

Grignard-Reaktionen mit Nitroarenen

Reaktionen von magnesiumorganischen Verbindungen mit Nitroarenen: Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft

Alfredo Ricci* und Mariafrancesca Fochi

Stichwörter:

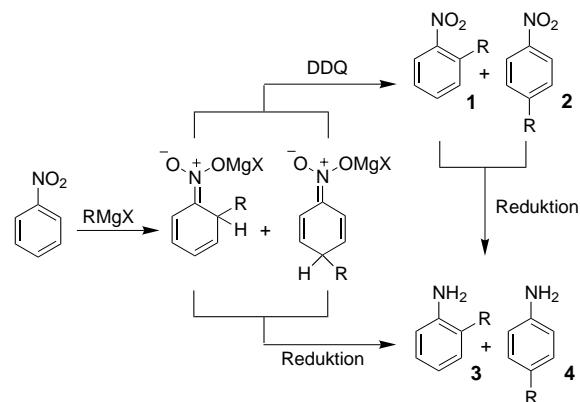
Grignard-Reagenzien · Indole · Magnesium · Nitroarene · N-Liganden

Die direkte Synthese von magnesiumorganischen Halogeniden aus Magnesium und Alkylhalogeniden vor hundert Jahren^[1] führte zur raschen Entwicklung der Organometallchemie. Seitdem haben sich Grignard-Reagenzien als vielseitig zur C-C-Bindungsbildung durch Reaktion mit Carbonylektrophilen verwendbar erwiesen. Derartige Reaktionen gehören zu den in der Organischen Chemie am intensivsten untersuchten Umsetzungen. Kupplungs- und Additionsprozesse können beteiligt sein, wobei das Ergebnis der Reaktion im Allgemeinen nicht beeinflusst wird, sogar wenn strukturell erheblich verschiedene magnesiumorganische Verbindungen verwendet werden.

Anders als bei den klassischen Reaktionen, die auf die C-C-Bindungsbildung durch Kuppeln einer Grignard-Verbindung mit einem elektrophilen Kohlenstoffatom abzielen, hängt der Verlauf der Reaktion zwischen Nitroarenen und Grignard-Reagenzien stark von der Carbanion-Einheit in der metallorganischen Spezies ab. Heute werden diese Routen genutzt, um bedeutende Synthesenziele zu erreichen, wobei neue Syntheseverfahren entstanden, die für die etablierten Verfahren eine große Konkurrenz bedeuten.

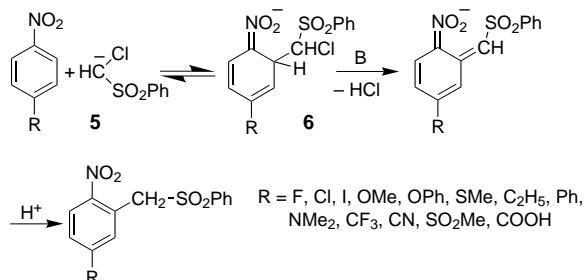
Dank einer Reihe von Mechanismusuntersuchungen, die vor mehreren Jahren in der Gruppe von Bartoli durchgeführt wurden,^[2] konnten vormals kaum oder falsch verstandene Synthesen in eine Serie rationaler Reaktionspfade überführt werden. Ihre Untersuchungen ergaben, dass die Reaktion zwischen einem generischen Nitroaren und einem Alkylmagnesiumhalogenid über konjugierte 1,4- und/oder 1,6-Addition zu Nitronat-Verbindungen verläuft.^[2] Die Zersetzung dieser Addukte führt zu den am Ring alkylierten aromatischen Nitroverbindungen **1** und **2** (Schema 1) oder zu den Alkylanilinen **3** und **4**, was angesichts der Tatsache, dass die wenigen verfügbaren Methoden zur Synthese dieser Verbindungen alle wesentlichen Einschränkungen unterliegen, eine Route von beträchtlichem Interesse ergibt.

Die Orientierung der Alkylierung hängt im Wesentlichen von der Struktur der aromatischen Substrate und von den Substituenten an reaktiven Positionen ab. Dieser Weg zu alkylierten Nitroarenen schneidet verglichen mit dem von Mąkosza



Schema 1. Alkylierte Nitroarene **1** und **2** sowie Alkylaniline **3** und **4**, die durch Reaktion von Alkyl-Grignard-Reagenzien mit Nitroarenen gebildet werden.^[2] DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon.

et al.^[3] gut ab, der auf der indirekten Substitution (vicarious nucleophilic substitution, VNS) von Wasserstoff in elektrophilen Arenen durch stabile Carbanionen **5** (Schema 2) beruht und bei einigen wichtigen Syntheseapplikationen genutzt wird. Anders als bei dem in Schema 1 gezeigten Mechanismus

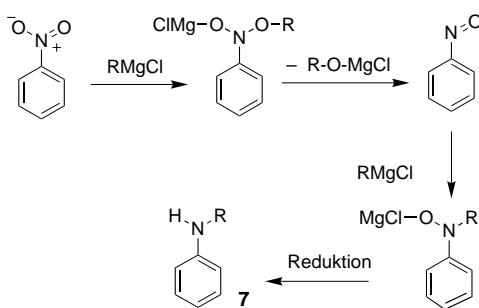


Schema 2. Indirekte nucleophile Substitution von Wasserstoff in Nitroarenen nach Mąkosza et al.^[3] Die Reaktion wird durch die elektronenziehende Wirkung der SO2Ph-Gruppe unterstützt.

[*] Prof. Dr. A. Ricci, Dr. M. Fochi
Dipartimento di Chimica Organica
„A. Mangini“
Facoltà di Chimica Industriale
Università di Bologna
Via Risorgimento N°4
40136 Bologna (Italien)
Fax: (+39) 051-209-3635
E-mail: ricci@ms.fci.unibo.it

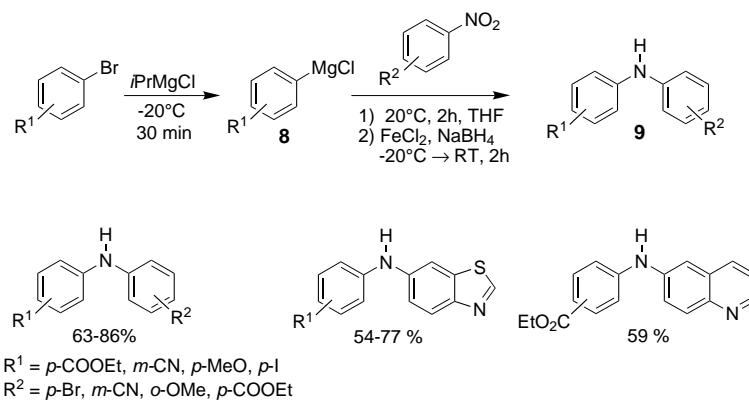
gibt es zwischen der carbanionischen Spezies und der Nitrogruppe bei dieser Reaktion keine direkte Wechselwirkung. Weiterhin spielen bei der VNS (Schema 2) anders als bei der Addition nicht stabilisierter Grignard-Verbindungen, die, wie von Bartoli gezeigt wurde,^[2] wenigstens teilweise über Ein-Elektronen-Transfer (SET) und Radikal-Anion-Kupplung verläuft, polare Effekte eine große Rolle, da die Solvatisierung einen enormen Einfluss auf die Orientierung hat. Carbanionen, nicht freie Radikale addieren sich an den Ring, und daher wird das σ -Addukt 6 durch direkte nucleophile Addition gebildet.

Andere Untersuchungen zur Verwendung von Grignard-Reagentien haben zu Reaktionen mit anderen Ergebnissen geführt, und zwar als Folge des Wechsels von nicht stabilisierten Alkylcarbanionen zu ihren stabilisierten Arylanaloga. So liefern PhMgX und ähnliche Verbindungen^[4] hauptsächlich Hydroxylamine über eine 1,2-Addition. Diese Produkte können anschließend zu den sekundären Aminen 7 reduziert werden (Schema 3). Allerdings wurden für die Reaktionen von PhMgX keine eindeutigen Mechanismusvorschläge gemacht.



Schema 3. Mechanismus der Reaktion zwischen Aryl-Grignard-Reagentien und Nitroarenen.^[4] R = Aryl.

Derartige Reaktionen wurden in der Vergangenheit intensiv untersucht, aber eine präparative Synthese von Diarylaminen 9 ist aus diesen Untersuchungen nicht hervorgegangen, und die Möglichkeit, durch Umsetzung einer aromatischen Stickstoffverbindung mit N in einem höheren Oxidationszustand mit einem metallorganischen Reagens eine C-N-Bindung zu knüpfen, blieb lange



Schema 4. Synthese polyfunktioneller Diarylamine 9 durch Addition funktionalisierter Arylmagnesiumverbindungen 8 an Nitroarene nach Knochel et al.^[5]

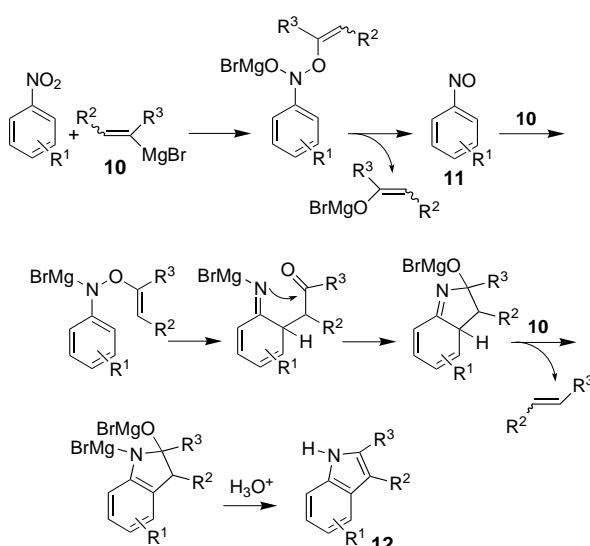
ungeklärt. Kürzlich jedoch gelang hier ein Durchbruch^[5] als Folge der Forschung von Knochel et al., die sich auf hochfunktionalisierte Grignard-Verbindungen konzentriert haben.^[6] Diese Reaktion (Schema 4) konnte auf viele funktionalsierte Arylmagnesiumreagentien des Typs 8 sowie auf Nitroarene mit reaktiven funktionellen Gruppen angewendet werden. Sie basiert auf früheren Mechanismusuntersuchungen,^[4] nach denen eine reduktive Aufarbeitung des wenig stabilen Hydroxylamin-Intermediats nötig ist.

Die Bedeutung dieser Reaktion erklärt sich daraus, dass die Aminierung eine der am häufigsten untersuchten Reaktionen der Organischen Chemie ist und dass in den letzten fünf Jahren beträchtliche Fortschritte bei der Entwicklung von Kreuzkupplungsmethoden erzielt wurden.^[7] Dies liegt wenigstens teilweise an der Wichtigkeit und Praktikabilität von Aminierungen als Hilfsmittel zur Synthese von Zielverbindungen. Die herausragende Stellung von Aryl- und Diarylaminen in der medizinischen Chemie, der Agrochemie, der Naturstoffchemie und der pharmazeutischen Industrie wird mittlerweile allgemein anerkannt. Die Verwendung metallorganischer Komplexe als Katalysatoren oder Reagentien ist Teil von vielen der neuartigen und hocheffizienten Aminierungsmethoden, die in den letzten zehn Jahren entwickelt wurden. Unter diesen Umsetzungen haben sich C-N-Bindungsbildungen durch Kreuzkupplung

von Aminen mit Arylhalogeniden, die durch Palladium, Kupfer oder Nickel katalysiert werden, als besondere Herausforderung erwiesen.^[8] Oxidative Kupplungen zwischen Boronsäuren und Aminen, die von Cu^{II} -Salzen vermittelt werden^[9] oder an denen vorab gebildete Kupferamide beteiligt sind,^[10] verlaufen ebenfalls effizient. Bei all diesen Versuchen wurden allerdings immer Amine als Vorstufen verwendet.

Auf den ersten Blick ist die in Schema 4 gezeigte Route sowohl einfach als auch vielversprechend, und sie komplettiert wunderbar die katalytischen Verfahren, die von den Gruppen von Hartwig^[7a] und Buchwald^[8] zur Synthese von Diarylaminen verwendet wurden. Wie es allerdings häufig in der diffizil abzustimmenden organischen Synthese der Fall ist, gibt es auch bei diesen Vorgehensweisen trotz aller Vorteile und breiten Anwendbarkeit einige Schwierigkeiten. Im Hartwig-Buchwald-System ist die Wahl des Liganden und der Base entscheidend und deren Einfluss nicht immer vorhersagbar, während Knochels neuartige Arylierung funktionalsierter aromatischer oder heterocyclischer Nitroderivate zur Synthese von Aminen wegen des erforderlichen Überschusses an metallorganischem Reagens wenig atomökonomisch ist.^[11]

Wieder andere Resultate werden erzielt, wenn Vinylmagnesiumreagentien verwendet werden. 1989 beschrieben Bartoli et al.^[12] die Reaktion von Vinylmagnesiumbromid mit Nitroarenen (Molverhältnis 3:1), bei der nach wässriger Aufarbeitung Indole in zufrie-



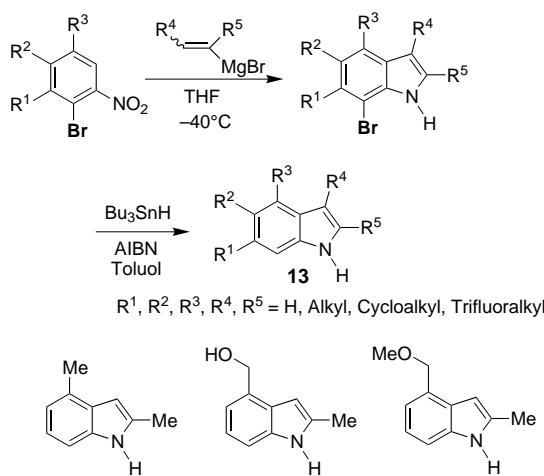
Schema 5. Mechanismus der Bildung der Indole **12** in der Bartoli-Reaktion.^[12]

denstellenden Ausbeuten erhalten wurden. Weitere Arbeiten^[13] ermöglichen die Aufklärung des Reaktionsmechanismus (Schema 5). Zuerst addiert ein Molekül des Grignard-Reagens an die Sauerstoffatome der Nitrogruppe, worauf sich das instabile O-alkylierte Produkt zum Nitrosoaren **11** zersetzt. Dieses reagiert mit Vinylreagentien viel schneller als die Ausgangsverbindung und geht sowohl normale als auch inverse Addition zu *N*-Aryl-*N*-vinylhydroxylamino- bzw. *N*-Aryl-*O*-vinylhydroxylaminomagnesium-Salzen ein. Die letztgenannte Verbindungsart liefert die Indole **12** durch eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung, die analog zur ehrwürdigen Fischer-Indolisierung^[14] verläuft.

Das Interesse an dieser häufig als Bartoli-Reaktion beschriebenen Umsetzung, die schnell zur kürzesten und flexibelsten Synthese für in 7-Stellung substituierte Indole wurde, erklärt sich daraus, dass das Indolringssystem in vielen Naturstoffen, Pharmazeutika und Agrochemikalien enthalten ist. Daher gibt es anhaltende Anstrengungen, effiziente Me-

thoden zur Synthese von Indol-derivaten zu entwickeln.^[15] Präparativ nützlich ist die Bartoli-Indolsynthese allerdings nur bei Verwendung aromatischer Nitroverbindungen mit einem *ortho*-Substituenten. Die vielleicht interessanteste Variante dieser Synthese, die möglicherweise nicht auf in 7-Stellung substituierte Indole beschränkt ist, ist die Kombination des Bartoli-Protokolls mit einem Weg über ein Heteroaryl-Radikal (Schema 6).^[16] Dabei fungiert ein 7-Bromsubstituent als Hilfsgruppe, um die Selektivität der [3,3]-sigmatropen Umlagerung sicherzustellen; anschließend lässt er sich leicht mit Tributylzinnhydrid entfernen, wobei die in 7-Stellung unsubstituierten Indole **13** erhalten werden.

Diese kurze Übersicht erinnert daran, dass man sich auf die traditionelle Synthesechemie verlassen kann, wenn es darum geht, ihr Potenzial zur Entdeckung verborgener Schätze anzupfen. Inzwischen kann die Kombination von Nitroarenen und Grignard-Reagentien als flexibles Werkzeug genutzt werden, um sich Syntheseherausforderungen zu stellen, die große Bedeutung in der angewandten Forschung haben. Die Suche nach neuen Zielen und die intensivere Verwendung dieser Methoden in der präparativen Organischen Chemie werden in naher Zukunft eng mit den



Schema 6. Verwendung von Brom als Hilfsgruppe zur selektiven Herstellung in 7-Stellung unsubstituierter Indolalkaloide **13** nach Dobbs.^[16]

neuartigen Optionen verknüpft sein, die die wiederbelebte magnesiumorganische Chemie bieten wird.

- [1] V. Grignard, *Ann. Chim.* **1901**, *24*, 433–490.
- [2] G. Bartoli, *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 109–115.
- [3] M. Mąkosza, J. Winiarski, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 282–289.
- [4] Y. Yost, H. R. Gutmann, C. C. Muscoplat, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 2119–2122; G. Bartoli, M. Bosco, G. Cantagalli, R. Dalpozzo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1985**, 773–779.
- [5] I. Sapountzis, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9390–9391.
- [6] Übersichten: a) M. Röttlander, L. Boymond, L. Berillon, A. Lepretre, G. Varchi, S. Avolio, H. Laaziri, G. Queguiner, A. Ricci, G. Cahiez, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 767–770; b) G. Varchi, A. E. Jensen, W. Dohle, A. Ricci, G. Cahiez, P. Knochel, *Synlett* **2001**, 477–480; c) A. E. Jensen, W. Dohle, I. Sapountzis, D. M. Lindsay, V. A. Vu, P. Knochel, *Synthesis* **2002**, 565–569.
- [7] a) *Modern Amination Methods* (Hrsg.: A. Ricci), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**; b) P. Dembech, G. Seconi, A. Ricci, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1281–1286.
- [8] A. Klapars, J. C. Antilla, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7727–7729; J. P. Wolfe, S. Wagan, J.-F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805–818.
- [9] J. C. Antilla, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2077–2079; P. Y. S. Lam, S. Deudon, K. M. Averill, R. Li, M. Y. He, P. DeShong, C. G. Clark, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7600–7601.
- [10] A. Alberti, F. Canè, P. Dembech, D. Lazzari, A. Ricci, G. Seconi, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1677–1681.
- [11] B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285–307; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259–281.
- [12] G. Bartoli, G. Palmieri, M. Bosco, R. Dalpozzo, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2129–2132.
- [13] M. Bosco, R. Dalpozzo, G. Bartoli, G. Palmieri, M. Petrini, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1991**, 657–663; G. Bartoli, M. Bosco, R. Dalpozzo, G. Palmieri, E. Marcantoni, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 2757–2761.
- [14] B. Robinson, *The Fischer Indole Synthesis*, Wiley-Interscience, New-York, **1982**.
- [15] R. J. Sundberg, *Indoles*, Academic Press, San Diego, **1996**; G. W. Gribble, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1045–1075.
- [16] A. Dobbs, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 638–641.