

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  $[Cp_2ZrCl_2]$  (14.6 g, 20 mmol) in  $ClCH_2CH_2Cl$  (200 mL) langsam mit  $Me_3Al$  (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 1 M Lösung von  $CH_3COOD/D_2O$  (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  $NaHCO_3$ -Lösung (100 mL) und Wasser (100 mL) gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) 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.<sup>[4c]</sup> wurde ( $\pm$ )-**1** bei –78 °C mit  $Me_2AlCl$  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 Titanocenditrat **11a** (0.013 M, 6 mL, 4 Mol-%)<sup>[12]</sup> 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%)<sup>[14a]</sup> und dann (1*S*\*,2*R*\*)-5-Methyl-2-(1-methylethyl)-4-cyclohexen-1-ol **13** (0.049 g, 25%)<sup>[14b]</sup> 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 den 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  $^{13}C$ -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. Solym, *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.<sup>[1]</sup> Grignard-Verbindungen sind einfach aus organischen Halogeniden zu synthetisieren und zeichnen sich durch eine gute Reaktivität mit zufriedenstellender Chemoselektivität aus, welche durch Transmetallierungen weiter verbessert werden kann.<sup>[2]</sup> Jedoch wurden aufgrund der geringen Toleranz funktioneller Gruppen nur sehr wenige funktionalisierter Organomagnesiumverbindungen dargestellt.<sup>[1]</sup>

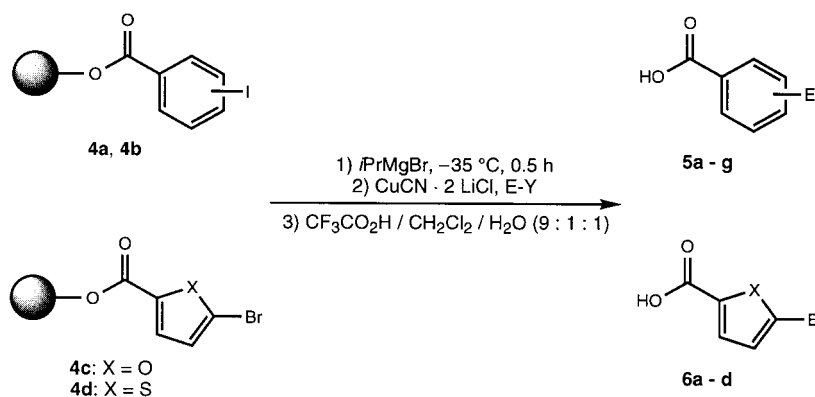
Hier berichten wir über eine generelle Methode zur Darstellung hochfunktionalisierter Arylmagnesiumhalogenide des Typs **2**, die verschiedene funktionelle Gruppen wie eine Ester-, Amid- oder Nitrilgruppe oder einen Halogenidsubstituenten<sup>[3]</sup> enthalten und durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion aus funktionalisierten 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  
Department de Chimie  
12, Boulevard de l'Hautail, F-95092 Cergy-Pontoise (Frankreich)  
Fax: (+ 33) 1-4272-2273

[\*\*] 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.





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 [%] <sup>[a]</sup>
1		$\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{Br}$		98
2	4a	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})\text{CH}_2\text{Br}$	5a: R=H 5b: R=CO <sub>2</sub> Et	99
3	4a	TosCN	5c	95
4	4a	PhSSPh	5d	87
5	4a	PhCHO	5e	95 <sup>[b,c]</sup>
6	4b	PhSSPh	5f	87
7	4b	TosCN	5g	92 <sup>[b,d]</sup>
8	4c	TosCN	6a	94 <sup>[b]</sup>
9	4d	TosCN	6b	91 <sup>[b]</sup>
10	4d	Allylbromid	6c	99
11	4d	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})\text{CH}_2\text{Br}$	6d	94

[a] Reinheit ermittelt durch HPLC-Analyse (RP-18, MeCN/H<sub>2</sub>O, 0.1% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, 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 Heteroaryl bromide wie 4c und 4d unter den gleichen Reaktionsbedingungen ( $-35^\circ\text{C}$ , 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  $i\text{Pr}_2\text{Mg}$  oder  $i\text{PrMgBr}$  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.<sup>[8]</sup>

### Experimentelles

Allgemeine Vorschrift für die Durchführung eines Iod-Magnesium-Austausches: Synthese von 31: Zu einer auf  $-40^\circ\text{C}$  gekühlten Lösung von 4-Iodbenzoesäureethylester 1i (552 mg, 2 mmol) in THF (20 mL) wurde  $i\text{Pr}_2\text{Mg}$  (2.3 mL, 1.06 mmol) in *tert*-Butylmethylether hinzugefügt. Nach 1 h bei  $-40^\circ\text{C}$  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-Iodbenzoesäure (70 µmol) beladene Wang-Harz (100 mg) wurde 2 h im Vakuum (0.1 Torr) bei  $50^\circ\text{C}$  getrocknet. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur unter Schutzgas wurde das Harz 10 min in THF (2 mL) gequellt. Die heterogene Mischung wurde auf  $-35^\circ\text{C}$  abgekühlt und mit einer Lösung von  $i\text{PrMgBr}$  (0.70 mL, 0.51 mmol, 0.73 M in THF) versetzt. Nach 15 min Rühren wurde eine Lösung von Allylbromid (0.30 mL, 50 Äquivalente). Nach 40 min Rühren wurde die Reaktionsmischung filtriert, und das Harz wurde nacheinander mit DMF, MeOH und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (sechs Durchläufe) gewaschen und 20 min mit CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (4 mL CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:H<sub>2</sub>O, 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:H<sub>2</sub>O, 0.1% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H; UV-Detektion bei 254 nm).

Eingegangen am 26. Januar 1998 [Z 11403]

**Stichwörter:** Festphasensynthesen • Grignard-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. Seyferth, 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] Bezogen 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-Reagenten ist eingereicht worden.