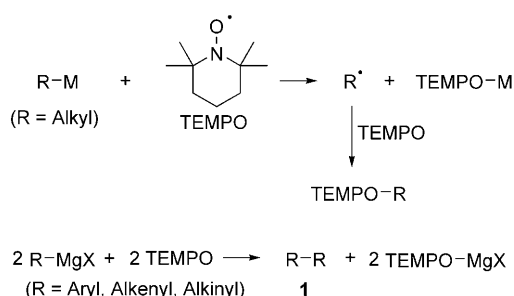


Oxidative Homokupplung von Aryl-, Alkenyl- und Alkynyl-Grignard-Reagentien mit TEMPO und Sauerstoff**

Modhu Sudan Maji, Thorben Pfeifer und Armido Studer*

Die Reaktionen verschiedener Organometallverbindungen R-M (M = Li, Mg, Zn, Cu, Sm, Ti) mit 2 Äquivalenten des 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-*N*-oxyl-Radikals (TEMPO) liefern die entsprechenden Alkoxyamine TEMPO-R.^[1] Dabei wird ein Äquivalent TEMPO zur Oxidation der Organometallverbindung zum entsprechenden C-Radikal benötigt, das schließlich mit TEMPO in einer Radikal-Radikal-Kupplung zum Alkoxyamin weiterreagiert (Schema 1).^[2] Renaud



Schema 1. Umsetzung von TEMPO mit Organometallverbindungen.

et al. zeigten, dass die Reaktion von Alkylcatecholboranen mit TEMPO über einen ähnlichen Mechanismus verläuft und ebenfalls zu Alkoxyaminen führt.^[3] Unseres Wissens wurde die Reaktion von Aryl-, Alkenyl- und Alkynylmagnesiumverbindungen mit TEMPO noch nicht untersucht. Die Oxidation dieser Magnesiumverbindungen mit TEMPO zu den energiereichen Aryl-, Alkenyl- und Alkynylradikalen erachteten wir als sehr unwahrscheinlich. Daher erwarteten wir für diese Umsetzung einen alternativen Reaktionsweg. Hier berichten wir über hoch effiziente Homokupplungen von Organomagnesiumverbindungen mit TEMPO. Bei solchen Kupplungen werden in der Regel Übergangsmetallkatalysatoren zugesetzt.^[4] Knochel, Mayr und Mitarbeiter zeigten

kürzlich erstmals, dass die Homokupplung von Grignard-Reagentien mit dem organischen Oxidationsmittel 3,3',5,5'-Tetra-*tert*-butyl-4,4'-diphenochinon effizient abläuft.^[5]

Zur Optimierung der Reaktionsbedingungen wählten wir die Umsetzung von PhMgBr mit TEMPO (1.08 Äquiv.) in THF zu Biphenyl (**1a**; Tabelle 1). Bei Raumtemperatur lieferte die Reaktion **1a** nach 10 min in 78 % Ausbeute (Nr. 1).

Tabelle 1: Oxidative Homokupplung von RMgBr mit TEMPO (1.08 Äquiv.) in THF bei unterschiedlichen Bedingungen.

Nr.	Prod.	R	T [°C]	t [min]	Ausb. [%]
1 ^[a]	1a	C ₆ H ₅	20	10	78
2 ^[a]	1a	C ₆ H ₅	20	20	91
3 ^[a]	1a	C ₆ H ₅	20	40	92
4 ^[a]	1a	C ₆ H ₅	66	5	98
5 ^[b]	1a	C ₆ H ₅	66	5	98
6	1b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	66	20	86
7 ^[a]	1c	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	66	10	86
8	1d	4-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄	66	15	87
9	1e	4-FC ₆ H ₄	66	15	77
10	1f	3-CH ₃ C ₆ H ₄	66	30	84
11 ^[a]	1g	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	66	10	87
12	1h	2-CH ₃ C ₆ H ₄	66	30	81
13	1i	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	66	20	79
14	1j	β-Naphthyl	66	10	96
15 ^[c]	1k	C ₆ H ₅ CH=CH	66	25	50 ^[d]
16 ^[c]	1l	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ CH=CH	66	25	64 ^[d]
17	1m	C ₆ H ₅ C≡C	20	4320	55
18	1m	C ₆ H ₅ C≡C	66	240	90
19	1n	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ C≡C	66	360	86
20	1o	4-CF ₃ C ₆ H ₄ C≡C	66	300	94
21	1p	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ C≡C	66	300	94
22	1q	C ₆ H ₁₁ C≡C	66	300	76
23	1r	TMSC≡C	66	300	65
24	1s	1- <i>c</i> -Hexenyl-C≡C	66	300	72

[a] ArylMgBr von Acros nach Titration. [b] Mit C₆H₅MgCl (Acros). [c] *trans*-R'CH=CHMgX wurde durch Transmetallierung von *trans*-R'CH=CHI mit *i*PrMgCl hergestellt, siehe Lit. [7]. [d] *E/E,Z/Z,Z* > 99:1:0.

Durch Verlängerung der Reaktionszeit auf 40 min ließ sich die Ausbeute steigern (92 %, Nr. 2,3). Ein noch besseres Ergebnis erzielten wir bei höherer Temperatur (THF, Rückfluss, 98 %; Nr. 4). Eine ähnliche Ausbeute resultierte bei der Umsetzung von PhMgCl, was zeigt, dass das Halogenidion die Reaktion nicht beeinflusst (Nr. 5). Die nachfolgenden Experimente führten wir daher in THF unter Rückfluss mit Organomagnesiumbromiden durch. Um die Anwendungsbreite der Homokupplung zu untersuchen, wurden verschiedene Organomagnesiumverbindungen den optimierten Reaktionsbedingungen unterworfen (→**1b-s**). Kommerziell erhältliche Grignard-Reagentien wurden ohne weitere Reinigung

[*] M. S. Maji, Prof. Dr. A. Studer
NRW Graduate School of Chemistry
Organisch-Chemisches Institut, Westfälische Wilhelms-Universität
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
Fax: (+49) 251-83-36523
E-Mail: studer@uni-muenster.de

T. Pfeifer
Institut für Anorganische und Analytische Chemie
Westfälische Wilhelms-Universität, Münster (Deutschland)

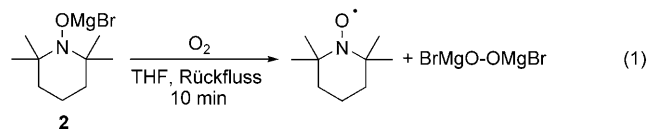
[**] A.S. dankt der Novartis Pharma AG für großzügige finanzielle Unterstützung (Novartis Young Investigator Award). Wir danken der NRW Graduate School of Chemistry für die Unterstützung unserer Forschungsarbeiten (Stipendium für M.S.M.).

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200804197> zu finden.

nach Titration eingesetzt. Alle weiteren Magnesiumderivate wurden aus den entsprechenden Bromiden und Magnesiumspänen unter Zugabe katalytischer Mengen an I_2 hergestellt und vor Gebrauch titriert.

Aryl-Grignard-Reagentien mit elektronenschiebenden und elektronenziehenden Substituenten in *para*-Stellung lieferten die entsprechenden Biphenyle **1b–e** in hohen Ausbeuten (77–87 %, Nr. 6–9). Ähnliche Ergebnisse erzielten wir mit *meta*-substituierten Arylmagnesiumderivaten (\rightarrow **1f,g**; Nr. 10,11), und *ortho*-Substituenten wurden ebenfalls toleriert (\rightarrow **1h,i**; Nr. 12,13). Das beste Resultat wurde bei der oxidativen Kupplung von β -Naphthyl-MgBr erhalten (\rightarrow **1j**; 96 %, Nr. 14). Wir fanden zudem heraus, dass auch Vinyl-Grignard-Verbindungen oxidativ mit TEMPO gekuppelt werden können. Dies zeigten wir anhand der Umsetzungen von β -Styryl-MgBr und n - $C_6H_{13}CH=CHMgCl$ zu den Dienen **1k** bzw. **1l** (Nr. 15,16). Auch Alkynylmagnesiumverbindungen ließen sich mit TEMPO unter Homokupplung umsetzen.^[6] Allerdings waren hierzu längere Reaktionszeiten erforderlich (4–6 h). Bei Raumtemperatur war die Homokupplung von $C_6H_5C\equiv CMgBr$ sehr langsam (Nr. 17), bei höherer Temperatur liefen die Kupplungen von Arylalkinyl-MgBr jedoch äußerst effizient ab (\rightarrow **1m–o**; 86–94 %, Nr. 18–20). Alkylalkinyl-Grignard-Reagentien lieferten die entsprechenden Diene **1p** und **1q** in guter bis hervorragender Ausbeute (Nr. 21,22). Die Umsetzung von Trimethylsilylethynyl-MgBr führte zu **1r** (65 %, Nr. 23), und auch Enine ließen sich über die Homokupplung herstellen (\rightarrow **1s**; Nr. 24).

Weiterhin erkannten wir, dass TEMPO-MgBr (**2**), das als Nebenprodukt der Homokupplung anfällt, mit Sauerstoff in siedendem THF binnen 10 min wieder zu TEMPO oxidiert wird [DC-Kontrolle, Gl. (1)]. Daher untersuchten wir im Folgenden aerobe TEMPO-katalysierte Homokupplungen von Aryl-Grignard-Reagentien.^[8]



Wurde eine THF-Lösung von $PhMgBr$ bei Raumtemperatur ohne TEMPO-Zusatz mit O_2 gespült, fiel Biphenyl (**1a**) in 5 % Ausbeute an. Das gleiche Experiment unter Rückfluss lieferte **1a** in 12 % Ausbeute. Wir wiederholten dieses Experiment unter Zugabe von TEMPO (20 Mol-%). Nach Reinigung isolierten wir Phenol (24 %) sowie **1a** in 61 % Ausbeute. Die Regenerierung von TEMPO aus TEMPO-MgBr mit O_2 ist offensichtlich zu langsam, und die direkte Oxidation von $PhMgBr$ mit O_2 wird somit nicht vollständig unterdrückt. Daher entwickelten wir ein Protokoll, bei dem TEMPO in situ rezykliert wird. $PhMgBr$ (14 Mol-%) wurde mit TEMPO (14 Mol-%) während 10 min umgesetzt (THF, Rückfluss). Die Reaktionslösung wurde anschließend 10 min mit O_2 gespült. Auf die erneute Zugabe von $PhMgBr$ (14 Mol-%, 10 min Reaktionszeit) folgte das Spülen mit O_2 (10 min).^[9] Diese Sequenz, welche ungefähr 20 min erfordert, wiederholten wir insgesamt sechsmal.^[10] Dabei fiel **1a** in 81 % und Phenol in 8 % an (Tabelle 2, Nr. 1). Bei Raumtemperatur unter sonst nahezu identischen Bedingungen konnten 74 %

Tabelle 2: Homokupplung von $RMgBr$ mit katalytischen Mengen an TEMPO.

Nr.	Prod.	R	TEMPO [Mol-%]	t [min]	Ausb. [%]
1	1a	C_6H_5	14	10	81
2 ^[a]	1a	C_6H_5	15	25	74
3	1a	C_6H_5	10	10	76
4	1b	$4-CH_3C_6H_4$	14	15	80
5	1c	$4-CH_3OC_6H_4$	14	10	81
6	1d	$4-(CH_3)_2NC_6H_4$	15	15	84
7	1e	$4-FC_6H_4$	15	10	61
8	1f	$3-CH_3C_6H_4$	15	15	63
9	1g	$3-CH_3OC_6H_4$	15	10	57
10	1h	$2-CH_3C_6H_4$	15	25	44
11	1i	$2-CH_3OC_6H_4$	14	25	70
12	1j	β -Naphthyl	15	10	81
13 ^[b]	1k	$C_6H_5CH=CH$	18	25	64 ^[c]

[a] Bei Raumtemperatur. [b] Hergestellt aus *trans*- $C_6H_5CH=CHBr$ mit Mg-Spänen. [c] Isoliert als Isomerenmischung: *E,E/Z,Z* = 18:4:1.

Biphenyl isoliert werden (Nr. 2). Reduzierung der TEMPO-Menge auf 10 Mol-% führte zu einer leicht niedrigeren Ausbeute (Nr. 3).

Wir testeten diese aerobe TEMPO-vermittelte Homokupplung auch an weiteren Substraten. Bei langsamer reagierenden Grignard-Reagentien erhöhten wir die Reaktionszeit auf 25 min (siehe Tabelle 2). Die *para*-substituierten Biphenyle **1b–e** wurden in moderaten bis guten Ausbeuten (61–84 %) unter Verwendung von 14 oder 15 Mol-% TEMPO gebildet. Im Vergleich zu den Experimenten mit stöchiometrischen Mengen an TEMPO fielen die Produkte in leicht niedrigeren aber immer noch guten Ausbeuten an. Sowohl *meta*- als auch *ortho*-substituierte Aryl-Grignard-Verbindungen konnten mit substöchiometrischen Mengen an TEMPO gekuppelt werden (44–70 % Ausbeute, Nr. 8–11). Ein sehr gutes Ergebnis resultierte bei der Umsetzung von β -Naphthyl-MgBr (Nr. 12), und auch Diene ließen sich über dieses Verfahren herstellen (Nr. 13). Da TEMPO-Oxidationen von Alkynyl-MgBr langsam abliefen, erachteten wir das Protokoll zur In-situ-Rezyklierung von TEMPO für diese Systeme als nicht effizient. Zu unserer Überraschung konnten jedoch Alkynyl-MgBr mit Sauerstoff ohne Zusatz von TEMPO zu den entsprechenden Diinen überführt werden. Spülen einer siedenden THF-Lösung von $C_6H_5C\equiv CMgBr$ mit O_2 lieferte nach 2 Stunden das Diin **1m** in 60 % Ausbeute (Tabelle 3, Nr. 2). Das gleiche Experiment bei Raumtemperatur ergab **1m** jedoch nur in 10 % Ausbeute (Nr. 1). Ohne O_2 unter sonst identischen Bedingungen fand die Kupplung zu **1m** nicht statt (Nr. 3). Unseres Wissens sind effiziente Homokupplungen von Grignard-Verbindungen mit Sauerstoff in Abwesenheit von Übergangsmetallen noch nicht beschrieben.^[11] Analog gingen *para*-substituierte Arylalkinylmagnesiumverbindungen unter aeroben Bedingungen in befriedigenden Ausbeuten die Homokupplung ein (Nr. 4,5). Niedrigere Ausbeuten beobachteten wir bei der oxidativen Kupplung von Alkylalkinylmagnesiumderivaten (Nr. 6,7).

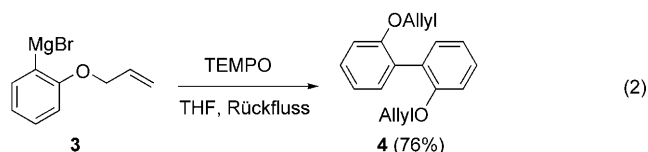
Der Mechanismus der hier vorgestellten TEMPO-vermittelten oxidativen Homokupplung von Organomagnesiumverbindungen ist noch nicht bekannt. Die Umsetzung von **3** mit TEMPO führte ausschließlich zum Homokupplungspro-

Tabelle 3: Oxidative Homokupplung von $\text{RC}\equiv\text{CMgBr}$ mit Sauerstoff.

Nr.	Prod.	R	T [°C]	t [h]	Ausb. [%]
1	1m	$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}\equiv\text{C}$	20	2	10
2	1m	$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}\equiv\text{C}$	66	2	60
3 ^[a]	1m	$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}\equiv\text{C}$	66	2	–
4	1n	$4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{C}$	66	2	62
5	1o	$4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{C}$	66	2	52
6	1p	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{C}\equiv\text{C}$	66	4	46
7	1q	$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{C}\equiv\text{C}$	66	4	41

[a] In Abwesenheit von O_2 .

dukt **4** (76%). Produkte, die sich aus einer radikalischen 5-*exo*-Cyclisierung ableiten, wurden nicht gebildet. Daher schließen wir gegenwärtig einen Mechanismus, der freie Arylradikale als Intermediate formuliert, aus [Gl. (2)].



Da der Mechanismus ungeklärt blieb und Homokupplungen von Aryl-Grignard-Verbindungen bekannterweise mit Fe- und Mn-Katalysatoren unter oxidativen Bedingungen ablaufen,^[8] analysierten wir die Reaktionslösung auf Übergangsmetallspuren (siehe die Hintergrundinformationen und Tabelle 4). Neben Fe und Mn suchten wir auch nach Pd und Cu, da Salze dieser Übergangsmetalle ebenfalls die Homokupplung von Grignard-Verbindungen bewirken können. Die Spurenanalyse führten wir an Proben eines Aryl- und eines Alkynyl-Kupplungsexperiments durch.

Dabei wurden Spuren von Pd entdeckt, die jedoch unter der Quantifizierungsgrenze lagen (<0.01 ppm). In der Reaktionslösung der Aryl-Homokupplung fanden wir ca. 8 ppm Mn, 8 ppm Fe und 1 ppm Cu. Leicht höhere Mengen identifizierten wir bei der Homokupplung der Alkynyl-Grignard-Verbindung (Mn: 22 ppm, Fe: 11 ppm und Cu: 2 ppm). Dieses Grignard-Reagens wurde aus kommerziell erhältlichem *i*PrMgCl hergestellt, das signifikante Mengen an Mn enthielt (13 ppm). Eine weitere Metallquelle, insbesondere für Fe, ist TEMPO (Fe: 27 ppm). Im Lösungsmittel THF lagen sämtliche getesteten Metalle unter der Quantifizierungsgrenze. In den literaturbekannten oxidativen Fe- und Mn-katalysierten Homokupplungen sind 5 Mol-% des Übergangsmetalls erforderlich.^[8] Cu-vermittelte Kupplungen von Aryl-Grignard-Derivaten werden in der Regel mit stöchiometrischen Mengen an Cu-Salzen durchgeführt,^[12] und Cu-katalysierte Acetylid-Kupplungen benötigen ungefähr 5 Mol-% an Cu-Katalysator.^[13] Wir glauben daher, dass die Metallspuren, die zweifelsfrei in unseren Reaktionslösungen vorhanden sind, die Kupplungen nicht effizient katalysieren können. Wie von Knochel und Mayr vorgeschlagen, vermuten wir, dass diese Kupplungen ohne Übergangsmetalle ablaufen.

Zusammenfassend stellten wir „übergangsmetallfreie“ Homokupplungen verschiedener Organomagnesiumverbindungen mit TEMPO als kommerziell erhältlichem organi-

Tabelle 4: Spurenanalyse (alle Daten in ppm = $\mu\text{g g}^{-1}$).

Metall	Tabelle 1, Nr. 10	Tabelle 3, Nr. 2	TEMPO	<i>i</i> PrMgCl
⁵⁵ Mn	7.78 ± 0.28	21.5 ± 0.1	0.28 ± 0.03	12.6 ± 0.03
⁵⁶ Fe	8.35 ± 0.39	11.2 ± 1.6	26.6 ± 2.7	1.81 ± 1.22
⁶³ Cu	1.19 ± 0.49	2.12 ± 1.03	$< \text{LOQ}^{[a]}$	1.14 ± 0.61
¹⁰⁵ Pd	$< \text{LOQ}^{[a]}$	$< \text{LOQ}^{[a]}$	$< \text{LOQ}^{[a]}$	$< \text{LOQ}^{[a]}$

[a] LOQ = Quantifizierungsgrenze.

schen Oxidationsmittel vor. Die Reaktionen ließen sich mit 15 Mol-% TEMPO unter Verwendung von Sauerstoff als Oxidationsmittel durchführen. Weiterhin stellten wir fest, dass Alkynyl-Grignard-Verbindungen bei höheren Temperaturen mit Sauerstoff ohne Zugabe von Katalysatoren zu den entsprechenden Diinen reagieren.

Eingegangen am 25. August 2008

Online veröffentlicht am 3. November 2008

Stichwörter: Biaryle · C-C-Kupplungen · Diene · Diine · Nitroxide

- [1] G. M. Whitesides, T. L. Newirth, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3448; T. Nagashima, D. P. Curran, *Synlett* **1996**, 330; P. I. Dalko, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4035.
- [2] Übersicht zu Anwendungen von TEMPO in der Synthese: a) T. Vogler, A. Studer, *Synthesis* **2008**, 2163; b) A. Studer, T. Schulte, *Chem. Rec.* **2005**, *5*, 27; c) A. Studer, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 267; d) A. Studer, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1159; e) TEMPO als Oxidationsmittel in Rh-katalysierten C-H-Arylierungen: T. Vogler, A. Studer, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 129.
- [3] A.-P. Schaffner, P. Renaud, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2291. Übersichtsartikel: C. Ollivier, P. Renaud, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3415.
- [4] J. Hassan, M. Sévignon, C. Cozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.
- [5] A. Krasovskiy, A. Tishkov, V. del Amo, H. Mayr, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5132; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5010.
- [6] Kupplung von Alkynylmetallverbindungen mit Distickstofftetroxid: C. J. Woltermann, H. Shechter, *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 354.
- [7] a) P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4438; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302; b) H. Ren, A. Krasovskiy, P. Knochel, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4215.
- [8] Aerobe Fe- und Mn-katalysierte Homokupplungen von Grignard-Reagentien: G. Cahiez, A. Moyeux, J. Buendia, C. Duplais, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13788.
- [9] Nach dem Spülen mit O_2 konnte PhMgBr umgehend zugegeben werden (verzögerte Zugabe führte zu demselben Ergebnis).
- [10] 3. und 4. Durchgang mit 13 Mol-% PhMgBr; 5. und 6. Durchgang mit 12 Mol-% PhMgBr; 7. und 8. Durchgang mit 11 Mol-% PhMgBr.
- [11] Übergangsmetallkatalysierte aerobe Oxidationen: J. Piera, J.-E. Bäckvall, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3558; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3506.
- [12] a) B. H. Lipshutz, K. Siegmann, E. Garcia, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2579; b) R. S. Coleman, E. B. Grant, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2225; c) C. M. P. Kronenburg, C. H. M. Amijs, P. Wijkens, J. T. B. Jastrzebski, G. van Koten, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1113.
- [13] A. S. Hay, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3320.