

Hydridtransfer unterscheidet sich daher von dem bei H⁺-Katalyse beobachteten stufenweisen intermolekularen Weg.

Experimentelles

(E)-[4-²H]3-Methylbut-3-en-1-ol: Gemäß Lit. [10] wurde eine gerührte Lösung von [Cp₂ZrCl₂] (14.6 g, 20 mmol) in ClCH₂CH₂Cl (200 mL) langsam mit Me₃Al (2 M in Hexanen, 100 mL) bei Raumtemperatur und anschließend mit einer Lösung von 3-Butin-1-ol (4.6 g, 66 mmol) bei 0°C versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 19 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend bei 0°C vorsichtig mit einer 1M Lösung von CH₃COOD/D₂O (25 mL) versetzt. Flüchtige Verbindungen (Sdp. < 80°C) wurden sorgfältig über eine 20-cm-Vigreux-Kolonne abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Diethylether (2 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (100 mL) und Wasser (100 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und vorsichtig eingedampft (< 60°C). Das Produkt wurde durch fraktionierte Destillation gereinigt, wobei der gewünschte deuterierte Alkohol als farblose Flüssigkeit erhalten wurde. Ausbeute: 2.6 g, 45%; > 98% Deuterierung (Integration des Signals für die verbliebenen Protonen im NMR-Spektrum).

Cyclisierungen: Nach den Verfahren von Yamamoto et al.^[4c] wurde (\pm)-**1** bei -78°C mit Me₂AlCl in Toluol oder bei -78 bis -40°C mit MABR in Toluol zu **2** und **3** im Verhältnis 30:1 bzw. 1:20 umgesetzt. Unter den erstgenannten Bedingungen wurde **2** in 83% Ausbeute erhalten, unter den zuletzt genannten **3** in 78% Ausbeute.

(\pm)-**1** (208 mg, 2 mmol) wurde zu einer in situ in Nitromethan hergestellten Lösung von Titanocenditriiflat **11a** (0.013 M, 6 mL, 4 Mol-%)^[12] gegeben. Nach 10 min wurde die orangefarbene Lösung durch Silicagel filtriert, das mit Diethylether nachgewaschen wurde. Die vereinigten organischen Lösungen wurden eingedampft, und der hierbei erhaltene gelbe Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Silicagel gereinigt (Ethylacetat/Pentan, 1/10), wobei zuerst (1*R*^{*},2*R*^{*})-5-Methyl-2-(1-methylethyl)-4-cyclohexen-1-ol **12** (0.112 g, 56%)^[14a] und dann (1*S*^{*},2*R*^{*})-5-Methyl-2-(1-methylethyl)-4-cyclohexen-1-ol **13** (0.049 g, 25%)^[14b] erhalten wurden.

Eingegangen am 6. Oktober 1997,
veränderte Fassung am 13. März 1998 [Z11003]

Stichwörter: Cyclisierungen · Isotopeneffekte · Lewis-Säuren · NMR-Spektroskopie · Reaktionsmechanismen

- [1] D. C. Braddock, J. M. Brown, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, eingereicht. Das Racemat wurde durch Alkylierung des Lithiumsalzes des Cyclohexylaminimins von 3-Methylbutanal mit 4-Iod-2-methylbut-1-en, das *R*-Enantiomer (mit dem die spezifische En-Cyclisierung gelingt) nach der Methode von Evans über die entsprechende Carbonsäure und dem entsprechenden Alkohol hergestellt.
- [2] a) M. I. Johnson, J. A. Kwass, R. B. Beal, B. B. Snider, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5419; b) ein neueres Beispiel: J. Robertson, G. O'Connor, D. S. Middleton, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3411.
- [3] A. P. Shreve, R. Mulhaupt, W. Fultz, J. Calabrese, W. Robbins, S. D. Ittel, *Organometallics* **1988**, *7*, 409.
- [4] a) K. Maruoka, T. Ooi, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9011; b) K. Maruoka, S. Saito, T. Ooi, H. Yamamoto, *Synlett* **1991**, 579; c) T. Ooi, K. Maruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6505; der stereochemische Verlauf der En-Cyclisierung von **6** wird zur Zeit erneut untersucht, T. Ooi, persönliche Mitteilung.
- [5] R. H. Crabtree, M. W. Davis, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2655.
- [6] Lit. [2a] und B. B. Snider in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, London, **1991**, S. 557.
- [7] J. A. Marshall, M. W. Anderson, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5851.
- [8] R. J. Loncharich, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6947.
- [9] M. B. Power, S. G. Bott, J. L. Atwood, A. R. Barron, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3446; M. B. Power, S. G. Bott, D. L. Clark, J. L. Atwood, A. R. Barron, *Organometallics* **1990**, *9*, 3086; M. D. Healy, M. B. Power, A. R. Barron, *Coord. Chem. Rev.* **1994**, *130*, 63; aktuelle

Übersicht über präparative Anwendungen: S. Saito, H. Yamamoto, *Chem. Commun.* **1997**, 1585.

- [10] S. M. Ma, E.-i. Negishi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 784; E.-i. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 65; C. L. Rand, D. E. van Horn, M. W. Moore, E.-i. Negishi, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4093.
- [11] Die Signale der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von **2** und **3** wurden durch 1D- und 2D-NMR-Methoden hinsichtlich Position und Konfiguration vollständig zugeordnet.
- [12] T. K. Hollis, W. Odenkirk, N. P. Robinson, J. Whelan, B. Bosnich, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5415, zit. Lit.
- [13] R. P. Kirchen; T. S. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1487.
- [14] a) *cis*-Isomer: J. Read, G. Swann, *J. Chem. Soc.* **1937**, 237; b) *trans*-Isomer: J. A. Marshall, J. H. Babler *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 3861.
- [15] N. H. Andersen, S. W. Hadley, J. D. Kelly, E. R. Bacon, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4144; E. Csuzdi, I. Ling, G. Abraham, I. Pallagi, S. Solyom, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 347; J. A. Charonnat, N. Nishimura, B. W. Travers, J. R. Waas, *Synlett* **1996**, 1162.

Darstellung hochfunktionalisierter Grignard-Reagentien durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion und ihre Anwendung in der Festphasensynthese**

Laure Boymond, Mario Rottländer, Gérard Cahiez* und Paul Knochel*

In memoriam Henri Normant

Organomagnesiumreagentien sind für organische Synthesen extrem wichtig. Seit ihrer Entdeckung gibt es ein großes Interesse an diesen vielseitigen Reagentien, und von vielen industriellen Anwendungen wurde berichtet.^[1] Grignard-Verbindungen sind einfach aus organischen Halogeniden zu synthetisieren und zeichnen sich durch eine gute Reaktivität mit zufriedenstellender Chemospezifität aus, welche durch Transmetallierungen weiter verbessert werden kann.^[2] Jedoch wurden aufgrund der geringen Toleranz funktioneller Gruppen nur sehr wenige funktionalsierter Organomagnesiumverbindungen dargestellt.^[1]

Hier berichten wir über eine generelle Methode zur Darstellung hochfunktionalisierter Arylmagnesiumhalogenide des Typs **2**, die verschiedene funktionelle Gruppen wie eine Ester-, Amid- oder Nitrilgruppe oder einen Halogenidsubstituenten^[3] enthalten und durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion aus funktionalsierten Aryliodiden des Typs **1** erhalten werden. Nach der Reaktion von **2** mit

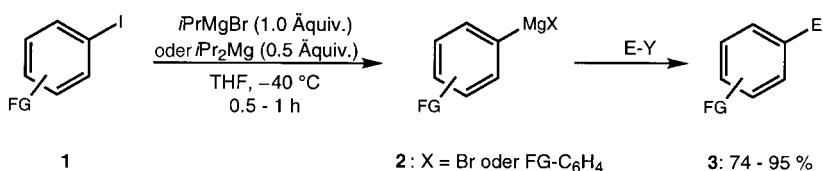
[*] Prof. Dr. P. Knochel, Dipl.-Chem. M. Rottländer
Fachbereich Chemie der Universität
Hans-Meerwein-Straße, D-35032 Marburg
Fax: (+ 49) 6421-282189
E-mail: knochel@ps1515.chemie.uni-marburg.de

Prof. Dr. G. Cahiez, Dipl.-Ing. L. Boymond
Ecole Supérieure de Chimie Organique et Minérale
Département de Chimie
12, Boulevard de l'Hautil, F-95092 Cergy-Pontoise (Frankreich)
Fax: (+ 33) 1-42 72-2273

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 260, Leibniz-Programm), dem BMBF (03 D00562), der BASF AG, dem Procope-Programm und dem CNRS gefördert.

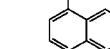
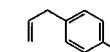
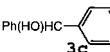
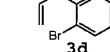
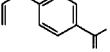
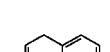
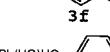
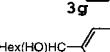
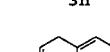
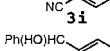
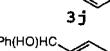
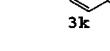
Elektrophilen E-Y (Aldehyd oder Allylbromid) wurden die erwarteten aromatischen Produkte des Typs **3** in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten (Schema 1 und Tabelle 1).

Erste Experimente, die mit 1-Iodnaphthalin **1a** durchgeführt wurden, zeigten, daß die entsprechenden Grignard-Verbindungen **2a** durch die Behandlung sowohl mit *i*PrMgBr als auch mit *i*Pr₂Mg binnen 1 h bzw. 0.5 h in 90% Ausbeute gebildet wurden (gaschromatographische (GC-)Analyse wäßrig aufgearbeiteter Aliquote des Reaktionsgemisches). Die



Schema 1. Funktionelle Gruppe (FG) = Br, CONR₂, CN, CO₂Et, CO₂tBu; E-Y = Aldehyd, Allylbromid.

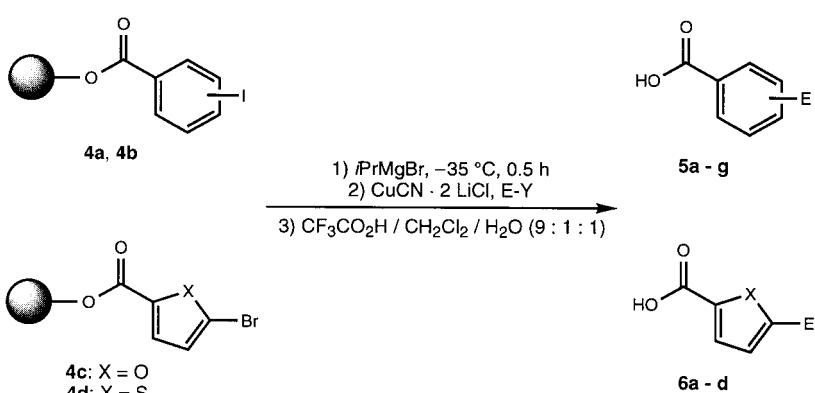
Tabelle 1. Synthese der Verbindungen **3** durch Iod-Magnesium-Austausch von Aryliodiden **1a–i** mit *i*Pr₂Mg gefolgt von der Reaktion mit einem Elektrophil E-Y.

Nr.	Aryliodid 1	T [°C]/[h] ^[a]	E-Y	Produkt 3	Ausb. [%] ^[b]
1		25/0.5	CH ₂ CHCH ₂ Br		80(87) ^[c]
2		-40/0.5	CH ₂ CHCH ₂ Br		79 ^[d]
3		-25/0.5	PhCHO		93
4		-25/0.5	CH ₂ CHCH ₂ Br		95
5		-25/0.5	CH ₂ CHCH ₂ Br		81
6		-40/1	CH ₂ CHCH ₂ Br		75 ^[d]
7		-40/1	PhCHO		94
8		-40/1	n-C ₆ H ₁₃ CHO		74
9		-40/0.5	CH ₂ CHCH ₂ Br		89
10		-40/0.5	PhCHO		89
11		-40/1	PhCHO		94(91) ^[e]
12		-40/1	PhCHO		90(90) ^[e]

[a] Reaktionsbedingungen für den Iod-Magnesium-Austausch. [b] Ausbeute an analytisch reinem Produkt. [c] Ausbeute bei Durchführung des Iod-Magnesium-Austausches mit $(cyclo-C_5H_9)_2Mg$. [d] Die Allylierung wurde in Gegenwart von $CuCN \cdot 2LiCl$ (10 Mol-%) durchgeführt. [e] $iPrMgBr$ (1.05 Äquiv.) wurde in diesem Fall verwendet.

Stabilität der erhaltenen Grignard-Verbindungen wird durch das beim Iod-Magnesium-Austausch gebildete Isopropyliodid verringert. Vermutlich tritt eine Eliminierung von Iodwasserstoff ein. Dieses Problem kann durch Verwendung von Dicyclopentylmagnesium gelöst werden, da Cyclopentyliodid HI nicht so leicht eliminiert. Die Arylmagnesiumverbindungen können auch durch Verwendung von einem Äquivalent iPr_2Mg anstelle von 0.5 Äquivalenten stabilisiert werden, wobei der Überschuß vermutlich für die Eliminierung benutzt wird. So liefert die sukzessive Umsetzung von 1-Iodnaphthalin **1a** mit iPr_2Mg (0.53 Äquivalente, THF, 25 °C, 0.5 h) und Allylbromid 1-Allylnaphthalin **3a** in 80% Ausbeute. Durch die Verwendung von $(cyclo-C_5H_9)_2Mg$ für die Austauschreaktion (0.53 Äquivalente, 15 °C, 3 h) wird **3a** in 87% Ausbeute erhalten. Die Durchführung des Iod-Magnesium-Austausches bei – 20 °C ist ebenfalls möglich, und das Aryliodid **1a** wird in 4–5 h in die Magnesiumverbindung **2a** überführt. Da Grignard-Verbindungen bei tiefen Temperaturen unreaktiv gegenüber vielen funktionellen Gruppen sind, ebnet der Iod-Magnesium-Austausch den Weg für die Darstellung funktionalisierter Grignard-Verbindungen. So liefert 4-Bromiodbenzol **1b** mit iPr_2Mg (THF, – 40 °C, 0.5 h) mit > 98% Umsatz die entsprechende Grignard-Verbindung **2b**, die in Gegenwart von $CuCN \cdot 2LiCl^{[4]}$ (10 Mol-%) mit Allylbromid (1.1 Äquiv.) mit 79% Ausbeute zu **3b** umgesetzt wurde. Ein Brom-Magnesium-Austausch fand nicht statt. Die Umsetzung von **2b** mit Benzaldehyd liefert den entsprechenden Alkohol **3c** mit 93% Ausbeute (Tabelle 1, Nr. 3). 2-Bromiodbenzol **1c** reagiert glatt zur entsprechenden Grignard-Verbindung **2c**, deren Reaktion mit Allylbromid in 95% Ausbeute zum allylierten Produkt **3d** führt (Nr. 4). Wie erwartet beeinträchtigt eine Amidfunktion wie in **1d** den Iod-Magnesium-Austausch nicht (Nr. 5). Bei – 40 °C werden Nitrilgruppen in *ortho*-, *meta*- und *para*-Position gut toleriert (Nr. 6–10), und sogar Estergruppen sind mit einer Kohlenstoff-Magnesium-Bindung im selben Molekül kompatibel; nach Umsetzung mit Benzaldehyd wurden die entsprechenden Alkohole **3k**, **l** mit 90–94% Ausbeute isoliert (Nr. 11 und 12).

Nach diesen ersten Erfolgen hofften wir, daß diese Austauschreaktion auch für die Erzeugung einer Aryl-Grignard-Verbindung an einem polymeren Träger nützlich sein und somit Anwendungen in der kombinatorischen Chemie^[5] finden könnte. In der Tat konnten verschiedene substituierte Aryl- und Heteroaryl iodide und -bromide, die über eine Esterfunktion an Wang-Harz^[6] gebunden waren (**4a–d**), bei –35 °C in 15–30 min mit *i*PrMgBr (ca. 7 Äquiv.) zu den erwünschten Grignard-Verbindungen umgesetzt werden; der Umsatz betrug über 95%, wie sich durch Abfangexperimente mit Elektrophilen (allylische Bromide, Tosylcyanid,^[7] Diphenyldisulfid, ein Aldehyd; Schema 2 und Tabelle 2) zeigte. Nach der Abspaltung vom Harz mit Trifluoressigsäure wurden die Produkte des Typs **5** und **6** in guten bis sehr guten Reinheiten



Schema 2. 4a, b, 5a–g, 6a–d sowie E-Y siehe Tabelle 2.

Tabelle 2. Synthese der Verbindungen 5 und 6 durch Festphasensynthese über eine funktionalisierte, harzgebundene Grignard-Verbindung.

Nr.	harzgebundener Ester 4	E-Y	Produkt 5/6	Reinheit [%] ^[a]
1		CH ₂ CHCH ₂ Br		98
2	4a	CH ₂ C(CO ₂ Et)CH ₂ Br	5a: R=H 5b: R=CO₂Et	99
3	4a	TosCN		95
4	4a	PhSSPh		87
5	4a	PhCHO		95 ^[b,c]
6		PhSSPh		87
7	4b	TosCN		92 ^[b,d]
8		TosCN		94 ^[b]
9		TosCN		91 ^[b]
10	4d	Allylbromid		99
11	4d	CH ₂ C(CO ₂ Et)CH ₂ Br		94

[a] Reinheit ermittelt durch HPLC-Analyse (RP-18, MeCN/H₂O, 0.1% CF₃CO₂H, UV-Detektion bei 254 nm). Die durch Auswaage bestimmte Ausbeute betrug in allen Fällen > 90%. [b] In diesem Fall wurde kein CuCN · 2LiCl verwendet. [c] Nach Behandlung des abgespaltenen Produkts mit jeweils wässrigen Lösungen von NaOH und HCl und Filtration des Produkts. [d] UV-Detektion bei 215 nm.

erhalten. Bemerkenswerterweise gehen Heteroarylboromide wie **4c** und **4d** unter den gleichen Reaktionsbedingungen (-35°C , 0.5 h, Nr. 8–11 in Tabelle 2) glatt die Brom-Magnesium-Austauschreaktion ein.

Wir haben gezeigt, daß der Iod-Magnesium- und der Brom-Magnesium-Austausch mit iPr₂Mg oder iPrMgBr unter sehr milden Bedingungen verlaufen, daß dabei funktionelle Gruppen toleriert werden und daher eine breit anwendbare Methode zur Darstellung hochfunktionalisierter Magnesium-

verbindungen vorliegt. Die Anwendungsbreite dieser Methode wird zur Zeit untersucht.^[8]

Experimentelles

Allgemeine Vorschrift für die Durchführung eines Iod-Magnesium-Austausches: Synthese von **3I**: Zu einer auf -40°C gekühlten Lösung von 4-Iodbenzoësäureethylester **1I** (552 mg, 2 mmol) in THF (20 mL) wurde iPr₂Mg (2.3 mL, 1.06 mmol) in *tert*-Butylmethylether hinzugefügt. Nach 1 h bei -40°C wurde Benzaldehyd (233 mg, 2.2 mmol) zugesetzt. Nach 3 h Rühren wurde die Reaktionsmischung wie gewöhnlich aufgearbeitet und das rohe, gelbe Öl durch Flashchromatographie (Pentan: Ether, 80:20) gereinigt (460 mg, 90% Ausbeute).

Allgemeine Vorschrift für die Durchführung eines Iod-Magnesium-Austausches an der Festphase: Darstellung von **5a**: Das mit 4-Iodbenzoësäure (70 µmol) beladene Wang-Harz (100 mg) wurde 2 h im Vakuum (0.1 Torr) bei 50°C getrocknet. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur unter Schutzgas wurde das Harz 10 min in THF (2 mL) gequellt. Die heterogene Mischung wurde auf -35°C abgekühlt und mit einer Lösung von iPrMgBr (0.70 mL, 0.51 mmol, 0.73 M in THF) versetzt. Nach 15 min Rühren wurde eine Lösung von CuCN · 2 LiCl (0.70 mL, 0.7 mmol, 1.0 M) zugesetzt, gefolgt von Allylbromid (0.30 mL, 50 Äquivalente). Nach 40 min Rühren wurde die Reaktionsmischung filtriert, und das Harz wurde nacheinander mit DMF, MeOH und CH₂Cl₂ (sechs Durchläufe) gewaschen und 20 min mit CF₃CO₂H (4 mL CF₃CO₂H:CH₂Cl₂:H₂O, 9:1:1) behandelt. Nach Filtration und Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum wurde **5a** (10.8 mg, 95% Ausbeute) als farbloser Feststoff isoliert. Die HPLC-Reinheit war 98% (RP-18, MeCN:H₂O, 0.1% CF₃CO₂H; UV-Detektion bei 254 nm).

Ein eingegangen am 26. Januar 1998 [Z 11403]

Stichwörter: Festphasensynthesen • Gridnard-Verbindungen • Iod-Magnesium-Austausch • Kupfer • Magnesium

- [1] *Handbook of Grignard-Reagents* (Hrsg.: G. S. Silverman, P. E. Rakita), Marcel Dekker, New York, 1996.
- [2] G. H. Posner, *Org. React.* **1975**, 22, 253; B. H. Lipshutz, S. Sengupta, *ibid.* **1992**, 41, 135; T.-Y. Luh, *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 257; K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374; R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 144; T. Hayashi, M. Kumada, *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 395; E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1821; M. T. Reetz, *Top. Curr. Chem.* **1982**, 106; B. Weidmann, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 12; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 31; M. T. Reetz, *ibid.* **1984**, 96, 542 bzw. **1984**, 23, 556; G. Cahiez, S. Marquais, M. Alami, *Org. Synth.* **1993**, 72, 135; G. Cahiez, B. Laboue, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4439.
- [3] Einige Beispiele für Halogen-Magnesium-Austauschreaktionen siehe: J. Villiéras, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 1520; H. H. Paradies, H. Görbing, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 293; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 279. C. F. Smith, G. J. Moore, C. Tamborski, *J. Organomet. Chem.* **1971**, 33, C21; G. Cahiez, D. Bernard, J. F. Normant, *ibid.* **1976**, 113, 107; D. Seyereth, R. Lambert, *ibid.* **1973**, 54, 123; N. Redwane, P. Moreau, A. Commeyras, *J. Fluorine Chem.* **1982**, 20, 699; N. Furukawa, T. Shibutani, H. Fujihara, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5845; H. Nishiyama, K. Isaka, K. Itoh, K. Ohm, H. Nagase, K. Matsumoto, H. Yoshiwara, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 407; C. Bolm, D. Pupowicz, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7349.
- [4] P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2390.
- [5] F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2436; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2288; J. S. Früchtel, G. Jung, *ibid.* **1996**, 108, 19 bzw. **1996**, 35, 17.
- [6] Bezug von Bachem Bioscience Inc., King of Prussia, PA, USA.
- [7] I. Klement, K. Lennick, C. E. Tucker, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4623.
- [8] Ein Patent zur Herstellung von polyfunktionellen Grignard-Reagentien ist eingereicht worden.