

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-290001

(P2005-290001A)

(43) 公開日 平成17年10月20日(2005.10.20)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>C07F 3/02</b>	C07F 3/02	B 4C023
<b>C07B 49/00</b>	C07B 49/00	4C033
<b>C07C 1/32</b>	C07C 1/32	4C055
<b>C07C 15/58</b>	C07C 15/58	4H006
<b>C07C 17/263</b>	C07C 17/263	4H048

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L 外国語出願 (全 64 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2005-106858 (P2005-106858)	(71) 出願人	505121545 ルードヴィッヒ・マクシミリアンス・ユニ ベルジテート ミュンヘン
(22) 出願日	平成17年4月1日(2005.4.1)		
(31) 優先権主張番号	04008081.4		
(32) 優先日	平成16年4月2日(2004.4.2)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		
		(74) 代理人	100104639 弁理士 早坂 巧
		(72) 発明者	ポール ノッシュェル ドイツ連邦共和国D-81475 ミュンヘ ン、ヴァンゲナーシュトラッセ 3
		(72) 発明者	アルカディ クラノフスキー ドイツ連邦共和国D-80336 ミュンヘ ン、ラントヴェーアシュトラッセ 34
		Fターム(参考)	4C023 BA01

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 有機マグネシウム化合物の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 有機マグネシウム化合物の製造において使用する試薬、並びにそのような有機マグネシウム化合物の製造方法を提供すること。更には、官能性を有する又は有しない有機化合物の製造方法、並びに有機金属化合物の製造における本発明の試薬の使用、並びにそれらと求電子剤との反応を提供すること。

【解決手段】 有機金属化合物の製造におけるリチウム塩 - Li Y の使用、及び求電子剤とそれらの反応、及び開示された方法によって得られる有機金属化合物。

【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

一般式、 $R^1(MgX)_n \cdot LiY$ を有する試薬であって、  
ここに、 $n$ は1又は2であり；

$R^1$ は、1個又はより多くのヘテロ原子B、O、N、S、Se、P、F、Cl、Br、I若しくはSiを含む、置換された又は無置換の、 $C_4 \sim C_{24}$ のアリール又は $C_3 \sim C_{24}$ のヘテロアリールであるか；直鎖状の又は分枝のある、置換された又は無置換の、 $C_1 \sim C_2$ のアルキル、 $C_2 \sim C_{20}$ のアルケニル又は $C_2 \sim C_{20}$ のアルキニルであるか；又は、置換された若しくは無置換の $C_3 \sim C_{20}$ のシクロアルキルであるか；又はそれらの誘導体であり；

10

X及びYは、独立して又は双方ともに、Cl、Br又はI、好ましくはClであるか； $HalO_n$ （ここに、 $n = 3, 4$ ）であるか；式 $RCO_2$ のカルボキシレートであるか；式ROのアルコキシド又はフェノキシドであるか；式 $LiO-R-O$ のジアルコキシドであるか；式 $(R_3Si)_2N$ のジシラジドであるか；式SRのチオレートであるか、 $RP(O)O_2$ であるか；又はSCORであり；ここにRは上記に $R^1$ として定義されたものであるか；式RNHの、直鎖状の又は分枝のある、置換された又は無置換の、 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル又は $C_3 \sim C_{20}$ シクロアルキルアミンであるか；式 $R_2N$ （ここに、Rは、上記定義に同じであるか又は $R_2N$ はヘテロ環状アルキルアミンを表す）のジアルキル/アリールアミンであるか；式 $PR_2$ （ここに、Rは、上記定義に同じであるか又は $PR_2$ はヘテロ環状ホスフィンを表す）のホスフィンであるか； $O_nSR$ （ここに、 $n = 2$ 又は3であり、Rは上記定義に同じ）であるか；又は $NO_n$ （ここに、 $n = 2$ 又は3）であるか；又はXは、上記に定義された $R^1$ であるか；またはそれらの誘導体である、試薬。

20

## 【請求項2】

$(R^1)_2Mg \cdot LiY$ である請求項1の試薬。

## 【請求項3】

$R^1(MgX)_n$ 及び $LiY$ をモル比0.05～6.0で含んでなるものである、請求項1の試薬。

## 【請求項4】

YがCl、tert-ブチレート又はsec-ブチレートである、請求項1ないし3の試薬。

## 【請求項5】

i-PrMgCl又はsec-BuMgClとLiClとの間のモル比が0.05～6.0のi-PrMgCl・LiCl又はsec-BuMgCl・LiClである、請求項1又は3、4の何れかの試薬。

30

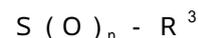
## 【請求項6】

有機マグネシウム化合物の製造方法であって：

a) 一般式 $R^2A$ を有する化合物であって、

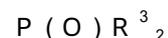
ここに、 $R^2$ は、 $R^1$ として定義されたものであるか；又は、置換された若しくは無置換の、フェロセン等のようなメタロセンであるか；又はそれらの誘導体であり、

Aは、H、Cl、Br、I、好ましくはBrであるか又は一般式：



ここに、 $n = 0, 1$ 又は2である基であるか、

又は、一般式：



ここに、 $R^3$ は独立して $R^1$ として定義されるものであるか又は；

$P(O)R^3_2$ は、ヘテロ環状ホスフィンオキシドを表すものである、

化合物を準備するステップと、

b) 請求項1ないし5の何れかの試薬を準備するステップと、

c) ステップa)及びb)で得られた化合物を、適した条件下に反応させるステップ；と含んでなり、それによりそれぞれの有機マグネシウム化合物を得るものである、方法。

40

50

## 【請求項 7】

請求項 1 ないし 5 の何れかの試薬が、 $R^1X$ 、 $Mg$  及び  $LiY$  を反応させることにより、又は、 $R^1(MgX)_n$  及び  $LiY$  を反応させることにより、又は  $R^1Li$  及び  $MgXY$  を反応させることにより得られるものである、請求項 6 の方法。

## 【請求項 8】

ステップ b) で得られる化合物が、ステップ a) で得られる化合物のモル当たり 0.4 ~ 6.0 のモル量で使用されるものである、請求項 6 又は 7 の方法。

## 【請求項 9】

ステップ b) で得られる化合物が、適した溶媒中において溶液として使用されるものである、請求項 6 ないし 8 の何れかの方法。

10

## 【請求項 10】

該溶媒が、テトラヒドロフラン、2-メチルエテトラヒドロフラン、ジブチルエーテル、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン類好ましくは 1,4-ジオキサン、トリエチルアミン、ピリジン、エチルジイソプロピルアミン、ジクロルメタン、1,2-ジクロルエタン、ジメチルスルフィド、ジブチルスルフィド、ベンゼン、トルエン、キシレン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン又はこれらの組み合わせである、請求項 9 の方法。

## 【請求項 11】

該溶液が更に、ポリエーテル又はポリアミン、特にクラウンエーテル、ジオキサン、オリゴ-又はポリエチレングリコールエーテル、尿素誘導体、式  $RCO NR_2$  のアミド(ここに、 $R$  は、請求項 1 おける定義に同じであり基は同一でも異なってもよい)、特に好ましくは 1,4-ジオキサン又は 15-クラウン-5、又はそれらの組み合わせである、1種又は2種以上の添加剤を含有するものである、請求項 9 又は 10 の方法。

20

## 【請求項 12】

溶液が、0.05 ~ 3.0 M、好ましくは 1.0 ~ 2.5 M である請求項 9 ないし 11 の方法。

## 【請求項 13】

官能性を有する又は官能性を有しない有機化合物を製造するための方法であって、請求項 6 ないし 12 の何れかのステップ a) ~ c) を含み、そして

d) 得られた有機マグネシウム化合物を有機又は無機の求電子剤 ( $E^+$ ) 又は ( $E$ ) と反応させることを含む方法。

30

## 【請求項 14】

- 78 ないし 80 の範囲の温度、好ましくは室温で行われるものである、請求項 6 ないし 13 の何れかの方法。

## 【請求項 15】

有機金属化合物の製造及びそれらと求電子剤との反応における、請求項 1 ないし 5 の何れかの試薬の使用。

## 【請求項 16】

有機金属化合物の製造及びそれらと求電子剤との反応における、 $LiY$  (ここに、 $Y$  は請求項 1 における定義に同じ) の使用。

40

## 【請求項 17】

請求項 6 ないし 14 の何れかの方法によって得ることのできる有機金属化合物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、有機マグネシウム化合物の製造において使用するための試薬、並びにそのような有機マグネシウム化合物の製造方法に向けられている。本発明は、更に、有機化合物の製造方法をも提供する。それは更には、有機金属化合物の製造に並びにそれらと求電子剤との反応における、本発明の試薬の使用をも提供する。最後に、本発明は、有機金属化合物の製造における及びそれらと求電子剤との反応における、リチウム塩  $LiY$  の使用に

50

、並びに、それら開示された方法によって得ることのできる有機金属化合物に向けられている。

【背景技術】

【0002】

多官能性有機金属は、現代の有機合成において重要な中間体である<sup>(1)</sup>。

これらの試薬の最もよい製造方法の1つは、ハロゲン-金属交換反応である。Br/Li交換は低い温度で起きる素早い反応であるが、対応するBr/Mg交換は、これよりかなり遅く、幾つかの理由で重大な合成上の制限となっている。すなわち、

(i) 交換に、より高温が必要であり、従って多くの官能基と両立しない、

(ii) 特に電子に富んだ芳香族臭化物上での遅いBr/Mg交換は、反応中にやはり生成するものである臭化アルキル(通常、イソプロピルブロマイド)からのHBrの脱離と競合し、このため、低収率に終わる。Br/Mg交換の触媒反応があれば、極めて望ましい方法となろう。

10

【0003】

最近、本発明者は、高度に官能性を有するハロゲン化アリール-及びヘテロアリールマグネシウムが、ヨウ素-マグネシウム交換反応を用いることによって容易に製造できることを示した<sup>(2)</sup>。交換試薬として、i-PrMgX(X=Cl, Br)が、最も便利であることが判明している。ある場合には、この交換反応は、i-PrMgXに配位しBr-Mgを「分子内」交換させる強力な電子吸引性の及び(又は)キレート性の基が存在している場合には、幾つかのアリール及びヘテロアリールブロマイドへと拡張できた<sup>(3)</sup>。

20

【0004】

基本的には、I/Mg交換反応は、官能性を有するアリール及びヘテロアリール化合物を製造するための卓越した方法である。それは、1つの主要な欠点として、時に不安定で、しばしば高価であり又は商業的に入手できない、有機ヨウ化物の使用を必要とする。Br/Mg交換のための基質としてアリールブロマイドを使用するという代替法は知られているが、i-PrMgCl又はi-Pr<sub>2</sub>Mgを用いる交換反応の遅い反応速度のために、非常に反応性に富んだアリールブロマイド(数個の電子吸引性基を有する)だけに強く限定されていた。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

30

【0005】

従って、本発明の基礎をなす課題は、有機マグネシウム化合物の製造の改良方法を提供することである。また、本発明の基礎をなす更なる課題は、求電子剤(E<sup>+</sup>)に対し、より高い反応性を有する有機マグネシウム化合物を提供することである。

これらの課題は、独立請求項の主題によって解決される。好ましい具体例は、従属請求項に提示されている。

【課題を解決するための手段】

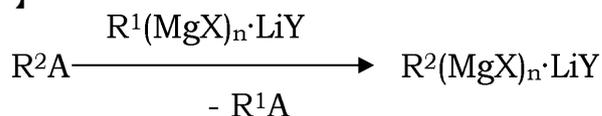
【0006】

本発明者は、混合有機金属R<sup>1</sup>(MgX)<sub>n</sub>·LiYを用いることにより、温和な条件にて、高収率で望みのグリニヤール(Grignard)試薬をもたらす、従来はBr/Mg交換反応によって凡庸な収率でのみ可能であった多くの、官能基を有するグリニヤール化合物の製造を可能にする、迅速な交換反応が起こることを見出した。本発明の方法は、特に、アリール、ヘテロアリール、アルケニル、アルキニル又はアルキルマグネシウム化合物の製造を大きく効率化し、大学における並びに企業の研究室における、大規模な使用に広い用途を有する。基本的には、本発明の方法は、次の反応スキームに対応する。

40

【0007】

【化1】



50

## 【0008】

第1の側面によれば、本発明は、有機マグネシウム化合物の製造に使用するための試薬に向けられており、該試薬は、一般式  $R^1(MgX)_n \cdot LiY$  を有し、

ここに、 $n$  は1又は2であり；

$R^1$  は、1個又はより多くのヘテロ原子  $B$ 、 $O$ 、 $N$ 、 $S$ 、 $Se$ 、 $P$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$  若しくは  $Si$  を含む、置換された又は無置換の、 $C_4 \sim C_{24}$  のアリアル又は  $C_3 \sim C_{24}$  のヘテロアリアルであるか；直鎖状の又は分枝のある、置換された又は無置換の、 $C_1 \sim C_{20}$  のアルキル、 $C_2 \sim C_{20}$  のアルケニル又は  $C_2 \sim C_{20}$  のアルキニルであるか；又は、置換された若しくは無置換の  $C_3 \sim C_{20}$  のシクロアルキルであるか；又はそれらの誘導体であり；

10

$X$  及び  $Y$  は、独立して又は双方ともに、 $Cl$ 、 $Br$  又は  $I$ 、好ましくは  $Cl$  であるか； $HalO_n$  (ここに、 $n = 3, 4$ ) であるか；式  $RCO_2$  のカルボキシレートであるか；式  $RO$  のアルコキシド又はフェノキシドであるか；式  $LiO-R-O$  のジアルコキシドであるか；式  $(R_3Si)_2N$  のジシラジドであるか；式  $SR$  のチオレートであるか、 $RP(O)O_2$  であるか；又は  $SCOR$  であり；ここに  $R$  は上記に  $R^1$  として定義されたものであるか；式  $RNH$  の、直鎖状の又は分枝のある、置換された又は無置換の、 $C_1 \sim C_{20}$  アルキル又は  $C_3 \sim C_{20}$  シクロアルキルアミンであるか；式  $R_2N$  (ここに、 $R$  は、上記定義に同じであるか又は  $R_2N$  はヘテロ環状アルキルアミンを表す) のジアルキル/アリアルアミンであるか；式  $PR_2$  (ここに、 $R$  は、上記定義に同じであるか又は  $PR_2$  はヘテロ環状ホスフィンを表す) のホスフィンであるか； $O_nSR$  (ここに、 $n = 2$  又は  $3$  であり、 $R$  は上記定義に同じ) であるか；又は  $NO_n$  (ここに、 $n = 2$  又は  $3$ ) であるか；又は  $X$  は、上記に定義された  $R^1$  であるか；またはそれらの誘導体である。

20

## 【0009】

$X$  及び  $R^1$  は、 $X = R^1$  の場合、通常は同じ置換基であるが、しかしながら、 $R^1$  について示した定義の範囲内において、異なったものであり得ることに注意しなければならない。

## 【0010】

本発明はまた、式  $XMg-R^1-MgX \cdot LiY$  (すなわち、 $n = 2$  の場合) の化合物をも含むことが、明示的に言及されている。更には、「 $R_2$ 」が本出願において示されているとき (例えば、 $R_2N$  又は  $PR_2$ ) は常に、両  $R$  は、上記定義に従って、同一であっても異なってもよい。

30

## 【0011】

加えて、驚くべきことに、 $R^1(MgX)_n \cdot LiY$  を用いたときの交換速度が、もし  $X = R^1$  であれば、更に促進されることが判明した。この試薬は、新しい試薬  $(R^1)_2Mg \cdot LiY$  の形成をもたらすポリエーテル又はポリアミンの添加によって達成される。

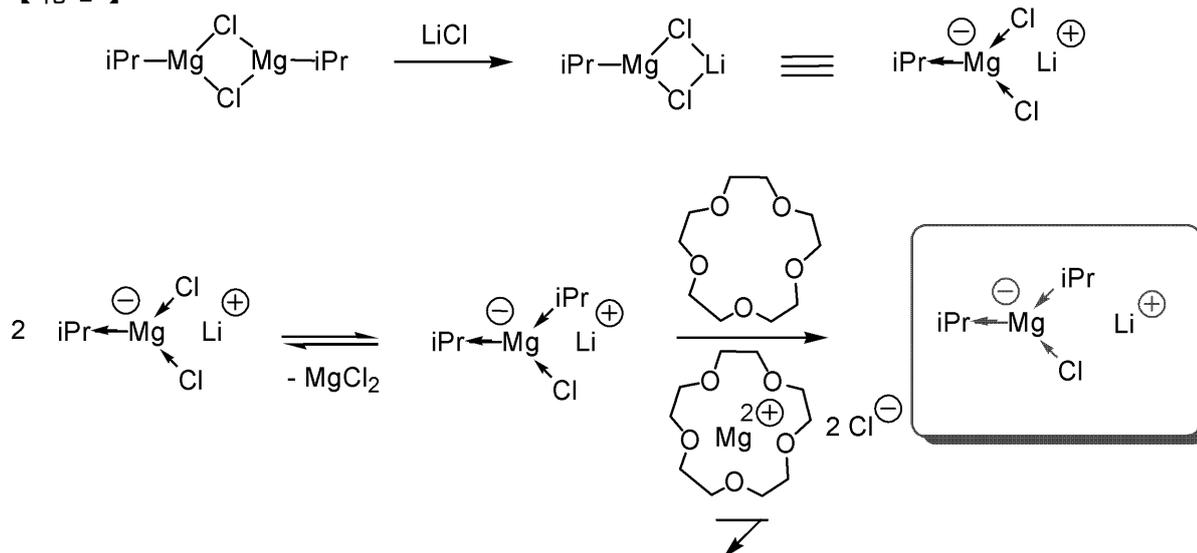
従って、好ましい一具体例において、本試薬は、 $(R^1)_2Mg \cdot LiY$  である。

## 【0012】

この予想外の発見に関わるメカニズムは、次のように説明し得る：

## 【0013】

## 【化 2】



10

## 【0014】

本システムは、通常は、以下に概説するように少なくとも1種の溶媒、及び少なくとも1種の添加剤（やはり下記を参照）を使用することを必要とすることに注意すべきである。例えば、THFは、溶媒として単独で又は他の溶媒と組み合わせて使用でき、そしてクラウンエーテルが上に概説したように添加剤として使用でき、それは直接、試薬  $(R^1)_2Mg \cdot LiY$  の形成に参与する。

20

## 【0015】

その一般則には、幾つかの溶媒は添加剤としても使用できまたその逆も真であるという点において、例外があり得る。例えば、純粋なジオキサン中で、下に概説するように、 $(R^1)_2Mg \cdot LiY$  を製造することが可能である。

## 【0016】

ジオキサンは、幾つかの有利な性質を有しており、それは、例えば、安価で、無毒で、工業的であり、容易に引火せず、高沸点で、余り吸湿性のない、取り扱い易く乾燥させ易い溶媒であり、従って、實際上理想的な溶媒であり且つ添加剤である。そして、それは適した添加剤且つ溶媒として、上記の反応に役立つ。

30

## 【0017】

上記反応の一例として、本試薬は、 $i-PrMgCl \cdot LiCl$  の溶液を、15-クラウン-5（これは、最もよい結果を与える；表3の項目4を参照）等のようなクラウンエーテルで、又はより一般には、他のポリエーテル若しくはポリアミンで、単に処理することによってその場において（*in situ*）作られる。表3を参照。顕著なことに、且つ上述したとおり、速度の増大を達成する最も安価な方法は、ジオキサン（10体積%）の添加を用いることであり、これは、24時間の反応時間の後に、100%の変換（4-プロモアニソールを4-メトキシ-フェニルマグネシウムにクロライド）をもたらす。比較として、THF中での  $i-PrMgCl \cdot LiCl$  との同じ反応の実施は、同じ時間の後に僅かに31~39%の変換を与えるに過ぎない。LiClなしに15-クラウン-5又はジオキサンを  $i-PrMgCl$  に添加することは、何らの速度増大ももたらさないことに注目するのも重要である。

40

## 【0018】

従って、1,4-ジオキサン（又は、オリゴ若しくはポリエチレングリコールエーテル若しくはポリアミドのような関連したポリエーテル）の添加は、Br/Mg交換のような交換反応を更に高め、例えば、従来は不完全な反応をもたらした条件下に、臭化物を、対応するグリニヤール試薬へと変換することを可能にするであろう。これについての更なる説明は、「実施例」の章に見出されよう。

## 【0019】

50

一具体例によれば、本試薬は、 $R^1(MgX)_n$  及び  $LiY$  を、モル比  $0.05 \sim 6.0$  の間に含んでなる。

【0020】

好ましい一具体例によれば、 $R^1(MgX)_n \cdot LiY$  又は  $LiY$  中において、 $Y$  は  $Cl$  である。尚も更に好ましい一具体例においては、 $R^1(MgX)_n \cdot LiY$  は、 $i-PrMgCl \cdot LiCl$  又は  $sec-BuMgCl \cdot LiCl$  である。 $i-PrMgCl$  又は  $sec-BuMgCl$  と  $LiCl$  との間の好ましいモル比は、 $0.05 \sim 6.0$  である。

【0021】

更なる好ましい一具体例によれば、 $R^1(MgX)_n \cdot LiY$  又は  $LiY$  中において、 $Y$  は  $tert$ -ブチレート又は  $sec$ -ブチレートである。過塩素酸リチウム、リチウムアセチルアセトネート、臭化リチウム、ヨウ化リチウム、及びテトラフルオロホウ酸リチウム等のような他のリチウム塩もまた本発明に含まれるが、好ましさは、より低い。

10

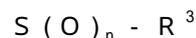
【0022】

第2の側面によれば、本発明は、有機マグネシウム化合物の製造方法であって：

a) 一般式  $R^2A$  を有する化合物であって、

ここに、 $R^2$  は、 $R^1$  として定義されたものであるか；又は、置換された若しくは無置換の、フェロセン等のようなメタロセンであるか又はそれらの誘導体であり、

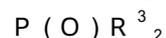
$A$  は、 $H$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、好ましくは  $Br$  であるか又は一般式：



ここに、 $n = 0, 1$  又は  $2$  である基であるか、

20

又は、一般式：



ここに、 $R^3$  は、独立して、 $R^1$  として上に定義されている基であるか（本文脈において  $R^3$  は、同一でも異なってもよいことに注意すべきである）又は；

$P(O)R^3_2$  は、ヘテロ環状ホスフィンオキドを表すものである、化合物を準備するステップと、

b) 上に定義された式  $R^1(MgX)_n \cdot LiY$  に従った試薬を準備するステップと、

c) ステップ a) 及び b) で得られた化合物を、適した条件下に反応させるステップ；

とを含んでなり、それによりそれぞれの有機マグネシウム化合物を得るものである、方法。

30

【0023】

c) で得られる有機マグネシウム化合物は、更に単離することができる。

【0024】

$R^2$  がアリール又はヘテロアリール化合物である場合、それは、1個又はより多くの基  $FG$  で置換されていてよく、ここに  $FG$  は、好ましくは  $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $CN$ 、 $CO_2R$ 、 $OR$ 、 $OH$ 、 $NR_2$ 、 $NHR$ 、 $NH_2$ 、 $PR_2$ 、 $P(O)R_2$ 、 $CONR_2$ 、 $CONHR$ 、 $SR$ 、 $SH$ 、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、 $C=NR$ 、 $R$ （ここに  $R$  は、 $R^1$  についての上記定義に同じ）より選ばれることに、注意すべきである。 $R^2A$  の好ましい例は、プロモナフタレン、プロモフェナントレン、プロモアニソール、プロモチオフェン、プロモチアゾール、プロモピリジン、1-プロモ-3-フルオロベンゼン、3-プロモベンゾチオフェン、1, 2-ジプロモベンゼン、1, 2, 4-トリプロモベンゼン及びそれらの誘導体、並びに、以下に記載される更なる化合物である。

40

【0025】

原理的に、例えば以下の参考文献に引用されているあらゆる種類の官能基  $FG$  を使用することが可能であるが、それらに限定されない：

a) Handbook of Grignard reagents; edited by Gary S. Silverman and Philip E. Rakita (Chemical industries; v. 64).

b) Grignard reagents New Developments; edited by Herman G. Richey, Jr., 2000, John Wiley & Sons Ltd.

c) Methoden der Organischen Chemie, Houben-Weyl, Band XIII/2a, Metallorganisc

50

he Verbindungen Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Zn, Cd. 1973.

d) The chemistry of the metal-carbon bond, vol 4. edited by Frank R. Hartley. 1987, John Wiley & Sons.

【0026】

更なる具体例によれば、一般式  $R^1(MgX)_n \cdot LiY$  の試薬は、 $R^1X$ 、 $Mg$  及び  $LiY$  を反応させることにより、又は、 $R^1(MgX)_n$  及び  $LiY$  を反応させることによって、又は  $R^1Li$  と  $MgXY$  とを反応させることによって、提供される。この反応において使用するための幾つかの成分は、商業的に入手可能であり、従って、新たに合成する必要はないことに注意すべきである（例えば、 $R^1MgX$  として  $i-PrMgCl$  は、Aldrich 又は Strem CAS [1068-55-9] から商業的に入手可能である）。

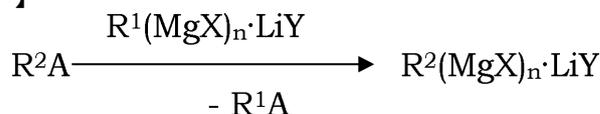
10

【0027】

一具体例によれば、ステップ b) で準備される試薬は、ステップ a) で準備される化合物 1 モル当たり 0.4 - 6.0 モルのモル量で使用される。一般に、一般式  $R^1(MgX)_n \cdot LiY$  を有する本発明の試薬は、a) で準備される化合物（一般式  $R^2A$ ）1 モル当たり、試薬 6.0 モルまでを加えることができる。 $R^2A$  の 1 モル当たりの下限である 0.4 モルは、本発明の効果、すなわち、慣用の反応：

【0028】

【化3】



20

【0029】

における目覚しい速度上昇が、この下限より下の値を使用した場合には達成されないかもしれないことを意味する。

【0030】

上記式において、 $R^1(MgX)_n \cdot LiY$  及び  $R^2(MgX)_n \cdot LiY$  において、 $n$  が異なってよいことに、注意すべきである。

【0031】

上記反応は、適切な溶媒中において行われる。好ましくは、 $R^1(MgX)_n \cdot LiY$  を溶解させる溶媒は、不活性の非プロトン性溶媒であり、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、2-メチルテトラヒドロフラン、ジブチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、トリエチルアミン、ピリジン、エチルジイソプロピルアミン、ジクロルメタン、1,2-ジクロルエタン、ジメチルスルフィド、ジブチルスルフィド、ベンゼン、トルエン、キシレン、ペンタン、ヘキサン若しくはヘプタン、又はそれらの組み合わせ、及び/又は、上に引用した文献中で示されているグリニヤール反応の実施のために通常使用される溶媒である。

30

【0032】

上に概説されているように、溶媒への 1 種又はより多くの添加剤の添加は、改良された試薬  $(R^1)_2Mg \cdot LiY$  を与え得る。この添加剤は、ポリエーテル又はポリアミン、特にクラウンエーテル、ジオキサン、オリゴ-又はポリエチレングリコールエーテル、尿素の誘導体、一般式  $RCO NR_2$  のアミド（ここに、 $R$  は、請求項 1 における定義に同じであり、置換基は、同一でも異なってもよい）、から選択でき、最も好ましくは、1,4-ジオキサン又は 15-クラウン-5 又はこれらの組み合わせである。本発明において使用してよい添加剤の更なる例は、下の表 3 に掲げられている。

40

【0033】

更なる具体例によれば、 $R^1(MgX)_n \cdot LiY$  の上記溶液は、0.05 ~ 3.0 M、好ましくは、1.0 ~ 2.5 M である。原則として、この溶液の濃度が高いほど、全体としての反応は一層良好に起こる。しかしながら、一般に、3 M を超える  $R^1(MgX)_n \cdot LiY$  の溶液は、それ以上の可溶性がなく、従って本発明においては機能しないであろう。

【0034】

50

粉末としての  $R^1(MgX)_n \cdot LiY$  の使用（溶媒なしで又は配位した溶媒と共に）もまた可能であり、貯蔵のためには特に便利である。

## 【0035】

更なる一側面によれば、本発明は、官能基を有する又は官能基を有しない有機化合物を製造するための方法であって；

上記のステップ a) ~ c) 及び、

d) 得られた有機マグネシウム化合物を有機又は無機の求電子剤 ( $E^+$ ) 又は ( $E^-$ ) と反応させるステップ

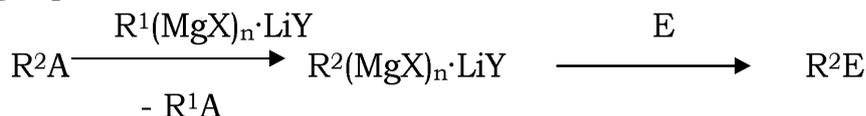
を含んでなる方法を提供する。

## 【0036】

この反応は、次の反応スキームに従う：

## 【0037】

## 【化4】



## 【0038】

グリニヤール試薬との反応に一般に用いられる求電子剤の例が、上記の参考文献 a) ~ d) に引用されているが、それらに限定されない。

## 【0039】

求電子剤の具体例は、 $RCHO$ 、 $RCOX$ 、 $X_nPR_{3-n}$  ( $n = 1, 2, 3$ )、 $X_nP(O)R_{3-n}$  ( $n = 1, 2, 3$ )、 $RX$ 、 $RCO_2R$ 、 $RCN$ 、 $R_nSi-X_{4-n}$  ( $n = 0, 1, 2, 3$ )、 $R_nSnX_{4-n}$  ( $n = 0, 1, 2, 3$ ) 又は  $RSSO_nR$  ( $n = 0, 1, 2$ )、 $RNO_2$ 、 $RNO$ 、 $RN=NSO_2R$ 、 $RC=NR$ 、 $B(OR)_3$  であり、ここに、 $X$  は、ハロゲン又は  $S(O)_nR$  基であり、ここに  $n = 0, 1$  又は  $2$  であり、 $R$  は、通常、上記  $R^1$  で定義される。

## 【0040】

またも、2個又は3個の  $R$  が1つの式に含まれるとき、それらは同一でも相互に異なってもよいことに注意すべきである。

## 【0041】

しかしながら、本発明は、これらの例に限定されず、 $LiY$  と複合体形成したグリニヤール試薬の改良反応が、全てのタイプの求電子剤について観察される。

## 【0042】

上記の方法は、 $-78 \sim 80$  の範囲の温度にて、好ましくは室温にて、行われる。温度範囲の上限は、一般に、使用した溶媒それぞれの沸点である。

## 【0043】

更なる一側面によれば、本発明は、有機金属化合物の製造における試薬  $R^1(MgX)_n \cdot LiY$  の使用、及び求電子剤とそれらとの反応に向けられている。

## 【0044】

本発明の更なる一側面は、有機金属化合物の製造における  $LiY$  の使用、及び求電子剤とのそれらの反応に向けられており、ここに  $Y$  は、上記に同じである。特に  $LiCl$  が上記の交換反応の変換速度を劇的に増大させることが判明したことに、注意すべきである。比較のため、添付の表2を参照。

## 【0045】

最後の一側面によれば、本発明は、有機金属化合物を提供し、それは、上記の第2の側面による方法によって得られる。本反応の複合体化した生成物、すなわち一般式  $R^2(MgX)_n \cdot LiY$  の生成物は、求電子剤 ( $E^+$ ) または ( $E^-$ ) に対して、従来技術の試薬より遥かに高い反応性を有し、また適切な各溶媒（上記参照）へのその溶解度も、優れている。

10

20

30

40

50

## 【発明の効果】

## 【0046】

こうして、本発明の方法により、従来技術の方法の凡庸でしかない収率に比して、100%までの変換率を達成することが可能である。

## 【0047】

本発明は、以下の図面及び実施例を参照して更に記述されよう。しかしながら、本発明がそのような図面及び実施例に限定されないということ、理解しなければならない。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0048】

本発明は、添付の図面参照して、今や、以下に一層完全に記述されよう。以下の具体例は、本開示が徹底し且つ完全になるよう、そして当業者に本発明の範囲を完全に理解させるように提供されている。

## 【0049】

別に定義しない限り、本明細書において用いられている全ての技術的及び科学的用語は、本発明の当業者に一般に理解されているのと同じ意味を有する。本明細書に述べられている全ての刊行物及び他の参考文献は、それらの全体が参照により導入されている。

## 【0050】

本明細書において用いられている、「アルキル」、「アルケニル」及び「アルキニル」の語は、直鎖状及び分枝鎖状の、置換された及び無置換の、 $C_1 \sim C_{20}$ 化合物をいう。これらの化合物についての好ましい範囲は、 $C_1 \sim C_{10}$ 、好ましくは $C_1 \sim C_5$ （低級アルキル）、並びに、アルケニル及びアルキニルにつき、それぞれ、 $C_2 \sim C_{10}$ 及び好ましくは $C_2 \sim C_5$ である。「シクロアルキル」の語は、一般に、直鎖状及び分枝鎖状の、置換された及び無置換の、 $C_3 \sim C_{20}$ をいう。ここに、好ましい範囲は、 $C_3 \sim C_{15}$ であり、より好ましくは $C_3 \sim C_8$ である。

## 【0051】

本明細書において用いられている「アリール」の語は、置換された又は無置換の $C_4 \sim C_{24}$ アリールをいう。「ヘテロアリール」により、B、O、N、S、Se、Pのようなヘテロ原子の1個又はより多くを含む、置換された又は無置換の $C_3 \sim C_{24}$ ヘテロアリールを意味する。双方について好ましい範囲は、 $C_4 \sim C_{15}$ であり、より好ましくは $C_4 \sim C_{10}$ である。

## 【0052】

本発明者は、今や、複合体 $R^1(MgX)_n \cdot LiY$ 、例えば $i-PrMgCl \cdot LiCl$ を用いることにより、交換反応、例えば $Br/Mg$ 交換反応、を触媒することが可能なことを見出した。一例として、1-ブromo-3-フルオロベンゼン(1a)は、 $i-Pr_2Mg$ と遅く不完全な交換反応しかせず(1.1当量、室温、3時間)、ベンズアルデヒドとの反応後に対応するアルコール2aを50%の単離収率でもたらす<sup>(3a)</sup>。他方、同じ条件下における $i-PrMgCl \cdot LiCl$ との反応は、中間体マグネシウム試薬3aを、テトラデカンを用いてGC分析により判定したところによれば、95%の収率で与える。ベンズアルデヒドとの反応後に、アルコール2aが、85%の単離収率で得られる(スキーム1)。

## 【0053】

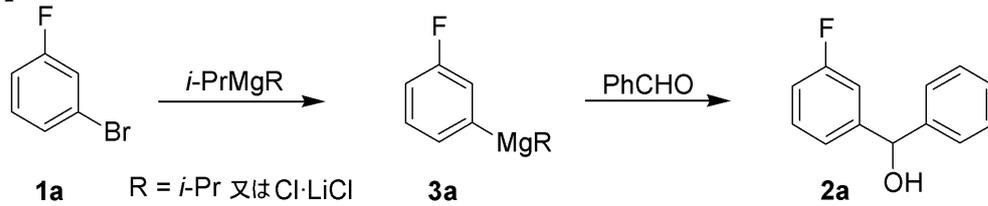
10

20

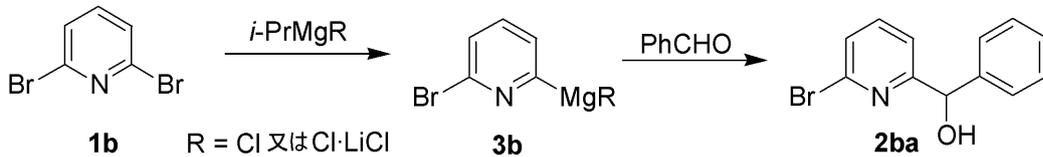
30

40

## 【化5】



*i-Pr*<sub>2</sub>Mg 使用により: 50%  
*i-PrMgCl*·LiCl 使用により: 85%



*i-PrMgCl* (2 equiv.) 使用により: 42%  
*i-PrMgCl*·LiCl (1.1 equiv.) 使用により: 89%

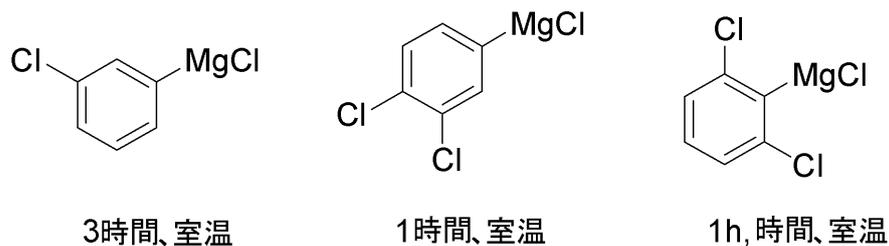
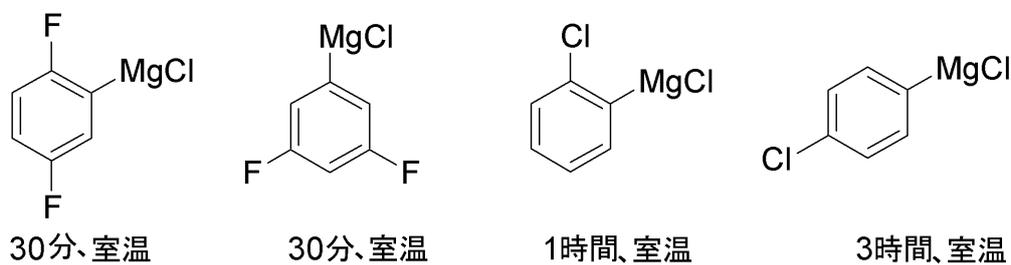
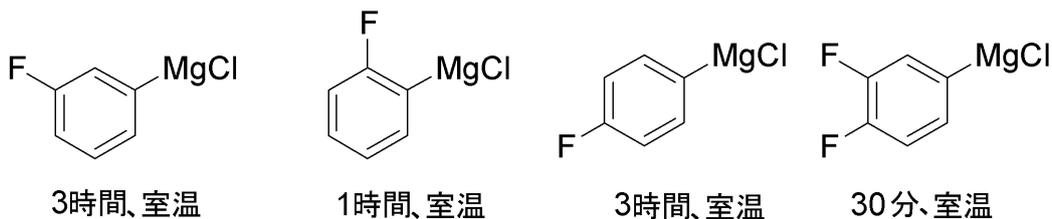
## スキーム1

## 【0054】

種々のフルオロ - 及びクロロ - 置換アリールプロマイドが、*i-PrMgCl*·LiCl を用いて、対応するマグネシウム試薬へと室温で容易に変換される。この変換は、0.5 ~ 3 時間で完了し、これは、*i-PrMgCl* 又は *i-Pr*<sub>2</sub>Mg を用いる従来の手順とは強い対照をなしている (スキーム2)。

## 【0055】

## 【化6】

スキーム2. *i-PrMgCl*·LiCl によるアリールマグネシウム試薬の製造の反応時間

10

20

30

40

50

## 【0056】

同様に、この触媒は、2, 6-ジプロモピリジン(1b)のような、ヘテロ環状系にも適用できる。このジプロマイドはまた、Br/Mg交換反応を行うには、 $i\text{-Pr}_2\text{Mg}$ <sup>(3a)</sup>又は $i\text{-PrMgCl}$ <sup>(3f)</sup>の使用も必要とする。これらの条件下において、ベンズアルデヒドとの反応は、所望のアルコール2baを、僅か42%の収率でしか与えない<sup>(3f)</sup>。我々は、ここでも、交換試薬としての $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ の優秀性を観察し、試薬 $i\text{-Pr}_2\text{Mg}$ の使用が4時間という反応時間を要するのに対し、25にて1時間の反応時間の後92%の変換を観察した。この新しい試薬 $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ を用いて、その所望の反応性生物(2ba)は89%の単離収率で得られる(スキーム1)。やはり優れた結果が、2, 6-ジプロモピリジン(1b)から形成されたグリニヤール試薬(3b)と他の求電子剤(表1、番号1~3)との反応においても観察された。3, 5-ジプロモピリジンの場合のBr/Mg交換は、-10にて15分で行うことができ、アリルプロマイドとの反応は、アリル化されたピリジン2caを卓越した収率(表1、番号4)で与える。活性のより低い3-プロモピリジンもまた、対応するグリニヤール試薬3vへと室温にて5分以内で容易に変換することができ、アリルプロマイドとの反応後3-アリルピリジン2vaを、殆ど定量的収率でもたらす。2-プロモチオフェン、3-プロモチオフェン、3-プロモベンゾチオフェン及び2-プロモチアゾール等のような他のヘテロ環状系が、室温にて容易に $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ と反応し、種々の求電子剤との反応後、対応する生成物2ra~2uaを、優れた乃至卓越した収率で、与える(表1、番号29~32)。チアゾール基が容易にアルデヒド官能性へ変換できることから、我々のアプローチが、グリニヤール試薬3rと種々の求電子剤との反応を介した種々のアルデヒドの合成に途を開いたことに、特に注意すべきである。

10

20

## 【0057】

この挙動は、全般的であり、 $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ の使用は、 $i\text{-PrMgCl}$ 又は $i\text{-Pr}_2\text{Mg}$ に比して、より素早いBr/Mg交換を可能にする。また、過剰の試薬の必要なしに(通常1.1又は1.05当量の $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ が使用される)、望みの有機マグネシウム試薬への変換を、劇的に増大する。更には、得られるマグネシウム試薬の反応性は、改善もされるようであり、求電子剤との捕捉反応において、より高い収率をもたらす。31のような、オルト位に置換基を有する立体的に障害されたグリニヤール試薬が、室温での12時間の反応時間内に得られ、ベンズアルデヒドの添加後、望みのアルコール21aを90%の収率で与える(表1、番号21)。芳香環が電子に富んでいればいる程、 $i\text{-PrMgCl}$ を用いた交換反応は、より遅い。2-メトキシ-1-プロモベンゼン(1h)は、しかしながら、室温にて24時間の反応時間の後に、90%を超える収率で望みのマグネシウム試薬3hへと変換される。PhSSPhとのその反応の後、チオエーテル2haが、90%の収率で得られる(番号12)。広範な種々の求電子剤が、 $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ <sup>(4)</sup>とのトランスメタル化ステップの後これらのグリニヤール試薬と反応して、アリル化及びアシル化の実施を可能にする(番号14)。

30

## 【0058】

高度に置換されたクロロ及びメトキシアリアルプロマイドが、望みのグリニヤール試薬3i, jへと、容易に変換できる。 $\text{ClPPH}_2$ との反応及び酸化的処理の後、ホスフィンオキシド2ia, jaが、高収率で得られる(番号15、16)。このタイプの化合物は、非対称の触媒のためのP-リガンドとの関係において、興味深い<sup>(5)</sup>。シアノ基等のような官能基もまた許容される。従って、-7のTHF中での4-プロモベンゾニトリルの反応は、 $i\text{-PrMgCl}$ を用いては望みのアリアルマグネシウム試薬(3d)を50%の変換でしかもたらさないのに対し、 $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ とでは90%を超えるのが観察される(スキーム3)。ベンズアルデヒドの添加は、アルコール2daを81%の収率で与えるが、アリルプロマイドによるアリアルマグネシウム試薬(3d)のアリル化は、92%の収率で、対応する4-アリルベンゾニトリルをもたらす(表1の番号5, 6)。更なる情報については図3を参照のこと。

40

## 【0059】

50

グリニヤール試薬 3 e, f は、0 にて 3 時間以内に形成され、種々の求電子剤との反応の後、優れた収率を示した (番号 5 ~ 10)。プロモナフタレンやプロモフェナントレン誘導体のような、通常は非反応性の化合物が、ベンズアルデヒド (番号 22、24) 及びアリルプロマイドの双方と容易に反応する対応するグリニヤール試薬 3 m, n (番号 22 ~ 25) へと、優れた収率で容易に変換される (番号 23)。CuCN · 2LiCl (0.2 当量) との触媒的トランスメタル化及びエチル 4 - ヨードブチレートとの - 10 での 4 時間の反応の後、望みの交差カップリング生成物 2 n b が 81% の収率で得られる (番号 25)。上で指摘したように、3 o 及び 3 p のような、種々のジクロロ置換グリニヤール試薬が、容易に製造でき、芳香族及び脂肪族アルデヒドと反応して、対応するアルコール 2 o a、2 p a を、83% 及び 92% の収率で与える (番号 26、27)。エステル基もまた、オルト位に許容され、従って、マグネシウム試薬 3 q が、- 45 で 12 時間以内に製造され、アリルプロマイドとの反応は、対応するアリル化されたエステル 2 q a を 82% の収率でもたらす。

10

## 【0060】

目覚しいことに、1, 2 - ジプロモベンゼンの場合、モノ交換反応のみが起こり、望みのグリニヤール試薬 (3 k) を、反応サンプルの GC 分析により示されるところでは、殆ど定量的収率で与える (- 15、1.5 時間)。2 - プロモフェニルマグネシウムクロライド (3 k) と 3 - ヨード - 2 - シクロヘキセン - 1 - オンとの反応は、予期されたエノン (2 k c) を 86% の収率で生成する。グリニヤール試薬 3 k もまた、種々の求電子剤に対して優れた活性を示す (番号 17 ~ 20)。これらの反応の種々の変形及び数種の重要な新しいマグネシウム試薬が、表 1 の番号 21 ~ 33 に報告されている。

20

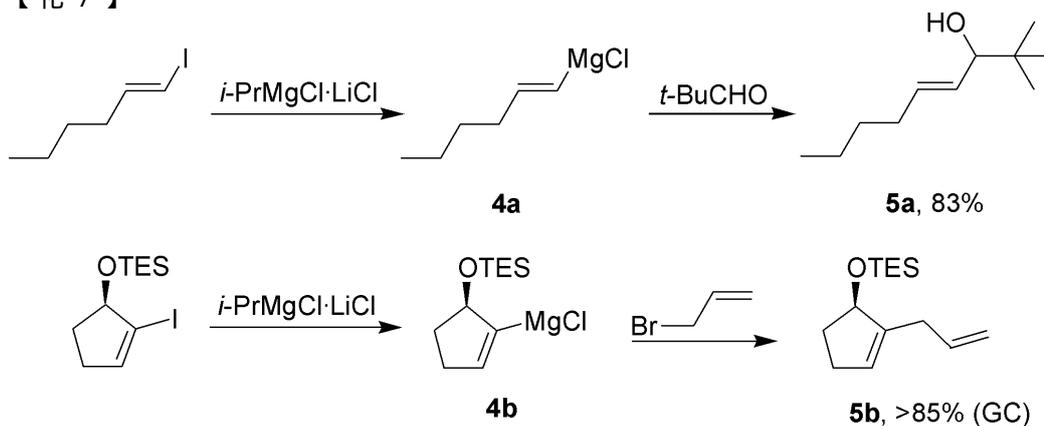
## 【0061】

立体化学的に十分定義された E - 又は Z - アルケニルマグネシウム化合物の立体選択的な製造は、E - 又は Z - アルケニルハライド (halide) へのマグネシウムの直接挿入によっては不可能であることから、このヨード・マグネシウム交換反応は、立体化学的に純粋な E - 又は Z - アルケニルマグネシウム誘導体の製造の特異な方法であろう<sup>(6)</sup>。最近、我々は、アルケニルヨードの場合のヨード・マグネシウム交換反応が、交換反応の促進には、又は位に電子吸引基の存在を要求することを示した<sup>(7)</sup>。このことは、我々を、非活性化ヨード・アルケンからの I / Mg 交換を経た、アルケニルマグネシウム試薬の立体選択的な製造の研究へと導いた。こうして、(E) - 1 - プロモヘキセン交換の反応が起こり、(E) - 1 - ヘキセニルマグネシウムクロライド (4 a) を、殆ど定量的な収率で与える (- 25、10 時間) (反応サンプルの GC - 分析)。グリニヤール試薬 4 a と t - BuCHO との反応は、卓越した収率で、対応するアルコール 5 a の形成をもたらした。この、顕著に低い温度は、多数の官能基の存在を可能にするであろう。また我々は、キラル (chiral) な環状アルケニルヨードの場合において、優れた変換 (GC) と共に素早い交換反応をも観察した。マグネシウム試薬 4 b とアリルプロマイドとのその後の反応は、優れた収率で進み、種々の置換されたキラルなアリルアルコールの入手に途を開いた (スキーム 3)。

30

## 【0062】

## 【化7】



10

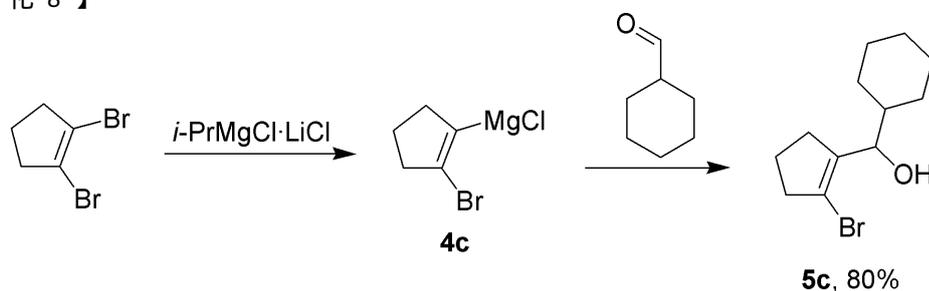
## スキーム3

## 【0063】

Br / Mg 交換をビニル系において行うことも可能である。すなわち、1, 2 - ジブromoシクロペンテンは、 $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$  と室温で容易に反応して、安定なグリニヤール試薬 4 c を生成し、これはシクロヘキシルアルデヒドと反応後、対応するアルコール 5 b を優れた収率で与えた。

## 【0064】

## 【化8】



20

## スキーム4

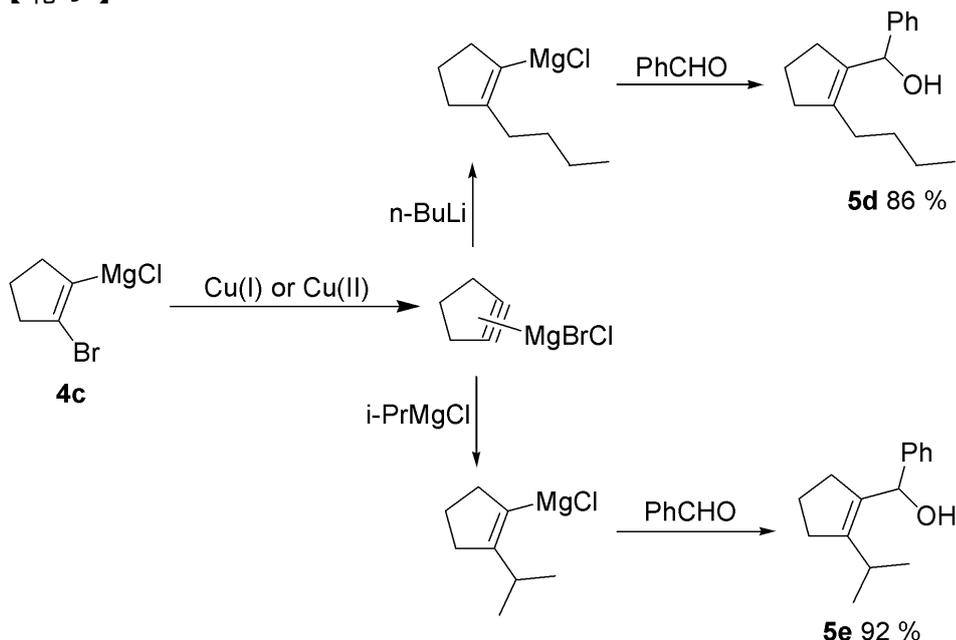
## 【0065】

試薬 4 c は、室温で何週間もの間完全に安定であるが、触媒量の  $\text{Cu(I)}$  又は  $\text{Cu(I)}$  の添加は、シクロペンチンの形成をもたらし、マグネシウム又はリチウム化合物の等量の更なる存在下に反応して、新たなグリニヤール種 4 d, e を形成する。ベンズアルデヒドの添加は、対応するアルコールを優れた収率で与える。

## 【0066】

30

## 【化9】



## スキーム5

## 【0067】

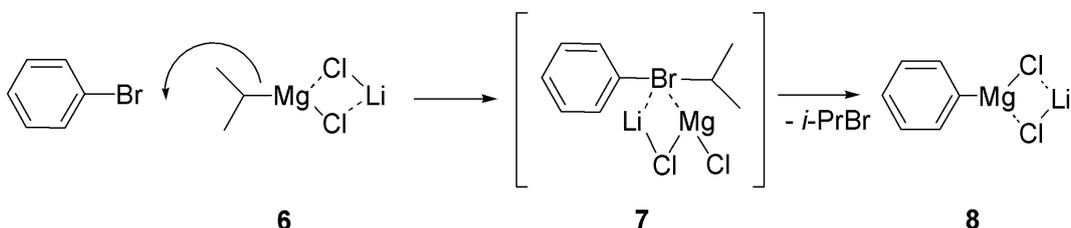
過塩素酸リチウム、リチウムアセチルアセトネート、臭化リチウム、ヨウ化リチウム及びテトラフルオロホウ酸リチウムのような他のリチウム塩もまた試験したが、触媒作用は劣っていた(図2)。

## 【0068】

この触媒作用のメカニズムは明らかになっていないが、本発明者は、塩化リチウムの役割は、タイプ7の中間体をもたらす最終的には有機マグネシウム種  $\text{PhMgCl} \cdot \text{LiCl}$  (8) をもたらすタイプ6のマグネシウム酸種を形成することによって、イソプロピル基の求核性を高めて  $i\text{-PrMgCl}$  を活性化させることであると考えている。

## 【0069】

## 【化10】



## スキーム6

## 【0070】

$\text{LiCl}$  とのアリールマグネシウム種の複合体形成もまた、8 (スキーム6) に示したように、これらのマグネシウム有機金属の高められた反応性の原因となっている可能性がある<sup>(4)</sup>。

## 【0071】

一例として、本発明者は、アリール及びヘテロアリールプロマイドと複合体  $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$  との  $\text{Br}/\text{Mg}$  交換反応を触媒するための簡単な手順を見出した。それは、有機合成に最も重要な諸々の官能性を有する安価なアリール及びヘテロアリールプロマイドから出発して、種々の新規な多官能性の有機マグネシウム化合物を、製造することを可能にする。

## 【実施例】

## 【0072】

10

20

30

40

50

試薬  $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$  の製造： マグネシウム削り屑 (110 mmole) をアルゴン置換したフラスコ中に無水  $\text{LiCl}$  (100 mmole) と共に入れ、50 mL の THF を加えた。 $i\text{-PrCl}$  (100 mmole) の THF 溶液 50 mL をゆっくりと加え、混合物を室温にて攪拌し、グリニヤール形成が 2, 3 分以内に開始。発熱反応の完了後、反応混合物を更に 12 時間室温にて攪拌した。 $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$  のやや黒っぽい溶液を、アルゴン下に新しいフラスコに移し、そうすることによって過剰の Mg から取り出した。

## 【0073】

典型的な手順。フェニル - (4 - シアノフェニル) メタノール 2da の製造：

マグネティックスターラー及び隔壁を備えた、乾燥し且つアルゴン置換した 10 mL のフラスコに 4 - プロモベンゾニトリル (182 mg, 1 mmole) を仕込んだ。乾燥した THF (1 mL) を加え、反応混合物を  $-7$  まで冷却し、次いで  $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$  (1 mL, THF 中 1.1 M, 1.1 mmole) を滴下して加えた。Br / Mg 交換は 3 時間後に完了し (反応サンプルの GC 分析により確認、変換率 90% 超)、そしてベンズアルデヒド (116.6 mg, 1.1 mmole) を加えた。反応混合物を 0.5 時間、 $-7$  にて攪拌し、次いで、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液 (2 mL) により反応停止させた。水相をエーテルで抽出し (3 回、各 4 mL)、有機画分を食塩水で洗浄し (5 mL)、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、そして減圧濃縮した。粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィ (ジクロロメタン) により精製し、ベンジルアルコール (2da) を、無色油状物として得た (169.5 mg, 81%) :  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  
 $= 7.91 \sim 7.85$  (m, 2 H);  $7.65 \sim 7.46$  (m, 3 H);  $7.38 \sim 7.30$  (m, 4 H);  $5.86$  (s, 1 H);  $2.42$  (s, 1 H, OH)

## 【0074】

3 - アリル - 5 - プロモピリジン 2ca の製造：

マグネティックスターラー及び隔壁を備えた、乾燥しアルゴン置換した 10 mL のフラスコに  $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$  (1 mL, THF 中 1.05 M, 1.05 mmole) を仕込み、反応混合物を  $-15$  まで冷却し、次いで 3, 5 - ジプロモピリジン (236.9 mg, 1 mmole) を一度に加えた。温度が次いで  $-10$  まで上昇し、Br / Mg 交換は 15 分後に完了し (反応サンプルの GC 分析により確認、変換率は 98% 超)、アリルプロマイド (140.6 mg, 1 mmole) を加えた。反応混合物を  $-10$  にて 1 時間攪拌し、次いで飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液 (2 mL) の添加により反応停止させた。水相をエーテルで抽出し (3 回、各 4 mL)、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、そして減圧濃縮した。粗製残渣を、フラッシュクロマトグラフィ (ジクロロメタン) で精製し、3 - アリル - 5 - プロモピリジン (2ca) を、無色湯状物として得た (184.2 mg, 93%)。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $= 8.48$  (d,  $J = 2.2$  Hz, 1 H);  $8.32$  (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H);  $7.61$  (dd,  $J = 2.2$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1 H);  $5.89 \sim 5.68$  (m, 1 H);  $5.08 \sim 5.01$  (m, 1 H);  $3.32$  (brd,  $J = 6.8$  Hz, 1 H)。

## 【0075】

(2 - プロモフェニル) (フェニル) メタノン 2ka の製造：

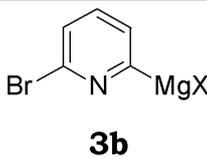
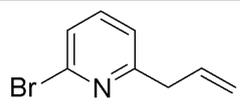
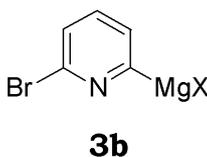
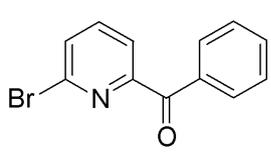
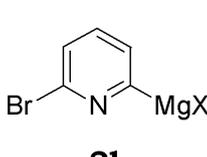
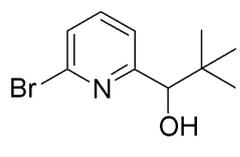
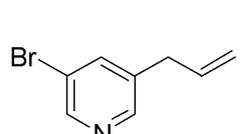
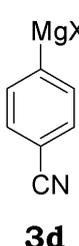
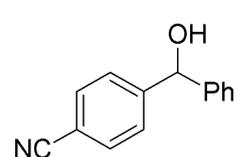
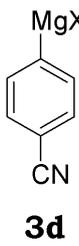
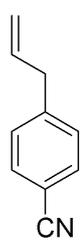
マグネティックスターラー及び隔壁を備えた乾燥しアルゴン置換した 10 mL のフラスコに、 $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$  (1 mL, THF 中 1.05 M, 1.05 mmole) を仕込み、反応混合物を  $-15$  まで冷却し、1, 2 - ジプロモベンゼン (235.9 mg, 1 mmole) を滴下して加えた。Br / Mg 交換は 1.5 時間後に完了し (反応サンプルの GC 分析により確認、変換率 98% 超)、 $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$  溶液 (0.1 mL, THF 中 1.0 M, 0.1 mmole) を加えた。 $-15$  にて 10 分間攪拌した後、塩化ベンゾイル (140.6 mg, 1 mmole) を加えた。反応混合物を 1 時間、 $-15$  にて攪拌し、次いで飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液 (2 mL) により反応停止させ、更に濃  $\text{NH}_3$  を 5 滴加えた。水相をエーテルで抽出し (3 回、各 4 mL)

、有機画分を食塩水 ( 5 m L ) で洗浄し、乾燥させ (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  )、減圧濃縮した。粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィー ( ジクロロエタン ) で精製し、ケトン ( 2 k a ) を白色結晶として得た ( 2 1 9 . 3 m g , 8 4 % ) 。  $^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  , 2 0 0 \text{ MHz} ) : = 7 . 8 6 ~ 7 . 7 8 ( m , 2 H ) ; 7 . 6 8 ~ 7 . 5 6 ( m , 2 H ) ; 7 . 5 2 ~ 7 . 3 0 ( m , 5 H ) .

【 0 0 7 6 】

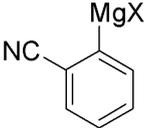
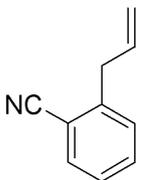
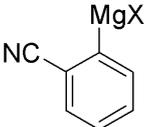
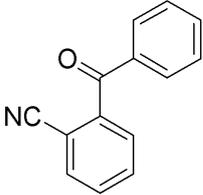
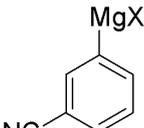
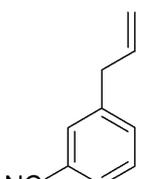
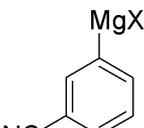
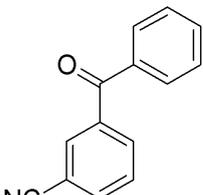
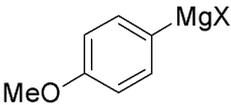
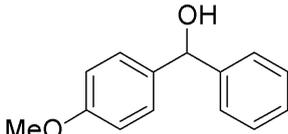
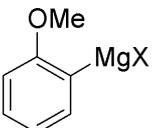
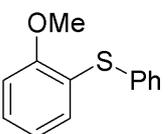
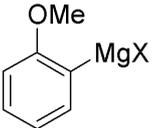
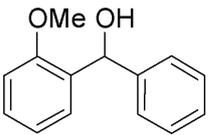
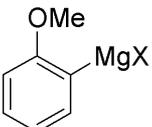
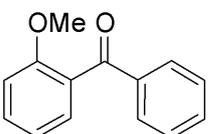
【 表 1 a 】

表 1. アリール及びヘテロアリールプロマイドと  $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$  との交換により得られた有機マグネシウム試薬3と、種々の求電子剤との反応により得られたタイプ3の生成物

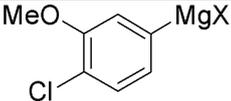
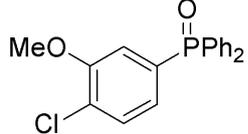
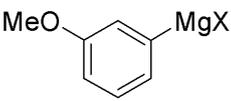
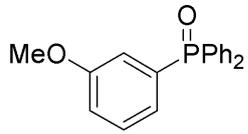
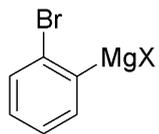
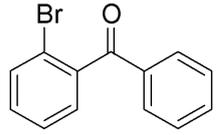
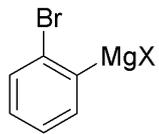
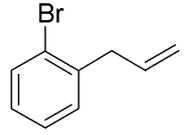
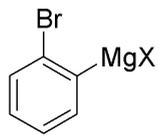
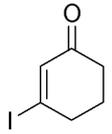
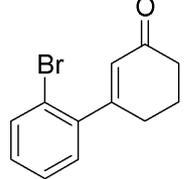
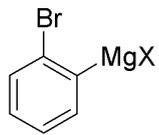
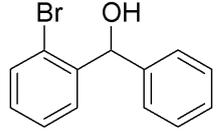
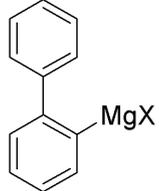
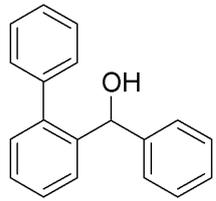
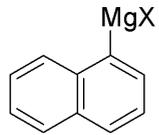
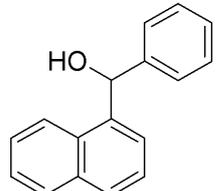
番号	グリニヤール試薬 <sup>[a]</sup>	求電子剤	タイプ2の生成物	収率 (%) <sup>[b]</sup>	
1		アリールプロマイド	 <b>2bb</b>	80 <sup>[c]</sup>	10
2		PhCOCl	 <b>2bc</b>	77 <sup>[c]</sup>	20
3		<i>t</i> -BuCHO	 <b>2bd</b>	94	
4		アリールプロマイド	 <b>2ca</b>	93	30
5		PhCHO	 <b>2da</b>	81	
6		アリールプロマイド	 <b>2db</b>	92	40

【 0 0 7 7 】

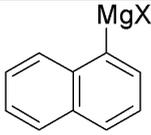
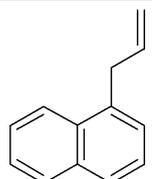
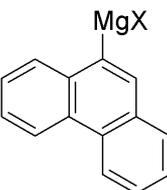
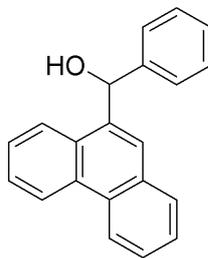
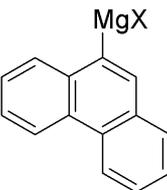
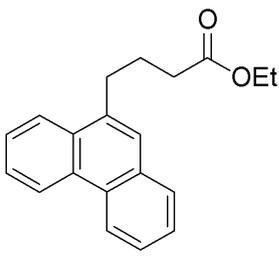
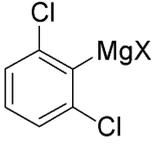
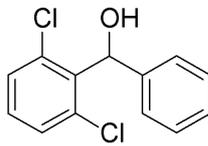
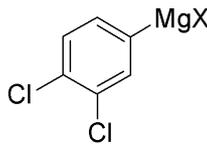
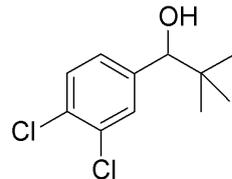
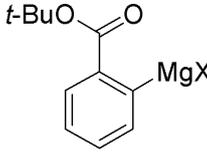
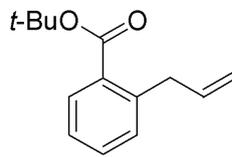
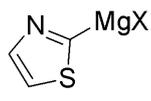
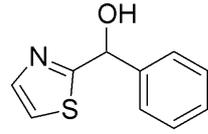
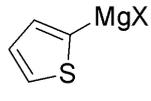
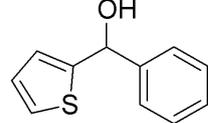
【表 1 b】

7	 <p><b>3e</b></p>	アリルブロマイド	 <p><b>2ea</b></p>	93 <sup>[c]</sup>	
8	 <p><b>3e</b></p>	PhCOCl	 <p><b>2eb</b></p>	87 <sup>[c]</sup>	10
9	 <p><b>3f</b></p>	アリルブロマイド	 <p><b>2fa</b></p>	95	
10	 <p><b>3f</b></p>	PhCOCl	 <p><b>2fb</b></p>	88 <sup>[c]</sup>	20
11	 <p><b>3g</b></p>	PhCHO	 <p><b>2ga</b></p>	70	
12	 <p><b>3h</b></p>	PhSSPh	 <p><b>2ha</b></p>	90	30
13	 <p><b>3h</b></p>	PhCHO	 <p><b>2hb</b></p>	84	
14	 <p><b>3h</b></p>	PhCOCl	 <p><b>2hc</b></p>	81 <sup>[c]</sup>	40

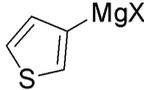
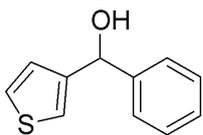
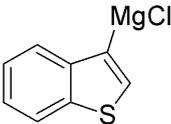
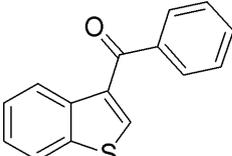
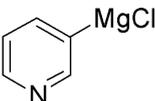
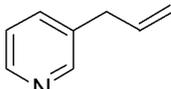
【表 1 c】

15	 <b>3i</b>	ClPPh <sub>2</sub>	 <b>2ia</b>	85 <sup>[d]</sup>	
16	 <b>3j</b>	ClPPh <sub>2</sub>	 <b>2ja</b>	80 <sup>[d]</sup>	10
17	 <b>3k</b>	PhCOCl	 <b>2ka</b>	84 <sup>[c]</sup>	
18	 <b>3k</b>	アリルブロマイド	 <b>2kb</b>	92	20
19	 <b>3k</b>		 <b>2kc</b>	86 <sup>[c]</sup>	
20	 <b>3k</b>	PhCHO	 <b>2kd</b>	81	30
21	 <b>3l</b>	PhCHO	 <b>2la</b>	90	40
22	 <b>3m</b>	PhCHO	 <b>2ma</b>	91	

【表 1 d】

23	 <p><b>3m</b></p>	アリルブロマイド	 <p><b>2mb</b></p>	93	
24	 <p><b>3n</b></p>	PhCHO	 <p><b>2na</b></p>	94	10
25	 <p><b>3n</b></p>	I(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Et	 <p><b>2nb</b></p>	81 <sup>cl</sup>	20
26	 <p><b>3o</b></p>	PhCHO	 <p><b>2oa</b></p>	83	
27	 <p><b>3p</b></p>	<i>t</i> -BuCHO	 <p><b>2pa</b></p>	92	30
28	 <p><b>3q</b></p>	アリルブロマイド	 <p><b>2qa</b></p>	82	
29	 <p><b>3r</b></p>	PhCHO	 <p><b>2ra</b></p>	87	40
30	 <p><b>3s</b></p>	PhCHO	 <p><b>2sa</b></p>	81	

【表 1 e】

31		PhCHO		<b>2ta</b>	90
32		PhCOCl		<b>2ua</b>	85 <sup>[c]</sup>
33		アリルブロマイド		<b>2va</b>	96

10

20

30

40

【0081】

<sup>[a]</sup> X = Cl · LiCl ; <sup>[b]</sup> 分析上純粋な生成物の単離収率 ; <sup>[c]</sup> 求電子剤との反応の前に、グリニヤール試薬は CuCN · 2LiCl によりトランスメタル化された ; <sup>[d]</sup> 反応混合物を過酸化水素水で酸化的に後処理した。

【0082】

【表 2】

表2.

番号	添加剤	当量	変換[%] <sup>[a]</sup>
1	-	-	18
2	LiBF <sub>4</sub>	1.0	5
3	LiBr	1.0	40
4	LiI	1.0	38
5	LiClO <sub>4</sub>	1.0	38
6	LiCl	1.0	70
7	LiCl	0.25	22
8	LiCl	0.5	43
9	LiCl	1.5	73
10	LiCl	2.0	74
11	LiCl	1.0	84 <sup>[b]</sup>

【0083】

<sup>[a]</sup> 反応の変換率は、反応物サンプルのガスクロマトグラフィー分析によって決定した ; 精度 ± 2 %。

<sup>[b]</sup> i - Pr MgCl · LiCl の濃度は 2 . 2 2 M であった。

【0084】

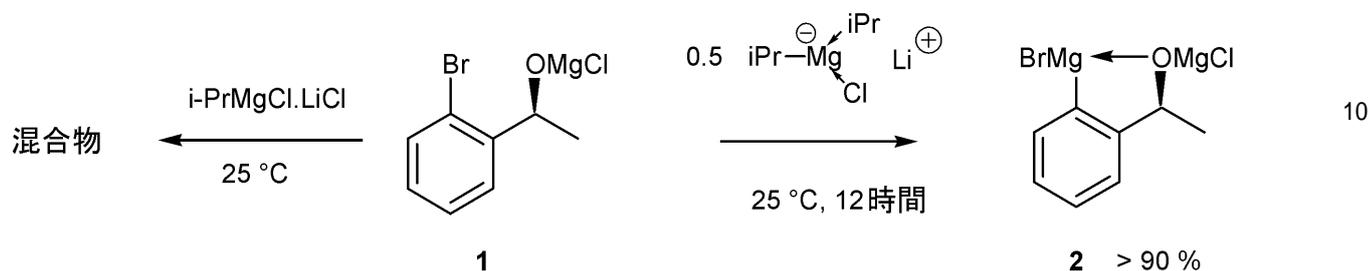
50

試薬  $(R^1)_2Mg \cdot LiY$  の挙動の改善のための実験：

アリールプロマイド 1 の  $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$  との反応は、混合物をもたらすに過ぎず、これに対して 15-クラウン-5 を添加した THF 中における  $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$  との反応は、91% 変換率で対応するグリニヤール試薬 2 をもたらす。

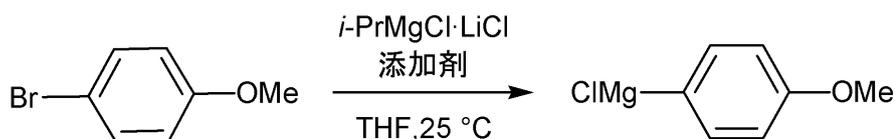
【0085】

【化11】



【0086】

【化12】



【0087】

【表3a】

表3. 25°Cで24時間の反応後の4-メトキシフェニルマグネシウムクロライドの形成に対する、添加剤の添加の効果 (THF中1M溶液)

番号	添加剤	当量	変換 [%][a]
1	-	-	7
2	LiCl	1.0	31 (iPrMgCl) 32 (secBuMgCl)
3	LiCl	1.0	39[b]
4	<b>LiCl + 15-C-5</b>	<b>1.0/1.0</b>	<b>A: 100</b> <b>B: 100 (6 h)</b>
5	LiCl + 15-C-5	1.0/0.5	A: 88
6	LiCl + 15-C-5	1.0/0.1	A: 54
7	LiCl + 18-C-6	1.0/1.0	A: 59 B: 77
8	LiCl + 12-C-4	1.0/1.0	A: 30 B: 28
9	LiCl + PEG250	1.0/10% 体積	A: 64 B: 55
10	LiCl + MeO(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> OMe	1.0/10% 体積	A: 47 B: 58
11	LiCl + MeO(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> OMe	1.0/10% 体積	A: 52 B: 60

10

20

30

40

50

【 0 0 8 8 】

【 表 3 b 】

12	LiCl + ジオキサン	1.0/10% 体積	A: 91 (88) <sup>[c]</sup> B: 100	
13	LiCl + ジオキサン	1.0/5% 体積	B: 70	
14	LiCl + ジオキサン	1.0/20% 体積	B: 100	10
15	15-C-5	1.0	A: 8	
16	ジオキサン	10% 体積	A: 8	
17	LiCl + DMPU	1.0/10% 体積	B: 60	20
18	LiCl + MTBE	1.0/10% 体積	B: 27	
19	LiCl + TMEDA	1.0/10% 体積	A: 68 B: 77	
20	LiCl + DME	1.0/10% 体積	B: 70	
21	LiCl + TMU	1.0/10% 体積	B: 48	
22	LiCl + NMM	1.0/10% 体積	B: 20	
23	LiCl + DABCO	1.0/1.0	B: 11	
24	LiCl + DBU	1.0/10% 体積	B: 49	30

【 0 0 8 9 】

<sup>[a]</sup> 反応の変換率は、ガスクロマトグラフィー分析により決定した；精度 ± 2 %。

<sup>[b]</sup>  $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$  の濃度は、2.22 M であった。<sup>[c]</sup> 括弧内は、ろ過した試薬による反応についての変換率である。

【 0 0 9 0 】

15 - C - 5 : 15 - クラウン - 5

PEG 250 : ポリエチレングリコール、平均分子量 250 g / mol

DMPU : テトラヒドロ - 1 , 3 - ジメチル - 2 ( 1 H ) - ピリミジノン

MTBE : 2 - メトキシ - 2 - メチルプロパン

TMU : N , N , N ' , N ' - テトラメチルウレア

NMM : N - メチルモルホリン

【 0 0 9 1 】

方法 A : 25 にて予め攪拌してある  $\text{sec-BuMgCl} \cdot \text{LiCl}$  と添加剤との混合物に、4 - プロモアニソールを添加した。

方法 B : 予め攪拌してある  $\text{sec-BuMgCl} \cdot \text{LiCl}$  と 4 - プロモアニソールとの混合物に、添加剤を添加した。

【 0 0 9 2 】

参考文献 :

[1] A. Boudier, L. O. Bromm, M. Lotz, P. Knochel, *Angew. Chem.*, 2000, 112, 4584 ; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 4414.

[2] 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) L. Boymond, M. Rottlander, G. Cahiez, P. Knochel, *Angew. Chem.* 1998, 110, 1801; *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 1701;

3 a M. Abarbri, F. Dehmel, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 7449; for the synthesis of arylmagnesium species starting from aryl bromides using lithium organomagnesiates for performing the Br/Mg-exchange reaction: b K. Kitagawa, A Inoue, H. Shinokubo, K. Oshima, *Angew. Chem.* 2000 112, 2594; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000 39, 2481; c A Inoue, K. Kitagawa, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Org. Chem.* 2001, 66, 4333; d A. Inoue, K. Kitagawa, H. Shinokubo, K. Oshima, *Tetrahedron* 2000, 56, 9601; e F. Trecourt, G. Breton, V. Bonnet, F. Mongin, F. Marsais,; G. Queguiner, *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 4339. f F. Trecourt, G. Breton, V. Bonnet, F. Mongin, F. Marsais,; G. Queguiner, *Tetrahedron* 2000, 56, 1349.

4 a P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* 1988, 53, 2390; b P. Knochel, N. Millot, A. L. Rodriguez, C. E. Tucker, *Org. React.* 2001, 58, 417.

5 P. Torsten, P. Thomas, G. Guido, S. Wolfgram. *Eur. Pat. Appl.* (2002).

6 The direct insertion of magnesium into alkenyl halides is not stereoselective. For example, the reaction of (Z)-1-bromooctene with magnesium in THF produces a 15:85 E:Z mixture of 1-octenylmagnesium bromide. The same behaviour is observed for the insertion of zinc dust into alkenyl iodides. In both cases, a radical mechanism operates. T. N. Majid and P. Knochel, *Tetrahedron. Lett.*, 1990, 31, 4413.

7 I. Sapountzis, W. Dohle, P. Knochel, *Chem. Commun.* 2001, 2068.

【図面の簡単な説明】

【0093】

【図1】図1は、4-プロモベンゾニトリルの7での4-シアノフェニルマグネシウムブロマイドへの変換を示す。

【図2】図2は、4-プロモアニソールの室温での4-メトキシフェニルマグネシウムブロマイドへの変換を示す。

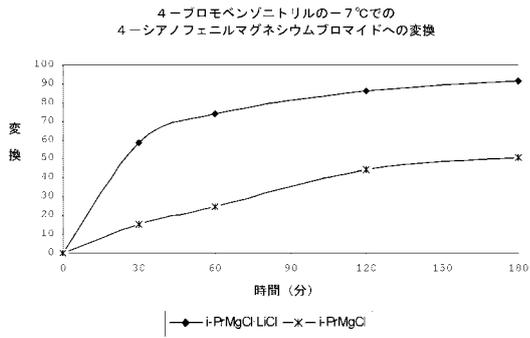
【図3】図3は、 $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ を用いてBr/Mg交換によって90%を超えて製造されたグリニヤール試薬（反応条件は、各式毎に下に示されている）。

10

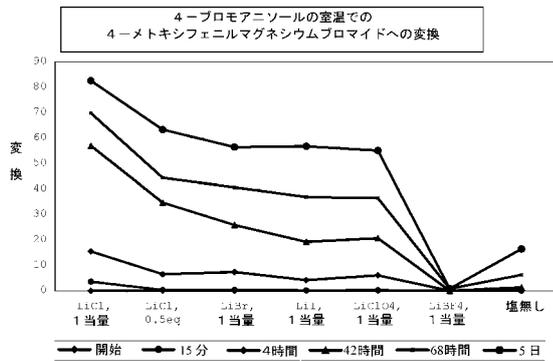
20

30

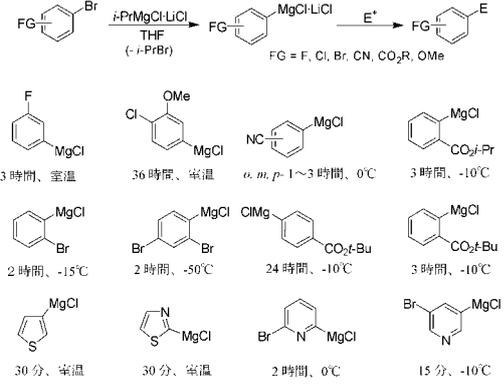
【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 C 25/24	C 0 7 C 25/24	4 H 0 5 0
C 0 7 C 29/40	C 0 7 C 29/40	
C 0 7 C 33/18	C 0 7 C 33/18	
C 0 7 C 33/24	C 0 7 C 33/24	
C 0 7 C 33/46	C 0 7 C 33/46	
C 0 7 C 41/26	C 0 7 C 41/26	
C 0 7 C 43/23	C 0 7 C 43/23	A
C 0 7 C 45/45	C 0 7 C 45/45	
C 0 7 C 45/68	C 0 7 C 45/68	
C 0 7 C 49/697	C 0 7 C 49/697	
C 0 7 C 49/813	C 0 7 C 49/813	
C 0 7 C 49/84	C 0 7 C 49/84	C
C 0 7 C 67/343	C 0 7 C 67/343	
C 0 7 C 69/616	C 0 7 C 69/616	
C 0 7 C 69/76	C 0 7 C 69/76	Z
C 0 7 C 253/30	C 0 7 C 253/30	
C 0 7 C 255/50	C 0 7 C 255/50	
C 0 7 C 255/53	C 0 7 C 255/53	
C 0 7 C 255/56	C 0 7 C 255/56	
C 0 7 C 319/14	C 0 7 C 319/14	
C 0 7 C 323/20	C 0 7 C 323/20	
C 0 7 D 213/16	C 0 7 D 213/16	
C 0 7 D 213/61	C 0 7 D 213/61	
C 0 7 D 277/24	C 0 7 D 277/24	
C 0 7 D 333/16	C 0 7 D 333/16	
C 0 7 D 333/56	C 0 7 D 333/56	
C 0 7 F 9/53	C 0 7 F 9/53	

Fターム(参考)	4C033	AD03	AD18								
	4C055	AA01	BA01	BA03	BA06	BA16	BA18	BA39	CA01	CA02	CA03
		CA06	CA39	DA01							
	4H006	AA02	AC22	AC41	AC44	AC48	AC63	BC10	BD20	BJ50	EA21
		FC52	FC54	FE11	FE73	FE76	GP03	KA31	QN30	TA04	TB42
	4H048	AA01	AA02	AA03	AB81	AC90	BB11	BB12	BB15	BB19	BB22
		BB24	BB25	BC35	VA12	VA20	VA30	VA32	VA42	VA61	VB10
	4H050	AA02	WA15	WA24	WA26						

## Method of preparing organomagnesium compounds

The present invention is directed to a reagent for use in the preparation of organomagnesium compounds as well as to a method of preparing such organomagnesium compounds. The present invention furthermore provides a method of preparing organic compounds. It further provides the use of the reagents of the present invention in the preparation of organometallic compounds and their reaction with electrophiles. Finally, the present invention is directed to the use of lithium salts - LiY in the preparation of organometallic compounds and their reactions with electrophiles and to an organometallic compound which is obtainable by the disclosed method.

### Background of the invention

Polyfunctionalized organometallics are important intermediates in modern organic synthesis.<sup>[1]</sup>

One of the best preparative methods of these reagents is the halogen-metal exchange reaction. Whereas the Br/Li-exchange is a fast reaction which occurs at low temperature, the corresponding Br/Mg-exchange is considerably slower which is a severe synthetic limitation for several reasons:

- (i) the exchange requires higher reaction temperature and therefore is not compatible with many functional groups,
- (ii) the slow Br/Mg-exchange especially on electron-rich aromatic bromides is in competition with the elimination of HBr from the alkyl bromide also produced during the reaction (usually isopropyl bromide) and therefore, results in low yields. A catalysis of the Br/Mg-exchange would be a highly desirable process.

Recently, the inventors have shown that highly functionalized aryl- and heteroaryl- magnesium halides can be readily prepared by using an iodine-magnesium exchange reaction.<sup>[2]</sup> As exchange reagent *i*-PrMgX (X = Cl, Br) proves to be most convenient. In some cases, this exchange reaction could be extended to some aryl and heteroaryl bromides when a powerful electron-withdrawing and (or) a chelating group was present to coordinate *i*-PrMgX and make the Br-Mg exchange “intramolecular”.<sup>[3]</sup>

Basically, the I/Mg-exchange reaction is an excellent method for preparing functionalized aryl and heteroaryl compounds. It has as main drawback the need of using sometimes unstable, often expensive or commercially not available organic iodides. The alternative of using aryl bromides as substrates for the Br/Mg-exchange is known, but was strongly limited to only highly reactive aryl bromides (bearing several electron-withdrawing groups) due to the low rate of the exchange reaction using either *i*-PrMgCl or *i*-Pr<sub>2</sub>Mg.

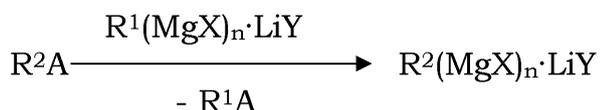
Therefore, it is a problem underlying the present invention to provide an improved method of preparing organomagnesium compounds. It is a further problem underlying the present invention to provide an organomagnesium compound, which has a higher reactivity with an electrophile (E<sup>+</sup>).

These problems are solved by the subject-matter of the independent claims. Preferred embodiments are set forth in the dependent claims.

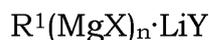
### Summary of the invention

The inventors found that by using the mixed organometallic R<sup>1</sup>(MgX)<sub>n</sub>·LiY, a fast exchange reaction occurs leading to the desired Grignard reagents in high yields under mild conditions and allowing the preparation of many functionalized Grignard compounds which were previously only available

via Br/Mg-exchange reactions in mediocre yields. The method of the present invention considerably facilitates in particular the preparation of aryl-, heteroaryl-, alkenyl-, alkynyl or alkyl- magnesium compounds and finds broad applications in university as well as in industrial laboratories for large scale use. Basically, the method of the present invention corresponds to the following reaction scheme:



According to a first aspect, the invention is directed to a reagent for use in the preparation of organomagnesium compounds, the reagent having the general formula



wherein

n is 1 or 2;

R<sup>1</sup> is a substituted or unsubstituted C<sub>4</sub>-C<sub>24</sub> aryl or C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> heteroaryl, containing one or more heteroatoms as B, O, N, S, Se, P, F, Cl, Br, I, Si; linear or branched, substituted or unsubstituted C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> alkenyl or C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> alkynyl; or substituted or unsubstituted C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> cycloalkyl; or a derivative thereof;

X and Y are independently or both Cl, Br or I, preferably Cl; HalO<sub>n</sub> (where n = 3, 4); carboxylate of formula RCO<sub>2</sub>; alkoxide or phenoxide of formula RO; dialkoxide of formula LiO-R-O; disilazide of formula (R<sub>3</sub>Si)<sub>2</sub>N; thiolate of formula SR; RP(O)O<sub>2</sub>; or SCOR; where R is defined as R<sup>1</sup> above;

C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> linear or branched, substituted or unsubstituted alkyl or C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> cycloalkyl amine of formula RNH; dialkyl/arylamine of formula R<sub>2</sub>N (where R is defined as above or R<sub>2</sub>N represents a heterocyclic alkylamine);

phosphine of formula  $PR_2$  (where R is defined as above or  $PR_2$  represents a heterocyclic phosphine);  $O_nSR$  (where  $n = 2$  or  $3$  and R is defined as above); or  $NO_n$  (where  $n = 2$  or  $3$ ); or  $X = R^1$  as defined above; and a derivative thereof.

It is noted that X and  $R^1$  usually will be the same substituent in the case of  $X = R^1$ , however may also be different in the scope of the definition indicated for  $R^1$ .

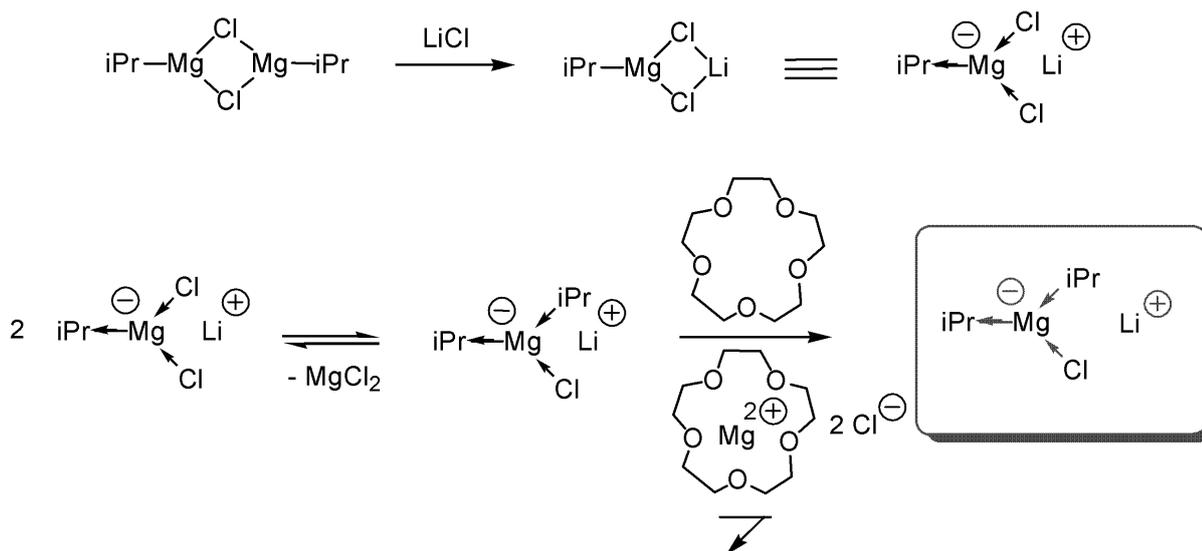
It is explicitly noted that the present invention also comprises compounds of formula  $XMg-R^1-MgX \cdot LiY$  (i.e., where  $n = 2$ ). Furthermore, whenever "R<sub>2</sub>" is indicated in this application (for example in  $R_2N$  or  $PR_2$ ), both R's may be the same or may be different according to the definition indicated above.

Additionally, it surprisingly turned out that the exchange rate using  $R^1(MgX)_n \cdot LiY$  can be further enhanced, if  $X = R^1$ . This reagent is achieved by addition of polyethers or polyamines that lead to the formation of new reagent  $(R^1)_2Mg \cdot LiY$ .

Thus, in a preferred embodiment, the reagent is  $(R^1)_2Mg \cdot LiY$ .

The mechanism involved in this unexpected finding may be explained as follows:

5



It is noted that this system usually requires to use at least one solvent as outlined below and at least one additive (see also below). For example THF might be used as a solvent alone or in combination with other solvents, and a crown-ether as outlined above might be used as additive, which is directly involved in the formation of the reagent is  $(\text{R}^1)_2\text{Mg} \cdot \text{LiY}$ .

There might be exceptions to that general rule in that some solvents may be used also as additive or vice versa. For example, it is possible to prepare  $(\text{R}^1)_2\text{Mg} \cdot \text{LiY}$  in pure dioxane as outlined below.

Dioxane has several advantageous properties, it is a, for example, cheap, non-toxic, industrial, not easily flammable, high boiling, not very hydroscopic solvent that is easy to handle and to make dry – thus a practically ideal solvent and additive. And, it serves as a suitable additive and solvent in the above reactions.

As an example for the above reaction, the reagent is made *in situ* by treating simply a solution of  $\text{i-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$  with a crown-ether such as 15-crown-5 (which gives the best result; see entry 4 of Table 3) or more generally with another polyether or polyamine, see Table 3. Remarkably,

and as mentioned above, the cheapest way to achieve the rate enhancement is to use the addition of dioxane (10% vol) which lead to 100% of conversion (4-bromoanisole to 4-methoxy-phenylmagnesium chloride) after 24h reaction time. For comparison the performance of the same reaction with  $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$  in THF gives only 31-39% conversion after the same time. It is also important to notice that the addition of 15-crown-5 or dioxane to  $i\text{-PrMgCl}$  without LiCl does not lead to any rate enhancement.

Thus, the addition of 1,4-dioxane (or related polyethers like oligo- or polyethyleneglycol ethers or polyamines) will further enhance exchange reactions such as the Br/Mg – exchange and allow to convert e.g. bromides into the corresponding Grignard reagents under conditions which before led to uncomplete reaction. Further explanations for this may be found in chapter “Examples”.

According to one embodiment, the reagent comprises  $\text{R}^1(\text{MgX})_n$  and  $\text{LiY}$  in a molar ratio of between 0.05-6.0.

According to a preferred embodiment, Y is Cl in  $\text{R}^1(\text{MgX})_n\cdot\text{LiY}$  or  $\text{LiY}$ . In an even more preferred embodiment,  $\text{R}^1(\text{MgX})_n\cdot\text{LiY}$  is  $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$  or  $\text{sec-BuMgCl}\cdot\text{LiCl}$ . The preferred molar ratios between  $i\text{-PrMgCl}$  or  $\text{sec-BuMgCl}$  and LiCl are 0.05 to 6.0.

According to a further preferred embodiment, Y in  $\text{R}^1(\text{MgX})_n\cdot\text{LiY}$  or  $\text{LiY}$  is tert-butylate or sec-butylate. Other lithium salts like lithium perchlorate, lithium acetylacetonate, lithium bromide, lithium iodide and lithium tetrafluoroborate are also included in this invention, however, are less preferred embodiments.

According to a second aspect, the present invention provides a method of preparing organomagnesium compounds, comprising the following steps:

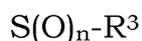
a) providing a compound having the general formula:



wherein

$R^2$  is defined as  $R^1$  or is a substituted or unsubstituted metallocene such as ferrocene; or a derivative thereof.

A is H, Cl, Br, I, preferably Br, or a group of the general formula:



wherein

$n = 0, 1$  or  $2$

or a group of the general formula:



wherein  $R^3$  independently is defined as  $R^1$  above. It is noted that  $R^3$  in this context may be the same or different.

or  $P(O)R^3_2$  represents a heterocyclic phosphin oxide;

b) providing a reagent according to the formula  $R^1(MgX)_n \cdot LiY$  as defined above;

c) reacting the compounds provided in step a) and b) under suitable conditions;

thereby obtaining the respective organomagnesium compound.

The organomagnesium compound obtained in c) can additionally be isolated.

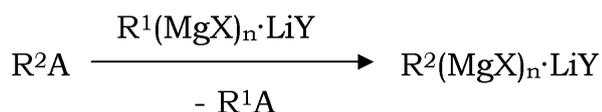
It is noted that, if  $R^2$  is an aryl or heteroaryl compound, it may be substituted by one or more groups FG, wherein FG is preferably selected from F, Cl, Br, CN,  $CO_2R$ , OR, OH,  $NR_2$ , NHR,  $NH_2$ ,  $PR_2$ ,  $P(O)R_2$ ,  $CONR_2$ ,  $CONHR$ , SR, SH,  $CF_3$ ,  $NO_2$ ,  $C=NR$ , R (wherein R is defined as  $R^1$  above). Preferred examples of  $R^2A$  are bromonaphthalene, bromophenanthrene, bromoanisole, bromothiophene, bromothiazole, bromopyridine, 1-bromo-3-fluorobenzene, 3-bromobenzothiophene, 1,2-dibromobenzene, 1,2,4-tribromobenzene and derivatives thereof as well as the further compounds disclosed hereinafter.

Principally it is possible to use all kinds of functional groups FG that are, for example, cited in the following references, but are not limited thereto:

- a) Handbook of Grignard reagents; edited by Gary S. Silverman and Philip E. Rakita (Chemical industries; v. 64).
- b) Grignard reagents New Developments; edited by Herman G. Richey, Jr., **2000**, John Wiley & Sons Ltd.
- c) Methoden der Organischen Chemie, Houben-Weyl, Band XIII/2a, Metallorganische Verbindungen Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Zn, Cd. **1973**.
- d) The chemistry of the metal-carbon bond, vol 4. edited by Frank R. Hartley. **1987**, John Wiley & Sons.

According to a further embodiment, the reagent of the general formula  $R^1(MgX)_n \cdot LiY$  is provided by reacting  $R^1X$ , Mg and LiY or by reacting  $R^1(MgX)_n$  and LiY, or by reacting  $R^1Li$  and  $MgXY$ . It is noted that some components for use in this reaction are commercially available and thus, are not required to be synthesized de novo (for example, *i*-PrMgCl for  $R^1MgX$  is commercially available from Aldrich or Strem CAS [1068-55-9])

According to an embodiment, the reagent provided in step b) is used in a molar amount of 0.4-6.0 mole per mole of the compound provided in step a). In general, the reagent of the present invention having the general formula  $R^1(MgX)_n \cdot LiY$  can be added up to 6.0 mole of the reagent to 1 mole of compound provided in a) (general formula  $R^2A$ ). The lower limit of 0.4 mole per mole  $R^2A$  means that the effects of the present invention, i.e. the spectacular rate increase in the conversion reaction:



may not be achieved, if values lower than this limit will be used.

It is noted that in the above formula, n may be different in  $R^1(MgX)_n \cdot LiY$  and  $R^2(MgX)_n \cdot LiY$ .

The above reaction is carried out in a suitable solvent. Preferably, the solvent, in which  $R^1(MgX)_n \cdot LiY$  is dissolved is an inert aprotic solvent, for example tetrahydrofuran, diethyl ether, 2-methyltetrahydrofuran, dibutyl ether, tert-butylmethyl ether, dimethoxyethane, dioxane, triethylamine, pyridine, ethyldiisopropylamine, dichloromethane, 1,2-dichloroethane, dimethylsulfide, dibutylsulfide, benzene, toluene, xylene, pentane, hexane or heptane, or combinations thereof and/or solvents usually used for performing of Grignard reactions that are indicated in the literature cited above.

As outlined above, adding one or more additives to the solvent may yield an improved reagent  $(R^1)_2Mg \cdot LiY$ . This additive may be selected from polyethers or polyamines, in particular crown ethers, dioxanes, oligo- or polyethyleneglycol ethers, derivatives of urea, amides of formula  $RCONR_2$  (where R is defined as in claim 1, radicals may be same or different), most preferably 1,4-dioxane or 15-crown-5 or combinations thereof. Further

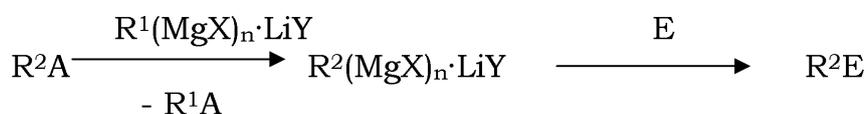
examples of additives which might be used in the present invention are listed in Table 3, below.

According to a further embodiment, the above solution of  $R^1(MgX)_n \cdot LiY$  is 0.05 to 3.0 M, preferably 1.0-2.5 M. As a general rule, the higher the concentration of the solution is, the better the overall reaction will work. However, generally, more than 3 M solutions of  $R^1(MgX)_n \cdot LiY$  will no more be soluble and thus will not function in this invention.

The use of  $R^1(MgX)_n \cdot LiY$  as a powder (without solvents or with coordinated solvents) is also possible and especially convenient for storage.

According to a further aspect, the invention provides a method for preparing functionalized or unfunctionalized organic compounds, comprising steps a)-c) as defined above, and  
d) reacting the obtained organomagnesium compound with an organic or inorganic electrophile ( $E^+$ ) or ( $E$ ).

The reaction follows the reaction scheme:



Examples of electrophiles which are commonly used for the reaction with Grignard reagents are cited in references a) – d) mentioned above, but not limited thereto.

Specific examples for the electrophile are  $RCHO$ ,  $RCOX$ ,  $X_nPR_{3-n}$  ( $n = 1, 2, 3$ ),  $X_nP(O)R_{3-n}$  ( $n = 1, 2, 3$ ),  $RX$ ,  $RCO_2R$ ,  $RCN$ ,  $R_nSi-X_{4-n}$  ( $n = 0, 1, 2, 3$ ),

$R_nSnX_{4-n}$  ( $n = 0, 1, 2, 3$ ) or  $RSSO_nR$  ( $n = 0, 1, 2$ ),  $RNO_2$ ,  $RNO$ ,  $RN=NSO_2R$ ,  $RC=NR$ ,  $B(OR)_3$ ,

wherein

X is a halogen or  $S(O)_nR$  group, wherein  $n = 0, 1$  or  $2$ , and R is generally defined as  $R^1$  above.

Again, it is noted that, where two or three R's are contained in one formula, they can be the same or different from each other.

However, the invention is not restricted to these examples and improved reactions of the Grignard reagents complexed with LiY with various electrophiles are observed for all types of electrophiles.

The methods mentioned above are performed at a temperature in a range between  $-78^\circ\text{C}$  to  $80^\circ\text{C}$ , preferably at room temperature. The upper limit of the temperature range generally is the boiling temperature of the respective solvent used.

According to a further aspect the invention is directed to the use of the reagent  $R^1(MgX)_n \cdot LiY$  in the preparation of organometallic compounds and their reaction with electrophiles.

A further aspect of the invention is directed to the use of LiY in the preparation of organometallic compounds and their reaction with electrophiles, wherein Y is defined as above. It is noted that in particular LiCl turned out to dramatically increase the conversion rates in the above exchange methods. For comparison, see enclosed Table 2.

According to a final aspect, the invention provides an organometallic compound, which is obtainable by the method in accordance with the second aspect as defined above. It is noted that the complexed product of this reaction, i.e. a product of general formula  $R^2(MgX)_n \cdot LiY$ , has a much

higher reactivity with electrophile (E+) or (E) than the prior art reagents and also its solubility in the respective suitable solvents (see above) is superior.

Thus, by the methods of the present invention it is possible to achieve conversion rates of up to 100 % compared to only mediocre yields of the prior art methods.

The present invention will be further described with reference to the following figures and examples; however, it is to be understood that the present invention is not limited to such figures and examples.

#### Brief description of the Figures

Fig. 1 is showing the conversion of 4-bromobenzonitrile at  $-7^{\circ}\text{C}$  to 4-cyanophenylmagnesium bromide.

Fig. 2 is showing the conversion of 4-bromoanisole at room temperature to 4-methoxyphenylmagnesium bromide.

Fig. 3. Grignard reagents prepared in over 90% by the Br/Mg exchange using *i*-PrMgCl·LiCl (the reaction conditions are given below each formula).

#### Detailed description of the invention

The present invention will now be described more fully hereinafter with reference to the accompanying figures. The following embodiments are rather provided so that this disclosure will be thorough and complete, and will fully convey the scope of the invention to those skilled in the art.

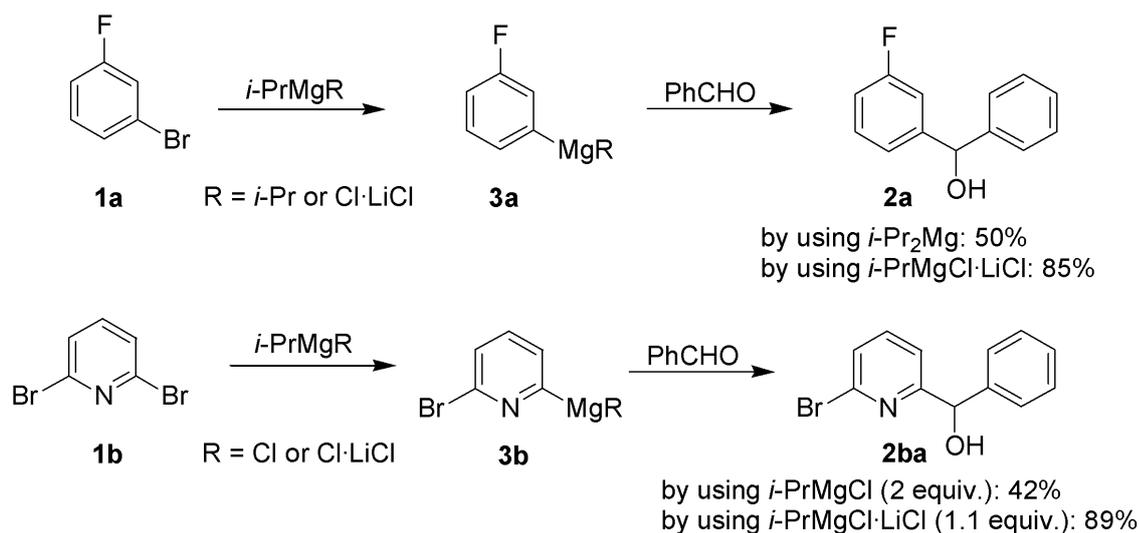
Unless otherwise defined, all technical and scientific terms used herein have the same meaning as commonly understood by one of ordinary skill

in the art to which this invention belongs. All publications and other references mentioned herein are incorporated by reference in their entirety.

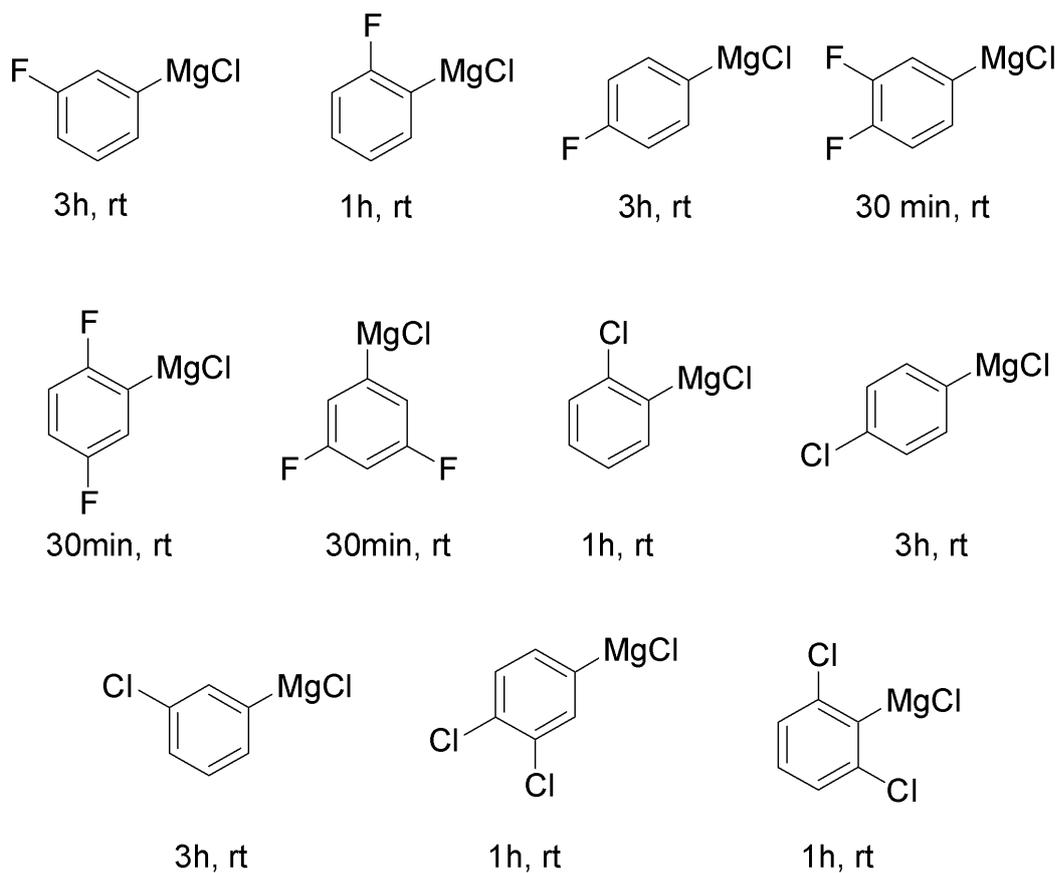
As used herein, the terms “alkyl”, “alkenyl” and “alkinyl” refer to linear and branched, substituted and unsubstituted C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> compounds. Preferred ranges for these compounds are C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> (lower alkyl) and C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> and preferably C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, respectively, for alkenyl and alkinyl. The term “cycloalkyl” generally refers to linear and branched, substituted and unsubstituted C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>. Here, preferred ranges are C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>, more preferably C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>.

The term “aryl” as used herein refers to substituted or unsubstituted C<sub>4</sub>-C<sub>24</sub> aryl. By “heteroaryl”, a substituted or unsubstituted C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> heteroaryl, containing one or more heteroatoms as B, O, N, S, Se, P, is meant. Preferred ranges for both are C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub>, more preferably C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>.

The inventors now found that it is possible to catalyze exchange reactions, for example the Br/Mg-exchange reaction by using the complex R<sup>1</sup>(MgX)<sub>n</sub>·LiY, for example *i*-PrMgCl·LiCl. As an example, 1-bromo-3-fluorobenzene (**1a**) undergoes only a slow incomplete exchange reaction with *i*-Pr<sub>2</sub>Mg (1.1 equiv, rt, 3h) leading after the reaction with benzaldehyde to the corresponding alcohol **2a** in 50% isolated yield.<sup>[3a]</sup> On the other hand, the reaction with *i*-PrMgCl·LiCl under the same conditions provides the intermediate magnesium reagent **3a** with 95% yield as judged by GC-analysis using tetradecane as internal standard. After a reaction with benzaldehyde, the alcohol **2a** is obtained in 85% isolated yield (Scheme 1).

**Scheme 1.**

Various fluoro- and chloro-substituted aryl bromides are readily converted into the corresponding magnesium reagents at room temperature using *i*-PrMgCl·LiCl. The conversion is completed without 0.5-3h which is in strong contrast with the previous procedure involving *i*-PrMgCl or *i*-Pr<sub>2</sub>Mg (Scheme 2).



**Scheme 2.** Reaction times of the preparation of arylmagnesium reagents with *i*-PrMgCl·LiCl

Similarly, this catalysis can be applied to heterocyclic systems like 2,6-dibromopyridine (**1b**). This dibromide requires also the use of *i*-Pr<sub>2</sub>Mg<sup>[3a]</sup> or *i*-PrMgCl<sup>[3f]</sup> for performing the Br/Mg-exchange reaction. Under these conditions, the reaction with benzaldehyde provides the desired alcohol **2ba** in only 42% yield.<sup>[3f]</sup> We have observed again the superiority of *i*-PrMgCl·LiCl as exchange reagent and have observed a conversion of 92% after reaction time of 1h at 25°C whereas the use of *i*-Pr<sub>2</sub>Mg requires a reaction time of 4h. Using the new reagent *i*-PrMgCl·LiCl, the desired reaction product (**2ba**) is obtained in 89% isolated yield (Scheme 1). Also good results were obtained in the reactions of formed Grignard reagent (**3b**) from 2,6-dibromopyridine (**1b**) with other electrophiles (Table 1, entries 1-3). The Br/Mg-exchange in the case of 3,5-dibromopyridine can be performed in 15 min at -10°C and the reaction with allyl bromide provides allylated pyridine **2ca** in excellent yield (Table 1, entry 4). Less activated 3-bromopyridine can be also easily converted to the corresponding Grignard reagent **3v** within 5 min. at room temperature and led after the reaction with allyl bromide to the 3-allylpyridine **2va** with almost quantitative yield. Other heterocyclic systems such as 2-bromothiophene, 3-bromothiophene, 3-bromobenzothiophene and 2-bromothiazole react easily with *i*-PrMgCl·LiCl at room temperature and after reaction with various electrophiles provide corresponding products **2ra-2ua** with good to excellent yields (Table 1, entries 29-32). It should be especially noted that our approach opened way for the synthesis of different aldehydes through the reaction of Grignard reagent **3r** with different electrophiles because thiazole group can be easily converted to the aldehyde function.

This behavior is general and the use *i*-PrMgCl·LiCl allows a faster Br/Mg-exchange compared to *i*-PrMgCl or *i*-Pr<sub>2</sub>Mg. Also, it increases dramatically

the conversion leading to the desired organomagnesium reagent without the need of an excess of reagent (usually 1.1 or 1.05 equiv of *i*-PrMgCl•LiCl is used). Furthermore, the reactivity of the resulting magnesium reagent seems also to be improved and leads to higher yields in trapping reactions with electrophiles. Sterically hindered Grignard reagents bearing a substituent in ortho position like **3l** are obtained within 12h reaction time at rt furnishing after the addition of benzaldehyde the desired alcohol **2la** in 90% yield (Table 1, entry 21). The more electron-rich the aromatic ring is, so slower the exchange reaction using *i*-PrMgCl. 2-Methoxy-1-bromobenzene (**1h**) is however converted to the desired magnesium reagent **3h** in more than 90% yield after a reaction time of 24h at rt. After its reaction with PhSSPh the thioether **2ha** is obtained in 90% yield (entry 12). A range of different electrophiles reacts with these Grignard reagents after a transmetalation step with CuCN•2LiCl<sup>[4]</sup> allowing the performance of allylations and acylations (entry 14).

Highly substituted chloro and methoxy aryl bromides can readily be converted into the desired Grignard reagents **3i, j**. After the reaction with ClPPh<sub>2</sub> and oxidative work-up, the phosphine oxides **2ia, ja** are obtained in good yields (entry 15, 16). This type of compound is of interest in relation with P-ligands for asymmetric catalysis.<sup>[5]</sup> Also functions like a cyano group are tolerated. Thus, the reaction of 4-bromobenzonitrile in THF at -7°C leads to the desired arylmagnesium reagent (**3d**) in only 50% conversion using *i*-PrMgCl whereas over 90% is observed with *i*-PrMgCl•LiCl (Scheme 3). The addition of benzaldehyde provides the alcohol **2da** in 81% yield whereas allylation of arylmagnesium reagent (**3d**) with allyl bromide leads to the corresponding 4-allylbenzonitrile in 92% yield (entry 5,6 of Table 1). See Fig. 3 for additional information.

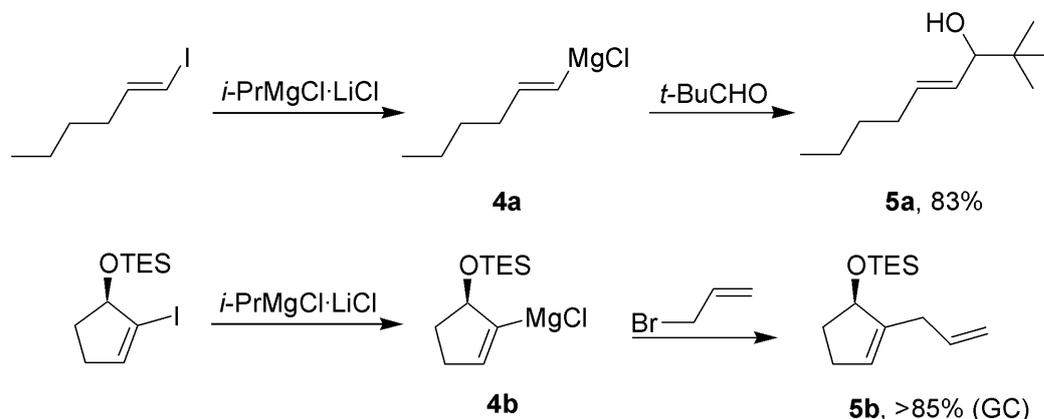
The Grignard reagents **3e, f** is formed within 3h at 0°C and showed good yields after the reactions with various electrophiles (entries 5-10). Usually

unreactive compounds like bromonaphthalene and bromophenanthrene derivatives are readily converted into the corresponding Grignard reagents **3m, n** (entries 22-25) that easily react both with benzaldehyde (entries 22, 24) and with allyl bromide in good yields (entry 23). After catalytic transmetallation with CuCN·2LiCl (0.2 equiv.) and reaction with ethyl 4-iodobutyrate 4h at  $-10^{\circ}\text{C}$ , the desired cross-coupling product **2nb** is obtained in 81% yield (entry 25). As noticed above, various dichloro-substituted Grignard reagents like **3o** and **3p** can be readily prepared and react with aromatic and aliphatic aldehydes furnishing the corresponding alcohols **2oa, 2pa** in 83 and 92% yield (entries 26, 27). Also ester function can be tolerated in ortho-position, thus magnesium reagent **3q** was prepared within 12h at  $-45^{\circ}\text{C}$  and reaction with allyl bromide leads to the formation of corresponding allylated ester **2qa** in 82% yield.

Remarkably, in the case of 1,2-dibromobenzenes only a mono exchange reaction occurs providing the desired Grignard reagent (**3k**) ( $-15^{\circ}\text{C}$ , 1.5h) in almost quantitative yield as indicated by GC-analysis of reaction aliquots. The reaction of 2-bromophenylmagnesium chloride (**3k**) with 3-iodo-2-cyclohexen-1-one produces the expected enone (**2kc**) in 86% yield. The Grignard reagent **3k** also showed good activity towards different electrophiles (entries 17-20). Various variations of these reactions and several important new magnesium reagents are reported in entries 21-33 of Table 1.

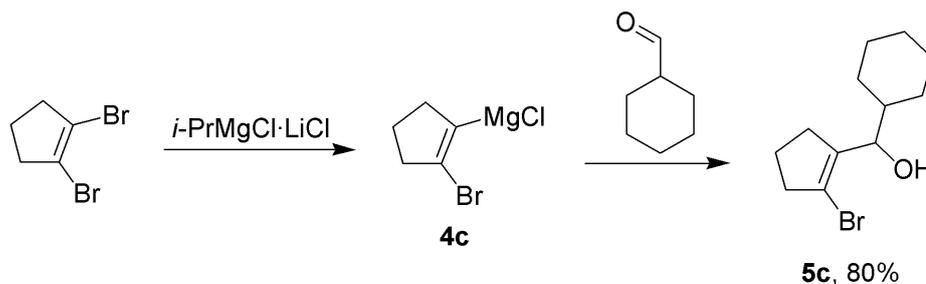
Since the stereoselective preparation of stereochemically well defined *E*- or *Z*-alkenylmagnesium compounds is not possible by the direct insertion of magnesium into the *E*- or *Z*-alkenyl halides, the iodine-magnesium exchange reaction may be unique way of preparing stereochemically pure *E*- or *Z*-alkenylmagnesium derivatives.<sup>[6]</sup> Recently, we have shown that the iodine-magnesium exchange reactions in case of alkenyl iodides demand the presence of electron withdrawing group in  $\alpha$ - or  $\beta$ -position to facilitate the exchange reaction.<sup>[7]</sup> This led us to investigate the stereoselective

preparation of alkenylmagnesium reagents via I/Mg-exchange from non activated iodo- alkenes. Thus, the reaction of (*E*)-1-bromohexene exchange reaction occurs providing the (*E*)-1-hexenylmagnesium chloride (**4a**) (-25°C, 10h) in almost quantitative yield (GC-analysis of reaction aliquots). The reaction of Grignard reagent **4a** with *t*-BuCHO led to the formation of corresponding alcohols **5a** with excellent yield. This remarkably low temperature will allow the presence of numerous functional groups. Also, we observed a fast exchange reaction with good conversion (GC) in the case of a chiral cyclic alkenyl iodide. Subsequent reaction of magnesium reagent **4b** with allyl bromide proceed in good yield that opened the access to the different  $\alpha$ -substituted chiral allylic alcohols (Scheme 3).



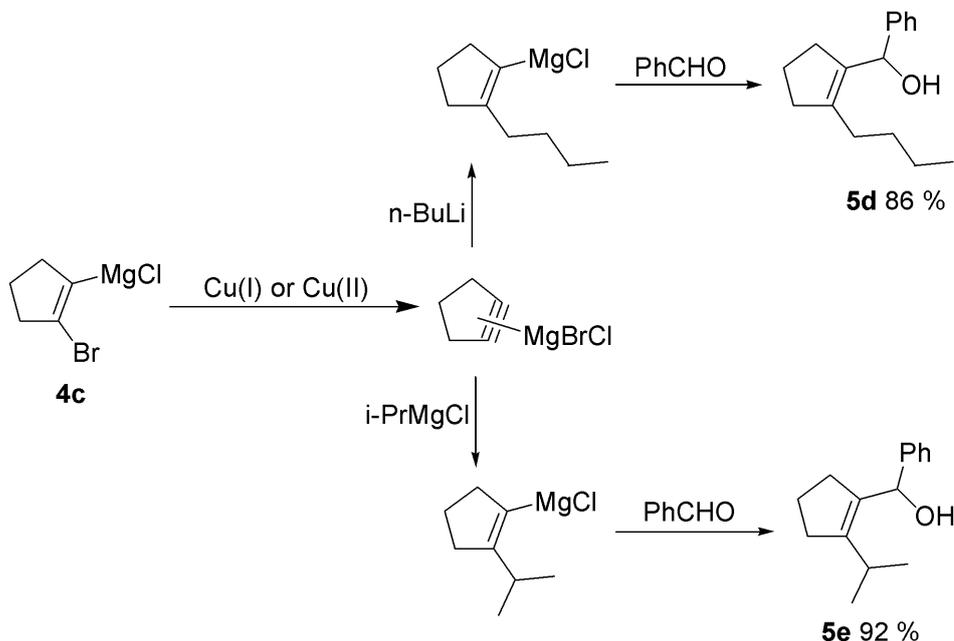
### Scheme 3.

It is also possible to do Br/Mg-exchange in vinylic systems. Thus 1,2-dibromocyclopentene easily react with *i*-PrMgCl·LiCl at room temperature to produce stable Grignard reagent **4c** that after reaction with cyclohexyl aldehyde gave corresponding alcohol **5c** in good yield.



### Scheme 4.

Reagent **4c** is completely stable at room temperature for weeks, but addition of catalitical amounts of Cu(I) or Cu(II) leads to the formation of cyclopentene that in the presence of additional equivalent of magnesium or lithium compounds reacts with the formation of new Grignard species **4d,e**. Addition of benzaldehyde gave corresponding alcohols in good yields.

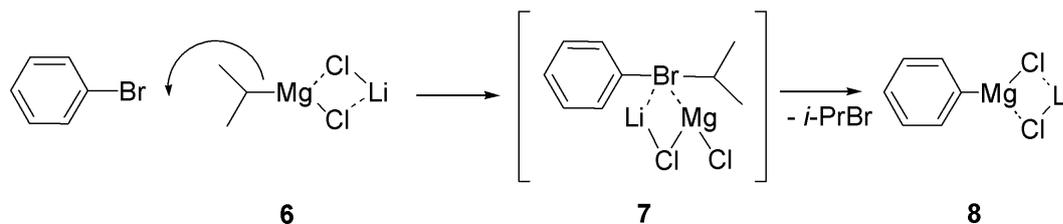


**Scheme 5.**

Other lithium salts like lithium perchlorate, lithium acetylacetonate, lithium bromide, lithium iodide and lithium tetrafluoroborate were also tested, but gave less efficient catalysis (Fig. 2).

Although the mechanism of the catalysis is not elucidated, the inventors assume that the role of lithium chloride is to activate *i*-PrMgCl by increasing the nucleophilic character of the isopropyl group by forming a magnesiate species of type **6** leading to the ate-intermediate of type **7** and finally to the organomagnesium species PhMgCl·LiCl (**8**).

20



### Scheme 6.

The complexation of the arylmagnesium species with LiCl as indicated for **8** (Scheme 6) may also be responsible for the enhanced reactivity of these magnesium organometallics.<sup>[4]</sup>

As an example, the inventors found a simple procedure for catalyzing the Br/Mg-exchange reaction of aryl and heteroaryl bromides with the complex *i*-PrMgCl·LiCl. It allows to prepare a range of new polyfunctional organomagnesium compounds starting from cheap aryl and heteroaryl bromides containing the most important functionalities for organic synthesis.

### Examples

**Preparation of the reagent *i*-PrMgCl·LiCl:** Magnesium turnings (110 mmole) were placed in an Ar-flushed flask with anhydrous LiCl (100 mmole) and 50 ml of THF were added. The solution of *i*-PrCl (100 mmole) in 50 ml of THF was added slowly and the mixture was stirred at rt and the Grignard formation starts within a few minutes. The reaction mixture was stirred after the completing of exothermical reaction for additional 12 h at rt. Slightly dark solution of *i*-PrMgCl·LiCl was transferred to a new flask under Ar and removed in this way from excess of Mg.

*Typical procedure. Preparation of phenyl-(4-cyanophenyl)methanol 2da:*

A dry and argon flushed 10 mL flask, equipped with a magnetic stirrer and a septum, was charged with 4-bromobenzonitrile (182 mg, 1 mmole). Dry THF (1 mL) was added, the reaction mixture was cooled to  $-7\text{ }^{\circ}\text{C}$  and

*i*-PrMgCl·LiCl (1 mL, 1.1 M in THF, 1.1 mmole) was then added dropwise. The Br/Mg-exchange was complete after 3 h (checked by GC analysis of reaction aliquots, conversion more than 90%) and benzaldehyde (116.6 mg 1.1 mmole) was added. The reaction mixture was stirred for 0.5 h at  $-7^{\circ}\text{C}$  and was then quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (2 mL). The aqueous phase was extracted with ether (3 x 4 mL) and the organic fractions were washed with brine (5 mL), dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by flash chromatography (dichloromethane) yielding the benzylic alcohol (**2da**) as a colourless oil (169.5 mg, 81 %).  **$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):**  $\delta$  = 7.91-7.85 (m, 2 H); 7.65 – 7.46 (m, 3 H); 7.38 – 7.30 (m, 4 H); 5.86 (s, 1 H); 2.42 (s, 1 H, OH).

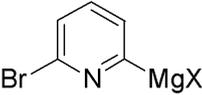
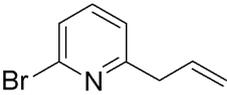
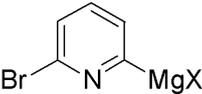
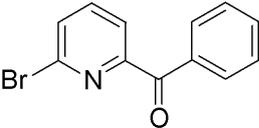
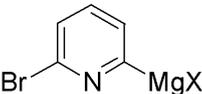
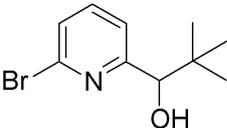
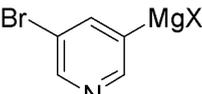
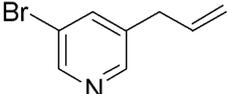
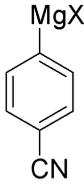
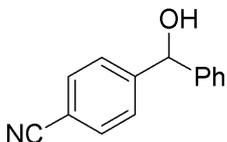
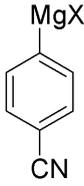
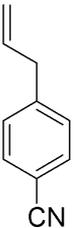
*Preparation of 3-allyl-5-bromopyridine 2ca:*

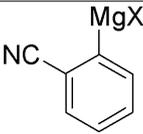
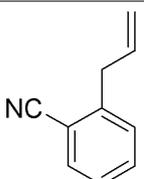
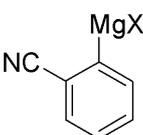
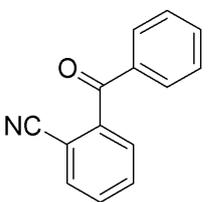
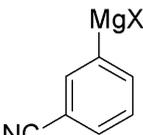
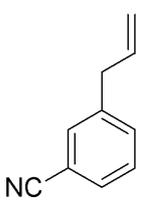
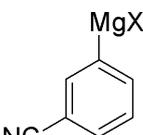
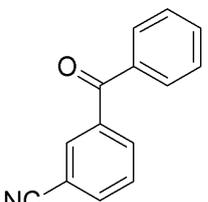
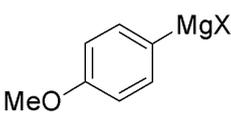
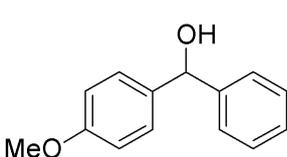
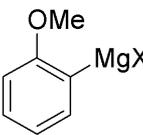
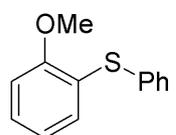
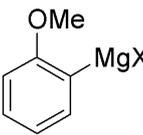
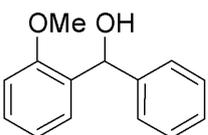
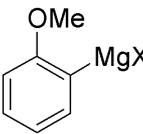
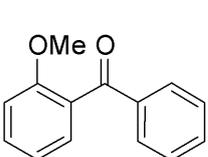
A dry and argon flushed 10 mL flask, equipped with a magnetic stirrer and a septum, was charged with *i*-PrMgCl·LiCl (1 mL, 1.05 M in THF, 1.05 mmole), the reaction mixture was cooled to  $-15^{\circ}\text{C}$  and 3,5-dibromopyridine (236.9 mg, 1 mmole) was then added at one portion. The temperature than increased till  $-10^{\circ}\text{C}$  and the Br/Mg-exchange was complete after 15 min (checked by GC analysis of reaction aliquots, conversion more than 98%), allyl bromide (140.6 mg, 1 mmole) was added. The reaction mixture was stirred for 1 h at  $-10^{\circ}\text{C}$  and was then quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (2 mL). The aqueous phase was extracted with ether (3 x 4 mL), dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by flash chromatography (dichloromethane) yielding the 3-allyl-5-bromopyridine (**2ca**) as a colourless oil (184.2 mg, 93%).  **$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):**  $\delta$  = 8.48 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1 H); 8.32 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1 H); 7.61 (dd,  $J$  = 2.2 Hz,  $J$  = 1.6 Hz, 1 H); 5.89 – 5.68 (m, 1 H); 5.08-5.01 (m, 1 H); 3.32 (brd,  $J$  = 6.8 Hz, 1 H).

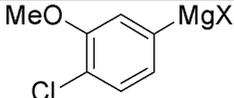
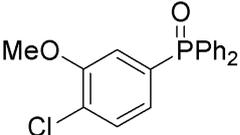
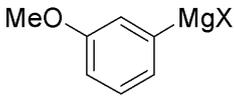
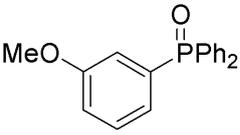
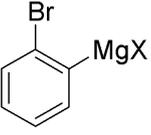
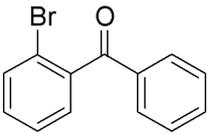
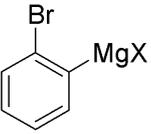
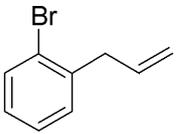
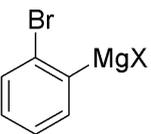
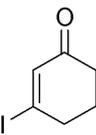
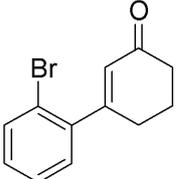
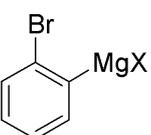
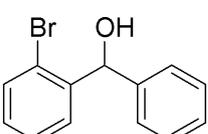
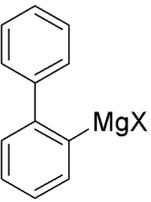
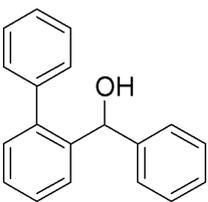
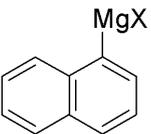
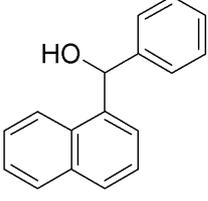
*Preparation of (2-bromophenyl)(phenyl)methanone 2ka:*

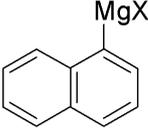
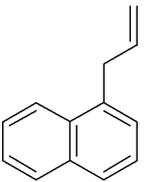
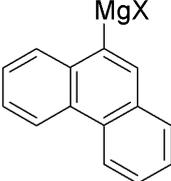
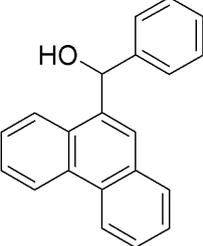
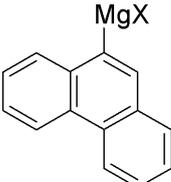
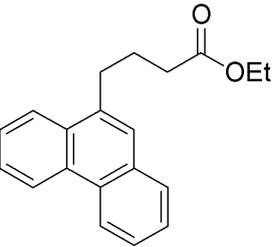
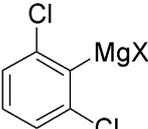
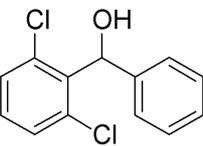
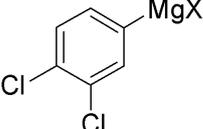
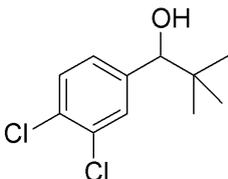
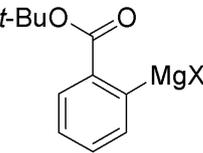
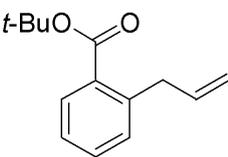
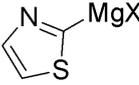
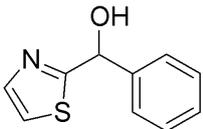
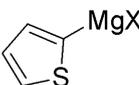
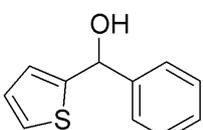
A dry and argon flushed 10 mL flask, equipped with a magnetic stirrer and a septum, was charged with *i*-PrMgCl·LiCl (1 mL, 1.05 M in THF, 1.05 mmole), the reaction mixture was cooled to  $-15^{\circ}\text{C}$  and 1,2-dibromobenzene (235.9 mg, 1 mmole) was then added dropwise. The Br/Mg-exchange was complete after 1.5 h (checked by GC analysis of reaction aliquots, conversion more than 98%) and solution of CuCN·2LiCl (0.1 mL, 1.0 M in THF, 0.1 mmole) was added. After stirring for 10 min at  $-15^{\circ}\text{C}$  benzoyl chloride (140.6 mg, 1 mmole) was added. The reaction mixture was stirred for 1 h at  $-15^{\circ}\text{C}$  and was then quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (2 mL) and also 5 drops of concentrated  $\text{NH}_3$  was added. The aqueous phase was extracted with ether (3 x 4 mL) and the organic fractions were washed with brine (5 mL), dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by flash chromatography (dichloromethane) yielding the ketone (**2ka**) as a white crystals (219.3 mg, 84 %).  **$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):**  $\delta$  = 7.86-7.78 (m, 2 H); 7.68 – 7.56 (m, 2 H); 7.52 – 7.30 (m, 5 H).

Table 1. Products of type **2** obtained by the reaction of the organomagnesium reagents **3** obtained by an exchange of aryl and heteroaryl bromides with *i*-PrMgCl•LiCl with various electrophiles.

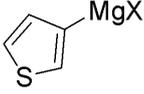
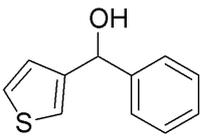
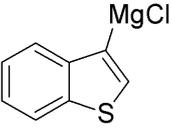
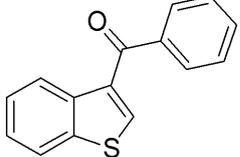
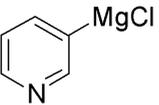
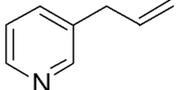
Entry	Grignard reagent <sup>[a]</sup>	Electrophile	Product of type <b>2</b>	Yield (%) <sup>[b]</sup>
1	 <b>3b</b>	allyl bromide	 <b>2bb</b>	80 <sup>[c]</sup>
2	 <b>3b</b>	PhCOCl	 <b>2bc</b>	77 <sup>[c]</sup>
3	 <b>3b</b>	<i>t</i> -BuCHO	 <b>2bd</b>	94
4	 <b>3c</b>	allyl bromide	 <b>2ca</b>	93
5	 <b>3d</b>	PhCHO	 <b>2da</b>	81
6	 <b>3d</b>	allyl bromide	 <b>2db</b>	92

7	 <b>3e</b>	allyl bromide	 <b>2ea</b>	93 <sup>[c]</sup>
8	 <b>3e</b>	PhCOCl	 <b>2eb</b>	87 <sup>[c]</sup>
9	 <b>3f</b>	allyl bromide	 <b>2fa</b>	95
10	 <b>3f</b>	PhCOCl	 <b>2fb</b>	88 <sup>[c]</sup>
11	 <b>3g</b>	PhCHO	 <b>2ga</b>	70
12	 <b>3h</b>	PhSSPh	 <b>2ha</b>	90
13	 <b>3h</b>	PhCHO	 <b>2hb</b>	84
14	 <b>3h</b>	PhCOCl	 <b>2hc</b>	81 <sup>[c]</sup>

15	 <b>3i</b>	ClPPh <sub>2</sub>	 <b>2ia</b>	85[d]
16	 <b>3j</b>	ClPPh <sub>2</sub>	 <b>2ja</b>	80[d]
17	 <b>3k</b>	PhCOCl	 <b>2ka</b>	84[c]
18	 <b>3k</b>	allyl bromide	 <b>2kb</b>	92
19	 <b>3k</b>		 <b>2kc</b>	86[c]
20	 <b>3k</b>	PhCHO	 <b>2kd</b>	81
21	 <b>3l</b>	PhCHO	 <b>2la</b>	90
22	 <b>3m</b>	PhCHO	 <b>2ma</b>	91

23	 <p><b>3m</b></p>	allyl bromide	 <p><b>2mb</b></p>	93
24	 <p><b>3n</b></p>	PhCHO	 <p><b>2na</b></p>	94
25	 <p><b>3n</b></p>	I(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Et	 <p><b>2nb</b></p>	81[c]
26	 <p><b>3o</b></p>	PhCHO	 <p><b>2oa</b></p>	83
27	 <p><b>3p</b></p>	<i>t</i> -BuCHO	 <p><b>2pa</b></p>	92
28	 <p><b>3q</b></p>	allyl bromide	 <p><b>2qa</b></p>	82
29	 <p><b>3r</b></p>	PhCHO	 <p><b>2ra</b></p>	87
30	 <p><b>3s</b></p>	PhCHO	 <p><b>2sa</b></p>	81

---

31	 <b>3t</b>	PhCHO		<b>2ta</b>	90
32	 <b>3u</b>	PhCOCl		<b>2ua</b>	85 <sup>[c]</sup>
33	 <b>3v</b>	allyl bromide		<b>2va</b>	96

---

[a] X = Cl•LiCl; [b] Isolated yield of analytically pure product; [c] The Grignard reagent was transmetalated with CuCN•2LiCl before reaction with an electrophile; [d] The reaction mixture was worked up oxidatively with aq. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Table 2

<b>Entry</b> [%] <sup>[a]</sup>	<b>Additive</b>	<b>Equiv.</b>	<b>Conversion.</b>
1	-	-	18
2	LiBF <sub>4</sub>	1.0	5
3	LiBr	1.0	40
4	LiI	1.0	38
5	LiClO <sub>4</sub>	1.0	38
6	LiCl	1.0	70
7	LiCl	0.25	22
8	LiCl	0.5	43
9	LiCl	1.5	73
10	LiCl	2.0	74
11	LiCl	1.0	84 <sup>[b]</sup>

<sup>[a]</sup>The conversion of the reaction was determined by gas chromatographical analysis of reaction aliquots; precision  $\pm 2\%$ .

<sup>[b]</sup>The concentration of *i*-PrMgCl · LiCl was 2.22 M.

#### **Example for improved behavior of reagents (R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>Mg · LiY:**

The reaction of aryl bromide **1** with *i*-PrMgCl·LiCl leads only to mixture, whereas with *i*-PrMgCl·LiCl in THF with the addition of 15-crown-5 leads to 91% conversion to the corresponding Grignard reagent **2**.

29

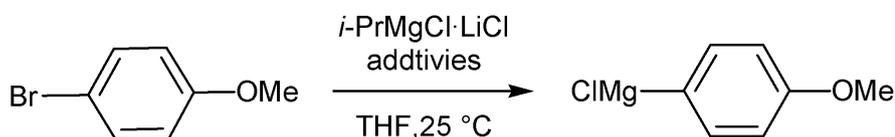
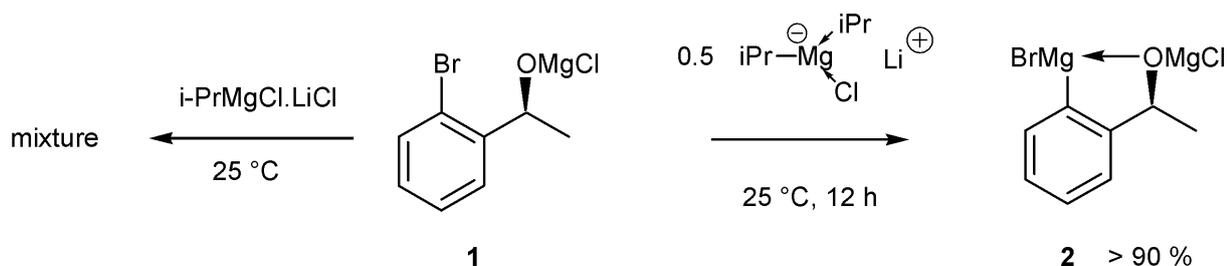


Table 3. Effect of the addition of additives on the formation of 4-methoxyphenylmagnesium chloride at 25°C after 24 h reaction time (1M solution in THF).

Entry	Additive	Equiv.	Conversion. [%][a]
1	-	-	7
2	LiCl	1.0	31 (iPrMgCl) 32 (secBuMgCl)
3	LiCl	1.0	39[b]
<b>4</b>	<b>LiCl + 15-C-5</b>	<b>1.0/1.0</b>	<b>A: 100</b> <b>B: 100 (6 h)</b>
5	LiCl + 15-C-5	1.0/0.5	A: 88
6	LiCl + 15-C-5	1.0/0.1	A: 54
7	LiCl + 18-C-6	1.0/1.0	A: 59 B: 77
8	LiCl + 12-C-4	1.0/1.0	A: 30 B: 28
9	LiCl + PEG250	1.0/10% vol	A: 64 B: 55
10	LiCl + MeO(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> OMe	1.0/10% vol	A: 47 B: 58
11	LiCl + MeO(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> OMe	1.0/10% vol	A: 52 B: 60

12	<b>LiCl + dioxane</b>	<b>1.0/10% vol</b>	A: 91 (88) <sup>[c]</sup> <b>B: 100</b>
13	LiCl + dioxane	1.0/5% vol	B: 70
14	LiCl + dioxane	1.0/20% vol	B: 100
15	15-C-5	1.0	A: 8
16	dioxane	10% vol	A: 8
17	LiCl + DMPU	1.0/10% vol	B: 60
18	LiCl + MTBE	1.0/10% vol	B: 27
19	LiCl + TMEDA	1.0/10% vol	A: 68 B: 77
20	LiCl + DME	1.0/10% vol	B: 70
21	LiCl + TMU	1.0/10% vol	B: 48
22	LiCl + NMM	1.0/10% vol	B: 20
23	LiCl + DABCO	1.0/1.0	B: 11
24	LiCl + DBU	1.0/10% vol	B: 49

<sup>[a]</sup>The conversion of the reaction was determined by gas chromatographical analysis of reaction aliquots; precision  $\pm 2\%$ . <sup>[b]</sup>The concentration of *i*-PrMgCl·LiCl was 2.22 M. <sup>[c]</sup>In brackets conversion for the reaction with filtrated reagent.

Abbreviations:

15-C-5: 15-crown-5

PEG 250: Polyethyleneglycol, mean molecular weight 250 g/mol

DMPU: **tetrahydro-1,3-dimethyl-2(1*H*)-pyrimidinone,**

MTBE: **2-methoxy-2-methyl-propane,**

TMU: ***N,N,N,N*-tetramethyl-urea,**

NMM: ***N*-methyilmorpholine**

**Method A:** 4-bromoanisole was added to the prestirred mixture of secBuMgCl·LiCl and additive at 25°C

**Method B:** Additive was added to the prestirred mixture of secBuMgCl·LiCl and 4-bromoanisole

**References:**

- [1] A. Boudier, L. O. Bromm, M. Lotz, P. Knochel, *Angew. Chem.*, **2000**, *112*, 4584; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4414.
- [2] 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) L. Boymond, M. Rottländer, G. Cahiez, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1801; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1701;
- [3] a) M. Abarbri, F. Dehmel, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7449; for the synthesis of arylmagnesium species starting from aryl bromides using lithium organomagnesiates for performing the Br/Mg-exchange reaction: b) K. Kitagawa, A Inoue, H. Shinokubo, K. Oshima, *Angew. Chem.* **2000** *112*, 2594; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000** *39*, 2481; c) A Inoue, K. Kitagawa, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4333; d) A. Inoue, K. Kitagawa, H. Shinokubo, K. Oshima, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9601; e) F. Trécourt, G. Breton, V. Bonnet, F. Mongin, F. Marsais,; G. Queguiner, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4339. f) F. Trécourt, G. Breton, V. Bonnet, F. Mongin, F. Marsais,; G. Quéguiner, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1349.
- [4] a) P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390; b) P. Knochel, N. Millot, A. L. Rodriguez, C. E. Tucker, *Org. React.* **2001**, *58*, 417.
- [5] P. Torsten, P. Thomas, G. Guido, S. Wolfgram. *Eur. Pat. Appl.* (2002).
- [6] The direct insertion of magnesium into alkenyl halides is not stereoselective. For example, the reaction of (*Z*)-1-bromooctene with magnesium in THF produces a 15:85 *E:Z* mixture of 1-octenylmagnesium bromide. The same behaviour is observed for the insertion of zinc dust into alkenyl iodides. In both cases, a radical

mechanism operates. T. N. Majid and P. Knochel, *Tetrahedron. Lett.*, **1990**, *31*, 4413.

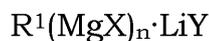
- [7] I. Sapountzis, W. Dohle, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2001**, 2068.

---

## Claims

---

1. A reagent having the general formula



wherein

n is 1 or 2;

R<sup>1</sup> is a substituted or unsubstituted C<sub>4</sub>-C<sub>24</sub> aryl or C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> heteroaryl, containing one or more heteroatoms as B, O, N, S, Se, P, F, Cl, Br, I, or Si; linear or branched, substituted or unsubstituted C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> alkenyl or C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> alkynyl; or substituted or unsubstituted C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> cycloalkyl; or a derivative thereof;

X and Y are independently or both Cl, Br or I, preferably Cl; HalO<sub>n</sub> (where n = 3, 4); carboxylate of formula RCO<sub>2</sub>; alkoxide or phenoxide of formula RO; dialkoxide of formula LiO-R-O; disilazide of formula (R<sub>3</sub>Si)<sub>2</sub>N; thiolate of formula SR; RP(O)O<sub>2</sub>; or SCOR; where R is defined as R<sup>1</sup> above;

linear or branched, substituted or unsubstituted C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alkyl or C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> cycloalkyl amine of formula RNH; dialkyl/arylamine of formula R<sub>2</sub>N (where R is defined as above or R<sub>2</sub>N represents a heterocyclic alkylamine); phosphine of formula PR<sub>2</sub> (where R is defined as above or PR<sub>2</sub> represents a heterocyclic phosphine); O<sub>n</sub>SR (where n = 2 or 3 and R is defined as above); or NO<sub>n</sub> (where n = 2 or 3); or X = R<sup>1</sup> as defined above; and a derivative thereof.

2. The reagent of claim 1, wherein the reagent is (R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>Mg · LiY
3. The reagent of claim 1, wherein the reagent comprises R<sup>1</sup>(MgX)<sub>n</sub> and LiY in a molar ratio of 0.05-6.0.

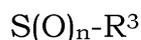
4. The reagent of claim 1-3, wherein Y is Cl, tert-butylate or sec-butylate.
5. The reagent of one of claims 1 or 3, 4, which is i-PrMgCl·LiCl or sec-BuMgCl·LiCl, in a molar ratio between i-PrMgCl or sec-BuMgCl and LiCl of 0.05 to 6.0.
6. A method of preparing organomagnesium compounds, comprising the following steps:
  - a) providing a compound having the general formula:



wherein

$R^2$  is defined as  $R^1$ ; or a substituted or unsubstituted metallocene such as ferrocene; or a derivative thereof.

A is H, Cl, Br, I, preferably Br, or a group of the general formula:



wherein

$n = 0, 1$  or  $2$

or a group of the general formula:



wherein  $R^3$  independently is defined as  $R^1$  ;

or  $P(O)R^3_2$  represents a heterocyclic phosphin oxide;

- b) providing a reagent according to one of claims 1-5;

c) reacting the compounds provided in step a) and b) under suitable conditions;

thereby obtaining the respective organomagnesium compound.

7. The method of claim 6, wherein the reagent according to one of claims 1-5 is provided by reacting  $R^1X$ , Mg and LiY or by reacting  $R^1(MgX)_n$  and LiY, or by reacting  $R^1Li$  and  $MgXY$ .
8. The method of claim 6 or 7, wherein the compound provided in step b) is used in a molar amount of 0.4-6.0 per mole of the compound provided in step a).
9. The method of one of claims 6-8, wherein the compound provided in step b) is used as a solution in a suitable solvent.
10. The method of claim 9, wherein the solvent is selected from tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, dibutyl ether, diethyl ether, tert-butylmethyl ether, dimethoxyethane, dioxanes, preferably 1,4-dioxane, triethylamine, pyridine, ethyldiisopropylamine, dichlormethane, 1,2-dichlorethane, dimethylsulfide, dibutylsulfide, benzene, toluene, xylene, pentane, hexane, heptane, or combinations thereof.
11. The method of claim 9 or 10, wherein the solution additionally contains one or more additives selected from polyethers or polyamines, in particular crown ethers, dioxanes, oligo- or polyethyleneglycol ethers, derivatives of urea, amides of formula  $RCO-NR_2$  (where R is defined as in claim 1, radicals may be same or different), most preferably 1,4-dioxane or 15-crown-5, or combinations thereof.

12. The method of claims 9-11, wherein the solution is 0.05 to 3.0 M, preferably 1.0-2.5 M.
13. A method for preparing functionalized or unfunctionalized organic compounds, comprising  
steps a)-c) of one of claims 6-12, and  
d) reacting the obtained organomagnesium compound with an organic or inorganic electrophile (E<sup>+</sup>) or (E).
14. The method of one of claims 6-13, which is performed at a temperature in a range between -78 ° C to 80°C, preferably at room temperature.
15. Use of the reagent of one of claims 1-5 in the preparation of organometallic compounds and their reaction with electrophiles.
16. Use of LiY in the preparation of organometallic compounds and their reaction with electrophiles, wherein Y is defined as in claim 1.
17. An organometallic compound, which is obtainable by the method of one of claims 6-14.

## Summary:

The present invention is directed to a reagent for use in the preparation of organomagnesium compounds as well as to a method of preparing such organomagnesium compounds. The present invention furthermore provides a method of preparing functionalized or unfunctionalized organic compounds as well as the use of the reagents of the present invention in the preparation of organometallic compounds and their reaction with electrophiles. Finally, the present invention is directed to the use of lithium salts - LiY in the preparation of organometallic compounds and their reactions with electrophiles and to an organometallic compound which is obtainable by the disclosed method.

1/3

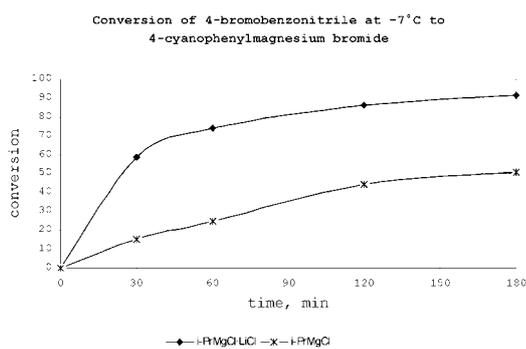


Fig. 1

2/3

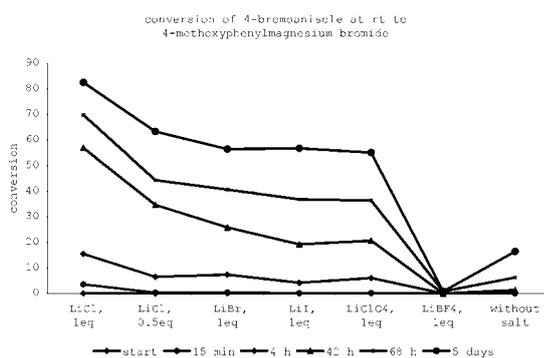


Fig. 2

3/3

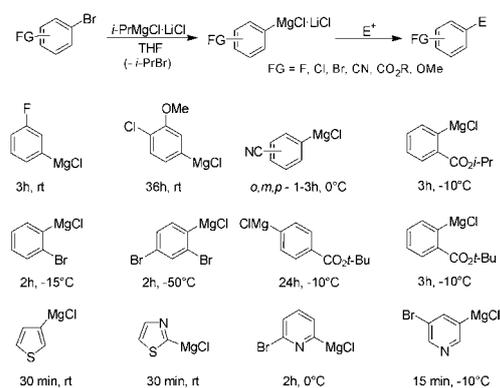


Fig. 3. Grignard reagents prepared in over 90% by the Br/Mg exchange using *i*-PrMgCl-LiCl (the reaction conditions are given below each formula).