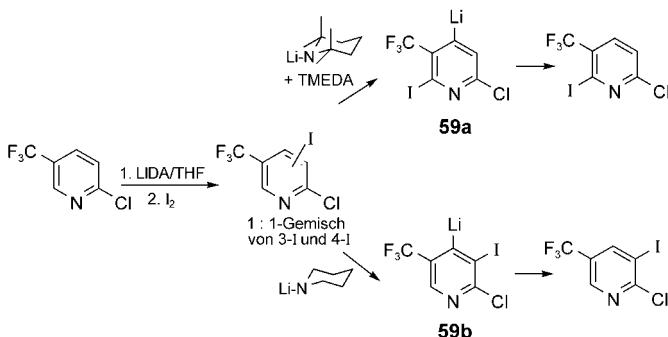


Schema 34. Basitätsmindernde Isomerisierung von lithiierten Halogenpyridinen durch Brom- und Iod-Wanderung (Werkzeug 3.1).



Schema 35. Weitere Beispiele von Halogenpyridin-Isomerisierungen durch Iod-Wanderung, stets ausgelöst durch Deprotonierung (Werkzeug 3.1).

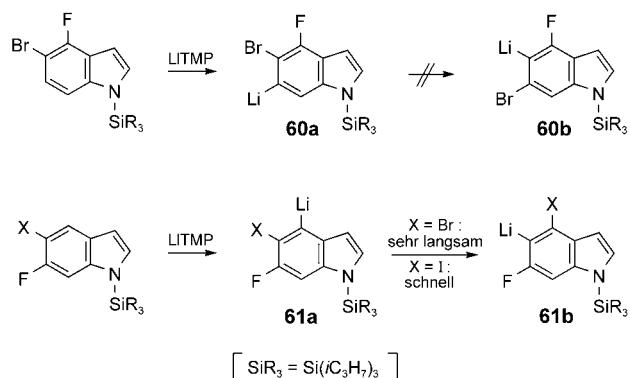
Eine verblüffende, wahlweise Positionsselektivität tritt auf, wenn man ein 1:1-Gemisch von 2-Chlor-3-iod- und 2-Chlor-4-iod-5-(trifluormethyl)pyridin (leicht zugänglich aus käuflichem 2-Chlor-5-(trifluormethyl)pyridin durch aufeinanderfolgende Umsetzung mit LIDA in Tetrahydrofuran während 2 h bei -75°C und Iod) mit unterschiedlichen Lithiumdialkylamiden behandelt. Bei Einwirkung des sperrigen LITMP-TMEDA-Adduktes (in Tetrahydrofuran während 2 h bei -75°C) wurden, über die Zwischenstufe **59a**, 62 % 6-Chlor-2-iod-3-(trifluormethyl)pyridin erhalten (Schema 36).^[89] Dieses ließ sich von den Dismutationsprodukten 2-Chlor-5-(trifluormethyl)pyridin (10 %) und 6-Chlor-2,4-diod-3-(trifluormethyl)pyridin (8 %) durch Destillation abtrennen. Umgekehrt wurde (über die Zwischenstufe **59b**) praktisch



Schema 36. Regiodivergierende Isomerisierung von 2-Chlor-4-iod-5-(trifluormethyl)pyridin durch Iod-Wanderung zur 3- oder 6-Stellung, je nach Wahl der Base (Werkzeug 3.1).

isomerenreines 2-Chlor-3-iod-5-(trifluormethyl)pyridin isoliert (obwohl in geringer Ausbeute von 33 %), nachdem man das Gemisch von 3- und 4-Iod-Regiosomeren während 24 h in Tetrahydrofuran bei -75°C mit Lithiumpiperidid behandelt hatte (Schema 36).^[89]

Einer anderen Überraschung begegnete man bei den Indolen. 5-Brom-4-fluor-1-(trisopropylsilyl)indol konnte mit LIDA oder LITMP glatt an der 6-Stellung deprotoniert werden, allerdings zeigte die lithiierte Zwischenstufe **60a** (durch Carboxylierung nachgewiesen) keinerlei Neigung, zur stabileren Spezies **60b** zu isomerisieren (Schema 37).^[37]



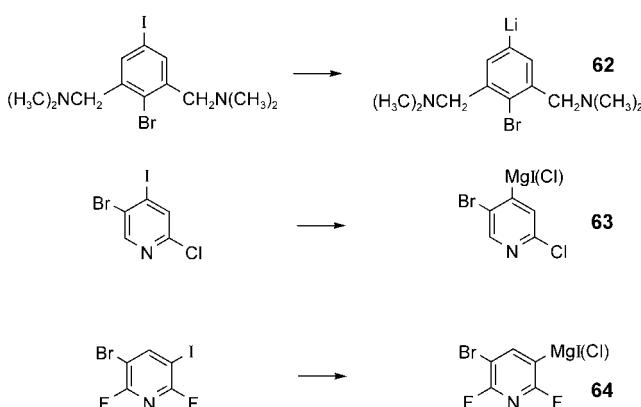
Schema 37. Rasche Isomerisierung von N-geschütztem und in 6-Stellung lithiertem 6-Fluor-5-iodindol; das 5-Brom-Derivat isomerisiert hingegen nicht (Werkzeug 3.1).

Ebensowenig gelang die Halogenwanderung mit dem in 4-Stellung lithiierten 5-Brom-6-fluor-1-(trisopropylsilyl)indol (**61a**, X=Br).^[59] Die 5-Iod-Verbindung reagierte hingegen rasch mit PMDTA-aktivierten LITMP zur entsprechenden Zwischenstufe (**61a**, X=I), die unverzüglich und quantitativ zur Spezies **61b** isomerisierte (Schema 37).^[59]

3.2. Reaktivitätsunterschiede zwischen Halogensubstituenten

Gleichgültig ob es sich um die reduktive Insertion von Metallen in Halogenverbindungen oder um permutierende Austauschprozesse handelt: die wohlbekannte Reaktivitätsabstufung halogenierter Derivate ist dieselbe. Iod wird um mehrere Zehnerpotenzen rascher als Brom ersetzt,^[90] und Chlor versagt sich dem Austausch, von Sonderfällen einmal abgesehen. Deshalb können Bromiodbenzole selektiv in die entsprechenden Bromphenyllithium-Verbindungen überführt werden.^[91-94] Entsprechend bildet 2-Brom-1,3-bis(dimethylamino)-5-iodbenzol mit *tert*-Butyllithium die 5-Lithio-Spezies **62**.^[95] 5-Brom-2-chlor-4-iodpyridin^[89] und 3-Brom-2,6-difluor-5-iodpyridin^[96] reagieren mit Isopropylmagnesiumchlorid ähnlich glatt zu den Zwischenstufen **63** bzw. **64** (Schema 38).

Die Behandlung von 2-Brom-3,4,5-trifluor-1-iodbenzol mit Butyllithium in Tetrahydrofuran bei -100°C ergab glatt die Zwischenstufe **65a**.^[70] Demgegenüber lieferte das 1,2-Dibrom-3,4,5-trifluorbenzol unter den gleichen Bedingungen die Zwischenstufe **65b**,^[70] weil jetzt der Austausch des von zwei anderen Halogenen flankierten Brom-Atoms günstiger ist (Schema 39).

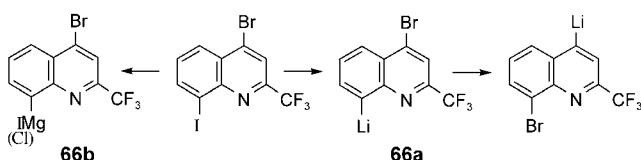


Schema 38. Iod beteiligt sich an permutierenden Halogen-Metall-Austauschprozessen sehr viel bereitwilliger als Brom; Chlor bleibt völlig unbeteiligt (Werkzeug 3.2).



Schema 39. Erzeugung zweier unterschiedlicher Organometallspezies (65a oder 65b), je nachdem ob 2-Brom-3,4,5-trifluor-1-iodobenzol oder 1,2-Dibrom-3,4,5-trifluorobenzol als Substrat für die Halogen-Metall-Permutation fungiert (Werkzeug 3.2).

An dieser Stelle scheint ein warnendes Wort angebracht: Ein nachträglicher Platzwechsel kann eine ursprünglich perfekte Unterscheidung zwischen Iod und Brom wieder zunichte machen. 4-Brom-8-iod-2-(trifluormethyl)chinolin reagiert mit Isopropylmagnesiumchlorid oder Butyllithium unter spezifischem Iod-Metall-Austausch. Doch nur die Organomagnesium-Verbindung (66b) erwies sich als beständig. Die Lithium-Spezies (66a) isomerisierte durch Überkreuz-Platztausch der Brom- und Lithium-Atome (Schema 40).^[97]



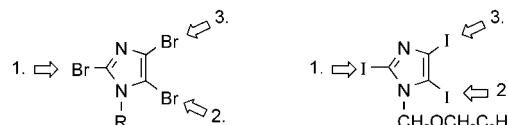
Schema 40. Wahlweise Derivatisierung von 4-Brom-8-iod-2-(trifluormethyl)chinolin in eine in 4- oder in 8-Stellung metallierte Spezies (Werkzeug 3.2).

3.3. Reaktivitätsunterschiede zwischen scheinbar gleichen Halogensubstituenten

Die moderne Synthese muss sich zunehmend der Beherrschung struktureller Komplexität gewachsen zeigen. Aus Gründen logistischer Einfachheit wäre es zweifellos vorteilhaft, bei mehrfach halogenierten Ausgangsmaterialien immer nur einen einzigen Halogentyp, vorzugsweise Brom, zuzulassen und dann die Halogene nacheinander zuerst durch Metall, sodann durch verschiedenerlei funktionelle Gruppen oder

andere Substituenten zu ersetzen. Dies wirft die Frage auf, wie man chemisch zwischen formal gleichen Halogenatomen unterscheiden kann.

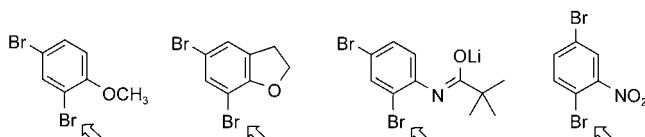
Ein aufsehenerregender Fall von hintereinandergeschaltet kontrollierter Regioselektivität betrifft 1-Alkyl-geschützte 2,4,5-Tribromimidazole^[98–100] und 2,4,5-Triiodimidazole.^[101,102] Wird Butyllithium als Austauschreagens verwendet, so wird zuerst das Halogen in der 2-Stellung, dann das in der 5-Stellung und zuletzt das in der 4-Stellung durch Metall ersetzt (Schema 41).



Schema 41. Kontrollierte Substitution von drei schweren Halogenatomen in 2,4,5-Trihalogenimidazolen durch eine Abfolge von Halogen-Metall-Permutationen.

3.3.1. Aktivierung durch angrenzende Heteroatome

Gibt es außer dem Halogen nur ein weiteres Heteroatom, ist das Ergebnis des Permutationsexperiments im Allgemeinen sicher vorhersehbar. Die höchste Austausch-Priorität hat immer das Halogenatom in der unmittelbaren Nachbarschaft des anderen elektronegativen Substituenten. 2,4-Dibromanisol^[103] tauscht bei Einwirkung von Isopropylmagnesiumchlorid zuerst das Brom-Atom neben der Methoxy-Gruppe aus; 5,7-Dibrom-2,3-dihydro-1-benzofuran^[104] reagiert ebenfalls ausschließlich an der zum Sauerstoff benachbarten Stellung. In gleicher Weise zeigen das N-deprotonierte 2,4-Dibrom-N-pivaloylanilin^[105] und 1,4-Dibrom-2-nitrobenzol^[106] eine vollständige Selektivität zugunsten des zum Stickstoff benachbarten Brom-Atoms (Schema 42).



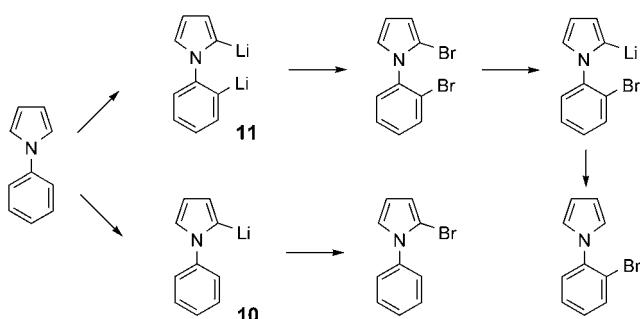
Schema 42. Unterscheidung zwischen zwei formal gleichen Halogenatomen durch Nachbargruppenunterstützung (Werkzeug 3.3).

Das „kinetische Großreinemachen“, das im Abschnitt 3.1.1 beschrieben wurde, hängt ebenfalls von einer Aktivierung durch benachbarte Heteroatome ab. Wie es sich herausgestellt hat, sind Fluor- und Chlor-Atome in dieser Hinsicht besonders wirkungsvoll.

Die von einem benachbarten Heteroelement herührende Aktivierung kann noch in anderer Weise genutzt werden. Die Vorgehensweise mag als das Echternach-Verfahren bezeichnet werden, weil sie letztlich auf das Prinzip „zwei Schritte vor, einen zurück“ hinausläuft. Obwohl historisch ungesichert,^[107] ist es zur Stereotype geworden, die Echternacher Springprozession als ein Vorwärts- und Rückwärts hüpfen zu beschreiben, eine Chorographie der Fortbewegung, die heute als ein Gleichnis für das menschliche Benehmen im

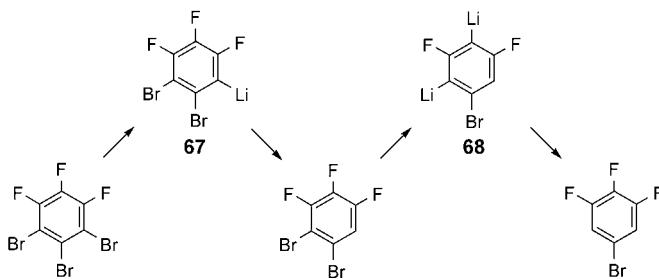
Allgemeinen und politische Praktiken im Besonderen angesehen wird.

Wie bereits erwähnt (Abschnitt 2.1), kann 1-Phenylpyrrol leicht einer doppelten Metallierung an einer α - und einer α -Stellung zugeführt werden (Zwischenstufe **11**). Durch Auffangen mit 1,2-Dibromethan entsteht α,α -Dibrom-N-phenylpyrrol in hoher Ausbeute. Bei Behandlung mit einem molaren Äquivalent Butyllithium wurde selektiv das am Heterocyclus gebundene Halogen substituiert.^[23] Das nach Hydrolyse isolierbare 1-(2-Bromphenyl)pyrrol ist ein Isomer des α -Brom-N-phenylpyrrols, das glatt aus 1-Phenylpyrrol durch hintereinandergeschaltete Monometallierung (zur Zwischenstufe **10**) und Bromierung hergestellt werden kann (Schema 43).



Schema 43. Der Echternach-Weg zu 1-(2-Bromphenyl)pyrrol (Werkzeug 3.3).

Manchmal kann es sogar lohnend sein, sich auf eine Route gemäß „drei Schritte vor, zwei zurück“ einzulassen. 1,2,3-Trifluorbenzol konnte glatt durch alternierende Behandlung mit LIDA und Brom in dreifacher Folge in das 1,2,3-Tribrom-4,5,6-trifluorbenzol überführt werden. Aufeinanderfolgende Einwirkung, bei -100°C , von Butyllithium, Methanol, wieder Butyllithium und wieder Methanol beseitigte die beiden zum Fluor benachbarten Brom-Atome und führte schließlich zur Isolierung von 5-Brom-1,2,3-trifluorbenzol, einer anderweitig nicht leicht zu bekommenden Substanz (Schema 44).^[70]



Schema 44. Drei Schritte vor, zwei zurück: eine Vorgehensweise zur Umwandlung von 1,2,3-Trifluorbenzol in sein 5-Brom-Derivat (Werkzeug 3.3).

3.3.2. Aktivierung durch entfernte Heterosubstituenten

Systematische Untersuchungen von Leroux^[90] deckten verblüffende Unterschiede auf, was die Geschwindigkeiten

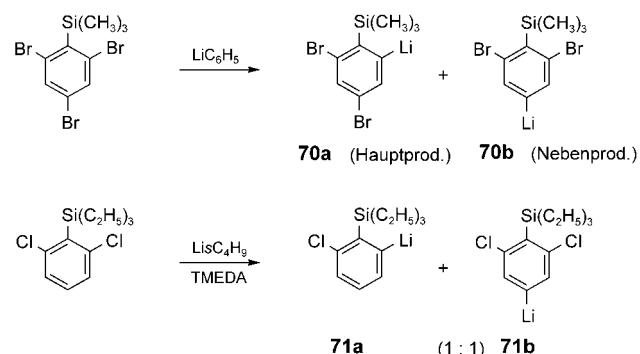
der durch Butyllithium vermittelten Halogen-Metall-Permutation von Brombenzol und einigen heterosubstituierten Derivaten angeht. 1,3-Dibrombenzol und 1-Brom-3,5-difluorbenzol erwiesen sich um mehrere Zehnerpotenzen reaktionsfähiger als die Stammverbindung. Die Aktivierung durch den zusätzlichen Halogensubstituenten ließ sich auch auf andere Weise belegen, nämlich durch ein intramolekulares Konkurrenzexperiment. 3-Bromphenyl-3,5-dibromphenylether reagierte mit Butyllithium ausschließlich in einer Halogen-Metall-Permutation am mehrfach substituierten Ring, wodurch die Zwischenstufe **69** und, nach Auffangen mit Trockeneis, eine Carbonsäuren mit zwei halogensubstituierten aromatischen Ringen erhalten wurden (Schema 45).^[108]



Schema 45. Positionsselektive Halogen-Metall-Permutation durch Fernaktivierung: 3-Bromphenyl-3,5-dibromphenylether als Modell-Verbindung (Werkzeug 3.3).

3.3.3. Sterische Beschleunigung

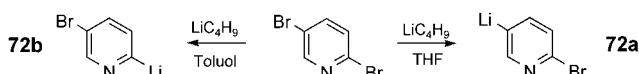
Da Trialkylsilyl-Gruppen benachbarte Wasserstoff-Atome gegen den deprotonierenden Angriff metallorganischer Reagentien abschirmen, könnte man ihnen ebenso eine Verlangsamung oder gar Unterbindung des permutierenden Austauschs *ortho*-ständiger Halogenatome gegen Metall zutrauen. Das Gegenteil trifft zu. Offenbar übertrumpft der sterische Druck die sterische Hinderung. Das Verschwinden eines raumerfüllenden schweren Halogens aus der unmittelbaren Umgebung eines sperrigen Silyl-Restes bedeutet Nachlassen von Spannung. Hierin ist wohl der Grund zu suchen, weshalb (2,4,6-Tribromphenyl)trimethylsilan bei Behandlung mit etherischem Phenyllithium bevorzugt die 2-Lithio-Spezies **70a** (statt des 4-Isomers **70b**) erzeugt^[9] und (2,6-Dichlorphenyl)triethylsilan mit *sec*-Butyllithium neben einer Metallierung an der 5-Stellung einen völlig untypischen Chlor-Lithium-Austausch eingeht, was sich in einem 1:1-Verhältnis der Zwischenstufen **71a** und **71b** widerspiegelt (Schema 46).^[9]



Schema 46. Begünstigte Halogen-Metall-Permutation an der zur Silyl-Gruppe benachbarten Stellung wegen nachlassender sterischer Spannung (Werkzeug 3.3).

3.3.4. *Solvansbestimmte Positionsselektivität*

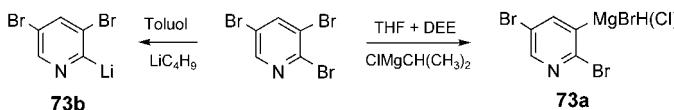
Im Jahre 1977 berichteten Parham et al.,^[109] dass die Halogen-Metall-Permutation zwischen 2,5-Dibrompyridin und Butyllithium in Tetrahydrofuran an der dem Stickstoff ferneren 5-Stellung stattfindet und somit die Zwischenstufe **72a** freigesetzt. Wird jedoch die gleiche Umsetzung zwar wieder bei -75°C , aber nun in Toluol durchgeführt, so wird das Halogen an der 2-Stellung ersetzt und die Zwischenstufe **72b** gebildet (Schema 47).^[110] Offenbar diktieren die Koordinati-



Schema 47. Lösungsmittelabhängige positionsselektive Halogen-Metall-Permutation mit 2,5-Dibrompyridin als Substrat (Werkzeug 3.3).

onsfähigkeit des Stickstoff-Atoms das Geschehen in unpolaren Lösungsmitteln wie Toluol, wogegen in etherischem Medium einfach die am wenigsten basischen Spezies erzeugt werden (also eher Metallverbindungen des 4- statt des 3-, ganz zu schweigen des 2-Pyridyl-Anions).^[111]

Die Lösungsmittelabhängigkeit der beschriebenen Reaktion ist ein faszinierendes und zugleich seltenes Phänomen. Bis jetzt ist erst ein weiteres Beispiel entdeckt worden. Wenn 2,3,5-Tribrompyridin mit Isopropylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran bei 0°C oder mit Butyllithium in Toluol bei -75°C umgesetzt wird, baut 2,3,5-Tribrompyridin das Metall in die 3- bzw. die 2-Stellung ein (Zwischenstufen **73a** bzw. **73b**) und ergibt, nach Umsetzung mit Iod, 77% 2,5-Dibrom-3-iod-pyridin bzw. 75% 3,5-Dibrom-2-iodpyridin (Schema 48).^[89]



Schema 48. Lösungsmittelabhängige Halogen-Metall-Permutation an der 2- und 3-Stellung von 2,3,5-Tribrompyridin (Werkzeug 3.3).

4. Zusammenfassung und Ausblick

Im bisherigen Verlauf dieses Aufsatzes wurden Möglichkeiten betrachtet, um Regioselektivität bei der Umwandlung von aromatischen und heteroaromatischen Substraten zu gewährleisten. Nachdem wir so die Bestandteile einer Sammlung von Methoden jeweils einzeln geprüft haben, müssen wir nun herausfinden, wie sie zusammenpassen, was sie gemeinsam haben und wo sie sich gegenseitig ergänzen.

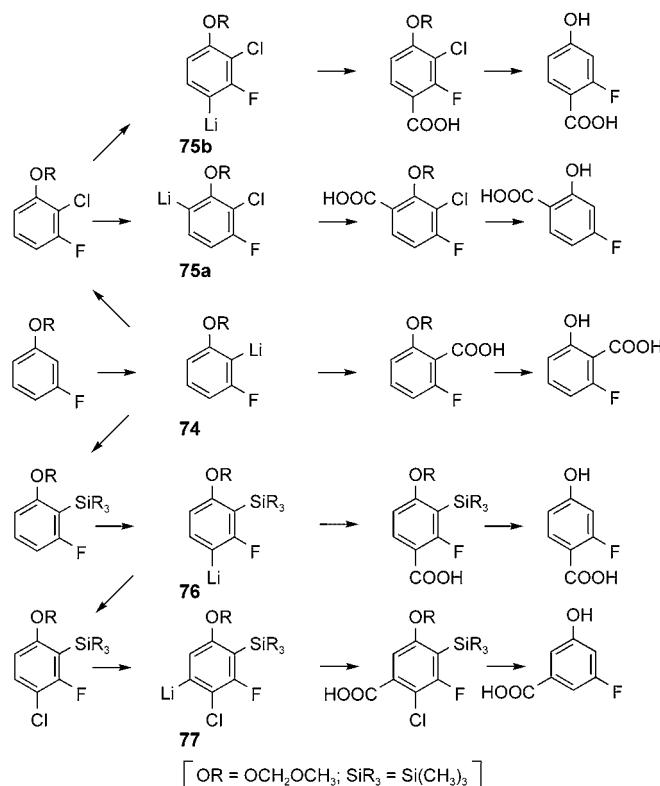
Obwohl es augenfällig sein mag, soll dennoch auf einen einzigartigen Vorzug des metallorganischen Ansatzes zur Strukturvermehrung aufmerksam gemacht werden. Ein Metall lässt sich wie ein Joker in einem Kartenspiel verstehen; es kann gegen jedes bekannte Elektrophil ausgetauscht werden. Das bedeutet, dieselbe Zwischenstufe lässt sich grundsätzlich in Hunderte von neuen Verbindungen überführen, selbst wenn in systematischen Untersuchungen wie

der vorliegenden im Allgemeinen nur eine Handvoll Abfangreagenten wirklich eine Rolle spielen. Überdies kann die Wahl des Elektrophils und somit das Festlegen der Zielverbindung bis zum letzten Schritt der Reaktionsfolge hinausgeschoben werden. Solche Merkmale versprechen, die Synthese durch eine unerreichte Flexibilität zu bereichern und einen Zugriff auf eine immense molekulare Vielfalt zu schaffen, wo immer metallorganischen Spezies die Rolle von Drehscheiben zufällt.

4.1. *Der Heilige Gral: regiochemisch erschöpfende Funktionalisierungen*

Das Ziel, wie in der Einleitung festgelegt, war, jede unbesetzte Stellung eines vorgegebenen aromatischen oder heteroaromatischen Substrates einer selektiven Substitution zugänglich zu machen. Es kann nicht mathematisch bewiesen, sondern nur empirisch erkundet werden, ob sich diese Herausforderung durch eine geeignete Vorauswahl der beschriebenen metallorganischen Methoden bewältigen lässt. Da die Möglichkeit, regiochemisch erschöpfende Substitutionen durchzuführen, inzwischen erfolgreich in zahlreichen Modellstudien belegt worden ist, beschränken wir uns hier auf drei anspruchsvollere, aber immer noch typische Beispiele.

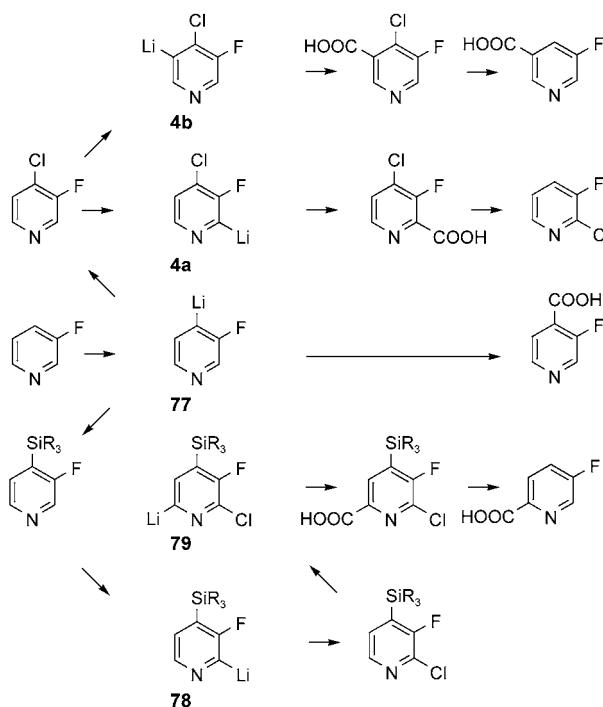
O-Methoxymethyl-geschütztes 3-Fluorphenol ließ sich rasch mit Butyllithium oder *sec*-Butyllithium an der 2-Stellung metallieren (Schema 49). Die Zwischenstufe **74** konnte mit Trockeneis zur 2-Fluor-6-hydroxybenzoësäure abgefand-



Schema 49. Regiochemisch erschöpfende Umwandlung von 3-Fluorphenol in alle vier möglichen Fluorhydroxybenzoësäuren.

gen werden. Wurde stattdessen Chlortrimethylsilan oder 1,1,2-Trichlor-1,2,2-trifluorethan als Elektrophil verwendet, so erhielt man [(2-Fluor-6-methoxymethoxy)phenyl]trimethylsilan bzw. 2-Chlor-1-fluor-3-(methoxymethoxy)benzol. Die letztgenannte Verbindung reagierte mit Butyllithium ausschließlich an der zum Sauerstoff benachbarten 4-Stellung (die Zwischenstufe **75a** erzeugend) und ergab nach aufeinanderfolgender Carboxylierung, saurer Hydrolyse und Reduktion die 4-Fluor-2-hydroxybenzoësäure. Wurde hingegen LITMP eingesetzt, fand die Deprotonierung an der zum Fluor benachbarten 6-Stellung statt (Zwischenstufe **75b**) und führte schlussendlich zur isomeren 2-Fluor-4-hydroxybenzoësäure. [(2-Fluor-6-methoxymethoxy)phenyl]trimethylsilan, das andere Abfangprodukt, unterzog sich der Metallierung selektiv an der zum Fluor benachbarten Stellung (die Zwischenstufe **76** freisetzend). Das durch Chlorierung entstandene [(3-Chlor-2-fluor-6-methoxymethoxy)phenyl]trimethylsilan wurde durch Metallierung (Zwischenstufe **77**), Carboxylierung, fluoridvermittelte Protodesilylierung, saure Hydrolyse und Reduktion in die 3-Fluor-5-hydroxybenzoësäure überführt.^[22]

3-Fluorpyridin, ein anderes erschwingliches Ausgangsmaterial, wird von LIDA an der 4-Stellung deprotoniert und kann so direkt zur 3-Fluorpyridin-4-carbonsäure umgesetzt werden (Schema 50). 4-Chlor-3-fluorpyridin, durch Chlorie-

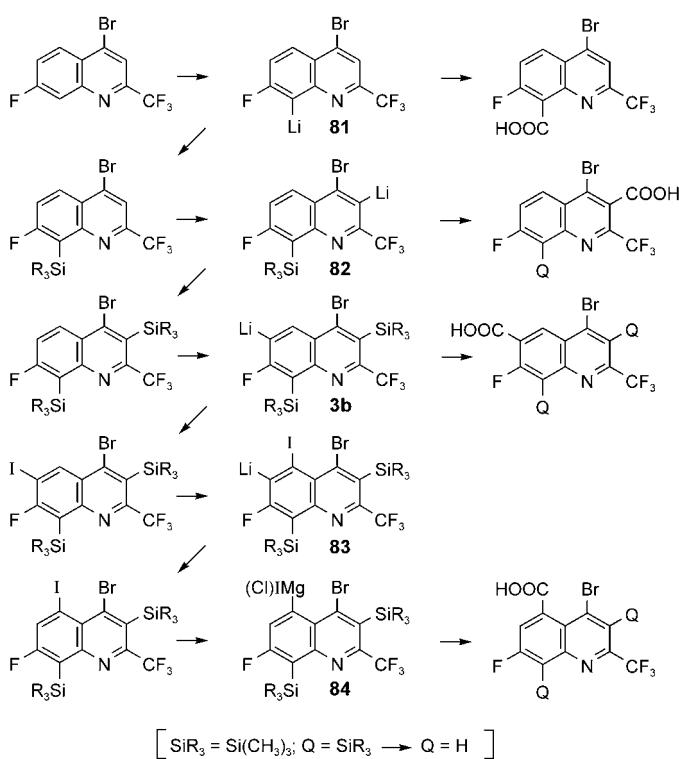


Schema 50. Regioerschöpfende Umwandlung von 3-Fluorpyridin in alle vier möglichen Fluorpyridincarbonsäuren.

ren der organischen Zwischenstufe **78** hergestellt, lieferte die 3-Fluorpyridin-2-carbonsäure in einer kurzen Reaktionsfolge aus Metallierung mit LITMP in Diethylether (Zwischenstufe **4a**), Carboxylierung und Reduktion. Es genügte, LITMP in Diethylether durch LIDA in Tetrahydrofuran zu ersetzen, um die Positionsselektivität vollständig umzukehren. Dieses Mal

wurde ein Proton aus der zum Chlor benachbarten 5-Stellung abgelöst (Zwischenstufe **4b**) und letztlich die 5-Fluorpyridin-3-carbonsäure isoliert. Schließlich wurde die 5-Fluorpyridin-2-carbonsäure durch eine Reaktionsfolge bestehend aus Metallierung und Silylierung, Metallierung und Chlorierung sowie Metallierung und Carboxylierung samt abschließendem Entschützen gewonnen (Schema 50).^[10]

Die LIDA-vermittelte Deprotonierung von 4-Brom-7-fluor-2-(trifluormethyl)chinolin setzt an der 8-Stellung ein (Zwischenstufe **81**; Schema 51). Dadurch gelangte man im weiteren Verlauf durch Carboxylierung zur 4-Brom-7-fluor-2-



Schema 51. Regiochemisch erschöpfende Umwandlung von 4-Brom-7-fluor-2-(trifluormethyl)chinolin in die vier möglichen 4-Brom-7-fluor-2-(trifluormethyl)chinolincarbonsäuren.

(trifluormethyl)chinolin-8-carbonsäure oder durch Trimethylsilylierung zu einem Silan, das im nächsten Schritt an der 3-Stellung deprotoniert werden konnte (Zwischenstufe **82**). Carboxylierung und Protodesilylierung ergaben die 4-Brom-7-fluor-2-(trifluormethyl)chinolin-3-carbonsäure oder, nach einer weiteren Trimethylsilylierung, das 3,8-Bis(silan). Dieses lieferte bei Behandlung mit LIDA ein Gemisch von 5- und 6-lithiierten Spezies, das jedoch glücklicherweise bei der Gleichgewichtseinstellung vollständig in die zweite Komponente (**3b**, siehe Abschnitt 2.1) überging. Carboxylierung und Entschützen führte zur 4-Brom-7-fluor-2-(trifluormethyl)chinolin-6-carbonsäure. Iodierung und anschließende deprotonierungsbedingte Halogenwanderung ergab die Zwischenstufe **83**. Durch Neutralisation, Halogen-Metall-Permutation (mit Isopropylmagnesiumchlorid), Carboxylierung der so erzeugten Grignard-Verbindung **84** und Protodesilylierung wurde die 4-Brom-7-fluor-2-(trifluormethyl)chinolin-5-carbonsäure erhalten (Schema 51)^[5]

Weitere Beispiele regiochemisch erschöpfender Funktionalisierungen von Grundchemikalien sollen in regelmäßiger Folge veröffentlicht werden. Die Methoden des „Werkzeugkastens“ wurden beispielsweise kürzlich eingesetzt, um zahlreiche neue Chlor(trifluormethyl)pyridincarbonsäuren und damit begehrte Bausteine der pharmazeutischen und agrochemischen Forschung herzustellen.^[89]

4.2. Die mechanistischen Grundlagen

Es herrscht das weit verbreitete Vorurteil, metallorganische Reaktionen seien nicht vorhersehbar. Diese Ansicht spiegelt einen bedauerlichen Mangel an zuverlässigen Kenntnissen wider. Mechanistische und insbesondere kinetische Untersuchungen von Reaktionen mit Beteiligung von Metallverbindungen in apolaren Medien sind verwickelt und wurden deshalb weitgehend vernachlässigt. Andererseits wäre es einfältig zu glauben, die „Werkzeugkasten-Methoden“ hätten entworfen und ausgearbeitet werden können, indem man dem Zufall vertraut oder einfach herumprobiert. Um die erforderlichen Erfahrungen und Einblicke zu sammeln, mussten Gasphasenaciditäten, Permutationsgleichgewichte metallorganischer Spezies, Metallierungsgeschwindigkeiten und verwandte Phänomene gemessen werden. Dazu wurde viel Zeit und Mühe aufgewendet. Selbst eine knappe Zusammenfassung dieser Untersuchungen würde den Rahmen der vorliegenden Abhandlung sprengen. Der Leser sei dieserhalb auf eine in Vorbereitung befindliche Übersicht verwiesen.^[112]

Der Autor fühlt sich den tüchtigen Mitarbeitern seiner Forschungsgruppe zutiefst verpflichtet. Für wichtige Beiträge zum vorliegenden Thema zeichnen verantwortlich Carla Bobbio, Fabrice Cottet (nun bei AMCIS in Bubendorf), Assunta Ginanneschi, Joanna Gorecka, Christophe Heiss, Olivier Lefebvre, Frédéric Leroux (nun an der Universität Straßburg), Giuseppe Mangano, Marc Marull, Elena Marzi, Florence Mongin (nun an der Universität Rennes), Thierry Rausis und Jean-Noël Volle. Finanzielle Unterstützung wurde gewährt von der Universität Lausanne, der Eidgenössischen Technischen Hochschule Lausanne, dem Schweizerischen Nationalfonds zu Förderung der wissenschaftlichen Forschung, Bern (Gesuch 200-100'336-02), sowie dem Bundesamt für Bildung und Wissenschaft (Gesuch 97.0083, gekoppelt an das TMR-Projekt FMRXCT-970129, und Gesuch C02.0060, gekoppelt an das COST-D24-Projekt WG0006-02).

Eingegangen am 22. Dezember 2003,
veränderte Fassung am 17. Mai 2004
Online veröffentlicht am 19. November 2004

- [1] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1363–1409; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1320–1367.
- [2] M. Schlosser in *Organometallics in Synthesis: A Manual* (Hrsg.: M. Schlosser), Wiley, Chichester, **2002**, S. 1–352; a) spec. S. 85, 101–137, 185–284; b) spec. S. 253–257.
- [3] C. D. Liang, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1971–1974.
- [4] J. M. Brown, S. Woodward, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6803–6809.

- [5] M. Marull, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1008–1013.
- [6] M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3975–3984.
- [7] F. Mongin, E. Marzi, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2771–2777.
- [8] J. Gorecka, C. Heiss, R. Scopelliti, M. Schlosser, *Org. Lett.*, im Druck.
- [9] C. Heiss, M. Schlosser, unveröffentlichte Ergebnisse, **2003**.
- [10] C. Bobbio, M. Schlosser, unveröffentlichte Ergebnisse, **2003**.
- [11] I. Kasahara, T. Sugiura, T. Inoue (Nippon Soda Co.), PCT Int. Appl. W09700845, angem. am 9. Jan. 1997 [*Chem. Abstr.* **1997**, *126*, 143985f].
- [12] T. Okabe, I. Kasahara, T. Suzuki (Nippon Soda Co.), PCT Int. Appl. W09804509, angem. am 5. Feb. 1998 [*Chem. Abstr.* **1998**, *128*, 127821k].
- [13] A. J. Burton, K. S. Cardwell, M. J. Fuchter, M. K. Lindvall, R. Patel, T. W. Packham, J. C. Prodger, M. B. Schilling, M. D. Walker, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5653–5656.
- [14] M. Schlosser, F. Mongin, J. Porwisiak, W. Dmowski, H. H. Büker, N. M. M. Nibbering, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1281–1286.
- [15] M. Schlosser, E. Marzi, F. Cottet, H. H. Büker, N. M. M. Nibbering, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3511–3516.
- [16] A. A. Morton, I. Hechenbleikner, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1024–1027.
- [17] M. Schlosser, J. H. Choi, S. Takagishi, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5633–5648.
- [18] A. A. Morton, G. H. Patterson, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 1346–1348.
- [19] D. J. Chadwick, C. Willbe, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1977**, 887–893.
- [20] A. A. Morton, C. E. Claff, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4935–4938.
- [21] H. Gilman, R. V. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 1121–1123.
- [22] H. Gilman, F. W. Moore, O. Baine, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2479–2482.
- [23] F. Faigl, M. Schlosser, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10271–10278.
- [24] J. E. Mulvaney, Z. G. Garlund, S. L. Garlund, D. J. Newton, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 476–480.
- [25] F. Mongin, R. Maggi, M. Schlosser, *Chimia* **1996**, *50*, 650–652.
- [26] R. Maggi, M. Schlosser, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5430–5434.
- [27] G. Katsoulos, S. Takagishi, M. Schlosser, *Synlett* **1991**, 731–732.
- [28] E. Marzi, F. Mongin, A. Spitaleri, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2911–2915.
- [29] J. Gorecka, M. Schlosser, unveröffentlichte Ergebnisse, **2003**.
- [30] E. Marzi, J. Gorecka, M. Schlosser, *Synthesis* **2004**, 1609–1614.
- [31] E. Marzi, A. Spitaleri, F. Mongin, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2508–2517.
- [32] M. Schlosser, J. Gorecka, E. Castagnetti, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 452–462.
- [33] E. Marzi, A. Bigi, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1371–1376.
- [34] P. Gros, Y. Fort, P. Caubère, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1998**, 1685–1689.
- [35] E. Marzi, unveröffentlichte Ergebnisse, **2002**.
- [36] M. Schlosser, M. Marull, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1569–1575.
- [37] J. Mortier, J. Moyroud, B. Bennetau, P. A. Cain, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4042–4044.
- [38] B. Bennetau, J. Mortier, J. Moyroud, K.-L. Guesnet, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 1265–1271.
- [39] F. Gohier, A.-S. Castanet, J. Mortier, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1919–1922.
- [40] J. Mortier, F. Gohier, unveröffentlichte Ergebnisse, **2003** (siehe auch: F. Gohier, Dissertation, Université du Maine, Le Mans, **2003**).
- [41] A. Marxer, H. R. Rodriguez, J. M. McKenna, H. M. Tsai, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1427–1433.
- [42] S. Takagishi, G. Katsoulos, M. Schlosser, *Synlett* **1992**, 360–362.

- [43] O. Desponts, C. Huynh, M. Schlosser, *Synthesis* **1998**, 983–985.
- [44] F. Mongin, M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6551–6554.
- [45] M. Schlosser, C. Heiss, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4618–4624.
- [46] C. Heiss, E. Marzi, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4625–4629.
- [47] R. J. Mills, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4372–4385.
- [48] S. L. Chien, R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 1787–1792.
- [49] F. H. Westheimer in *Steric Effects in Organic Chemistry* (Hrsg.: M. S. Newman), Wiley, New York, **1956**, S. 523–555, spec. S. 552–554.
- [50] L. A. Paquette, J. M. Gardlik, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5033–5035.
- [51] A. Mordini, M. Schlosser, *Chimia* **1986**, 40, 309–310.
- [52] J. E. Macdonald, G. S. Poindexter, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1851–1852.
- [53] J. Gorecka, F. Leroux, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 64–68.
- [54] E. Baston, Q. Wang, M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 667–670.
- [55] G. Häflinger, M. Beyer, *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 2012–2020.
- [56] M. Schlosser, G. Mangano, F. Leroux, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1014–1017.
- [57] G. Mangano, M. Schlosser, unveröffentlichte Ergebnisse, **2002**; G. Mangano, Dissertation, École Polytechnique Fédérale, Lausanne, **2003**.
- [58] M. Tashiro, G. Fukata, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 835–838.
- [59] A. Ginanneschi, M. Schlosser, unveröffentlichte Ergebnisse, **2002**.
- [60] M. Schlosser, J.-N. Volle, F. Leroux, K. Schenk, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2913–2920.
- [61] G. Wittig, U. Pockels, H. Dröge, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1938**, 71, 1903–1912.
- [62] H. Gilman, W. Langham, A. L. Jacoby, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 106–109.
- [63] T. Iida, T. Wada, K. Tomimoto, T. Mase, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4841–4844.
- [64] J. Kondo, A. Inoue, H. Shinokubo, K. Oshima, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2146–2148; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2085–2087.
- [65] A. Vaitiekunas, F. F. Nord, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 1764–1768.
- [66] J. H. Wotiz, F. Huba, *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 595–598.
- [67] J. F. Bennett, *Acc. Chem. Res.* **1972**, 5, 139–147.
- [68] F. Mongin, O. Desponts, M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2767–2770.
- [69] T. Rausis, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3351–3358.
- [70] C. Heiss, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 447–451.
- [71] P. Moses, S. Gronowitz, *Ark. Kemi* **1961**, 118, 119–132 [*Chem. Abstr.* **1962**, 56, 10173c].
- [72] S. Gronowitz, B. Holm, *Acta Chem. Scand.* **1969**, 23, 2207–2208.
- [73] D. A. de Bie, H. C. van der Plas, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 3905–3908.
- [74] D. A. de Bie, H. C. van der Plas, G. Geurtzen, K. Nijdam, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1973**, 92, 245–252.
- [75] H. C. van der Plas, D. A. de Bie, G. Geurtzen, M. G. Reinecke, H. W. Adickes, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1974**, 93, 33–36.
- [76] M. G. Reinecke, H. W. Adickes, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 511–513.
- [77] M. G. Reinecke, H. W. Adickes, C. Pyun, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 2690–2692; M. G. Reinecke, H. W. Adickes, C. Pyun, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 3820–3821.
- [78] S. Kano, Y. Yuasa, T. Yokomatsu, S. Shibuya, *Heterocycles* **1983**, 20, 2035–2037 [*Chem. Abstr.* **1984**, 100, 6238p].
- [79] E. C. Taylor, D. E. Vogel, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1002–1004.
- [80] J. Fröhlich, C. Hametner, W. Kalt, *Monatsh. Chem.* **1996**, 127, 325–330.
- [81] J. Fröhlich, C. Hametner, *Monatsh. Chem.* **1996**, 127, 435–443.
- [82] F. Sauter, H. Fröhlich, W. Kalt, *Synthesis* **1989**, 771–773.
- [83] J. Fröhlich, *Prog. Heterocycl. Chem.* **1994**, 6, 1–35 [*Chem. Abstr.* **1995**, 122, 187273u].
- [84] M. Mallet, G. Branger, F. Marsais, G. Quéguiner, *J. Organomet. Chem.* **1990**, 382, 319–332.
- [85] P. Rocca, C. Cochenne, F. Marsais, L. Thomas-dit-Dumont, M. Mallet, A. Godard, G. Quéguiner, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7832–7838.
- [86] E. Arzel, P. Rocca, F. Marsais, A. Godard, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **1999**, 55, 12149–12156.
- [87] C. Bobbio, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4533–4536.
- [88] M. Schlosser, C. Bobbio, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4174–4180.
- [89] F. Cottet, M. Schlosser, unveröffentlichte Ergebnisse, **2002–2003** (siehe auch: F. Cottet, Dissertation, École Polytechnique Fédérale, Lausanne, **2003**).
- [90] F. Leroux, unveröffentlichte Ergebnisse, **2003**.
- [91] R. A. Benkeser, R. A. Hickner, D. I. Hoke, O. H. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 5289–5294.
- [92] H. E. Katz, *Organometallics* **1986**, 5, 2308–2311.
- [93] P. Cali, M. Begtrup, *Synthesis* **2002**, 63–66.
- [94] A. Inoue, K. Kitagawa, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4333–4339.
- [95] M. Q. Slagt, R. J. M. Klein Gebbink, M. Lutz, A. L. Spek, G. van Koten, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2002**, 2591–2592.
- [96] M. Schlosser, T. Rausis, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1018–1024.
- [97] F. Cottet, M. Marull, O. Lefebvre, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1559–1568.
- [98] B. Iddon, N. Khan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 1445–1453.
- [99] B. Iddon, A. K. Petersen, J. Becher, N. J. Christensen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1475–1481.
- [100] B. H. Lipshutz, W. Hagen, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5865–5868.
- [101] P. Groziak, L. Wei, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4296–4300.
- [102] P. Groziak, L. Wei, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3776–3780.
- [103] S. V. Sunthankar, H. Gilman, *J. Org. Chem.* **1951**, 16, 8–16.
- [104] R. A. Murphy, H. F. Kung, M.-P. Kung, J. Billings, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 171–178.
- [105] P. Stanetty, B. Krumpak, I. K. Rodler, *J. Chem. Res. Synop.* **1995**, 342–343.
- [106] G. Voß, H. Gerlach, *Chem. Ber.* **1989**, 122, 1199–1201.
- [107] „La procession dansante d'Echternacht et ses descriptions au 19e siècle“: P. Kauthen in *Echternacher Studien, Bd. 1* (Hrsg.: P. Margue), St-Paul, Luxemburg, **1979**, S. 405–438, spec. S. 416–423; erstmals publiziert in: *Hémecht*, **1979**, Heft 3, St-Paul, Luxemburg.
- [108] F. Leroux, M. Schlosser, E. Zohar, I. Marek in *The Preparation of Organolithium Reagents and Intermediates* (Hrsg.: Z. Rappoport, I. Marek), Wiley, Chichester, **2004**.
- [109] W. E. Parham, R. M. Piccirilli, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 257–260.
- [110] X. Wang, P. Rabbat, P. O'Shea, R. Tillyer, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4335–4338.
- [111] I. F. Tupitsyn, N. N. Zatspeina, A. V. Kirova, Y. L. Kaminsky, A. G. Ivanenko, *Reakts. Sposobn. Org. Soedin.* **1973**, 10, 143–162 [*Chem. Abstr.* **1973**, 79, 114928v]; zitiert nach: O. A. Reutov, I. P. Beletskaya, K. P. Butin, *CH-Acids*, Pergamon, Oxford, **1978**.
- [112] M. Schlosser, *Correlating Organometallic Reactivity with Carb-anion Basicity*, in Vorbereitung.