

auch aus Chlormethylthioether **5** herstellen. Ausgehend von **4** konnte **5** in zwei Stufen in einer Gesamtausbeute von 72% synthetisiert werden^[9] und lieferte nach weiterer Umsetzung mit Arylkupferderivaten (ArCu , 1.5 Äquiv.; $-40^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 20 h) in Gegenwart von Bu_4NI (1.0 Äquiv.) direkt die Benzylthioether **1** in zufrieden stellender Ausbeute.

Setzt man das Aryliodid **1** mit $i\text{PrMgCl}$ (1.1 Äquiv.) bei $-50 \rightarrow -15^\circ\text{C}$ um, erhält man erwartungsgemäß das entsprechende I/Mg -Austauschprodukt **6**. Bemerkenswert ist, dass die Umsetzung dieses Arylmagnesiumderivats **6** mit $t\text{BuOLi}$ (0.1–1.0 Äquiv.)^[10] zu einer neuartigen intramolekularen S/Mg -Austauschreaktion führt, durch die nach einer Reaktionszeit von ca. 20 h bei -20°C der stabile Heterocyclus **7** und das Benzylmagnesiumreagens **8** gebildet werden (Schema 2). Das Verdampfen von Lösungsmittel und $i\text{PrI}$ vor der Zugabe von $t\text{BuOLi}$ erhöht dabei die Ausbeute, da so die Alkylierungsnebenreaktion unterdrückt werden kann.

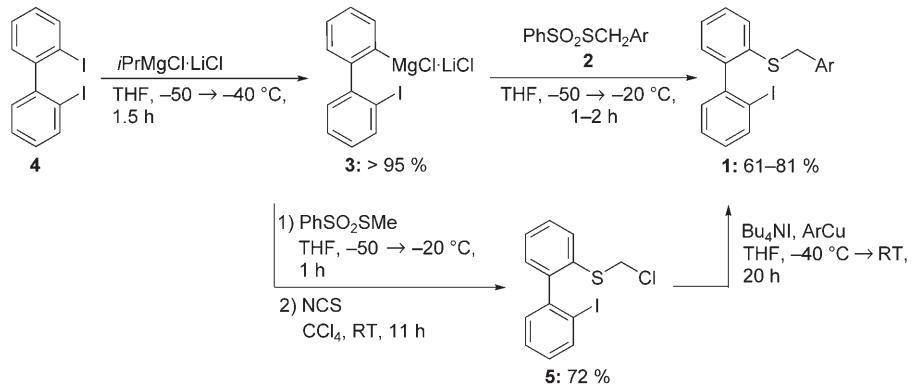
Benzylmagnesiumreagentien

DOI: 10.1002/ange.200501882

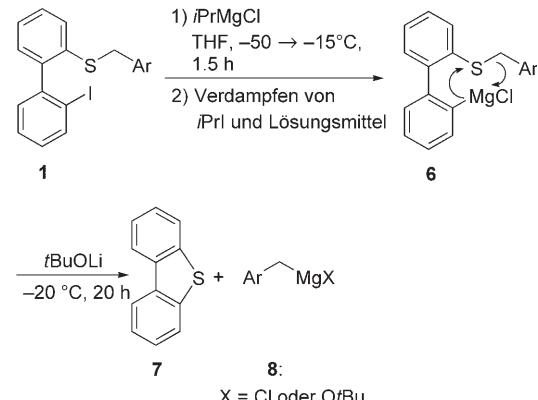
Synthese funktionalisierter Benzylmagnesiumreagentien unter Verwendung einer S/Mg -Austauschreaktion**

Armin H. Stoll, Arkady Krasovskiy und Paul Knochel*

Die Synthese von Benzylmagnesiumverbindungen ist wegen der hohen Reaktivität und des großen präparativen Nutzens dieser Reagentien bereits umfassend untersucht worden.^[1] Die direkte Insertion von Magnesium in Benzylbromide ist zwar durchaus möglich, wird allerdings durch die Bildung von Wurtz-Homokupplungsprodukten, besonders bei elektronenreichen Benzylhalogeniden, erschwert. Hier berichten wir über die Synthese funktionalisierter Benzylmagnesiumreagentien unter Verwendung einer neuen S/Mg -Austauschreaktion.^[2,3] Wir wählten funktionalisierte benzylische *o*-(*o*-Iodphenyl)phenylthioderivate^[4] **1**, die sich ausgehend von 2,2'-Diiodbiphenyl^[5,6] (**4**) leicht durch Reaktion von Thiosulfonaten **2** mit dem entsprechenden Monomagnesiumderivat **3** herstellen ließen (Schema 1). Die benötigten Thiosulfonate **2** wurden sowohl durch Reaktion von PhSO_2Na mit Disulfiden^[7] als auch durch Reaktion von PhSO_2SNa mit zahlreichen Benzylhalogeniden in DMF hergestellt;^[8] siehe Hintergrundinformationen. Alternativ ließen sich die benzylischen *o*-(*o*-Iodphenyl)phenylthioderivate **1**



Scheme 1. Synthese benzylischer *o*-(*o*-Iodphenyl)phenylthioderivate **1** aus Thiosulfonaten **2** oder Chlormethylthioether **5** und Arylkupferderivaten. NCS = *N*-Chlorsuccinimid.



Scheme 2. Synthese von Benzylmagnesiumderivaten unter Verwendung einer intramolekularen S/Mg -Austauschreaktion.

Die Rolle von $t\text{BuOLi}$ kann so erklärt werden, dass eine Magnesatspezies mit einer reaktiveren Kohlenstoff-Magnesium-Bindung ($\text{ArMg(OtBu)}\text{Cl}^-\text{Li}^+$) gebildet wird, die den S/Mg -Austausch initiiert. So erhält man durch Reaktion von *o*-(*o*-Iodphenyl)phenylbenzylthioether **1a** mit $i\text{PrMgCl}$ (1.1 Äquiv.; $-50 \rightarrow -20^\circ\text{C}$, 1.5 h), anschließendes Verdampfen

[*] Dipl.-Chem. A. H. Stoll, Dr. A. Krasovskiy, Prof. Dr. P. Knochel
Department Chemie
Ludwig-Maximilians-Universität München
Butenandtstraße 5–13, Haus F, 81377 München (Deutschland)
Fax: (+49) 89-2180-77680
E-mail: paul.knochel@cup.uni-muenchen.de

[**] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und den Merck Forschungslabore für finanzielle Unterstützung. Wir danken ebenfalls Chemetall und BASF für großzügige Chemikalienspenden.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

fen der Lösungsmittel (10^{-1} mm Hg, 25°C , 2 h), Wiederauflösen in THF und Zugabe von $t\text{BuOLi}$ (1.0 Äquiv.; -20°C , 20 h) das Benzylmagnesiumderivat **8a**. Nach Reaktion mit Elektrophilen wie Benzaldehyd, Pivalaldehyd (Nr. 1 und 2, Tabelle 1), 6-Brom-1-methoxycyclohexen (Nr. 3), Benzoylchlorid und Cyclohexan carbonsäurechlorid (Nr. 4 und 5) können die erwarteten Produkte **9a** (75%), **9b** (85%), **9c** (82%), **9d** (90%) und **9e** (78%) in ausgezeichneten Ausbeuten isoliert werden.

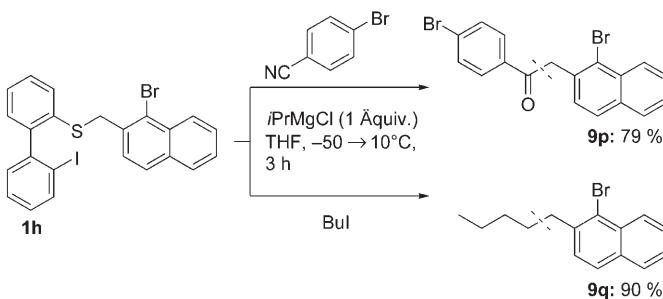
Um Säurechloride als Elektrophile verwenden zu können, wird das Benzylmagnesiumderivat **8a** schrittweise mit ZnCl_2 und $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}^{[11]}$ transmetalliert. So wird eine Homokupplung des empfindlichen Benzylkupferderivats, das durch direkte Transmetallierung von **8a** erhalten werden kann, ausgeschlossen. Interessanterweise kann bei Verwendung von Substraten des Typs **1**, die eine Benzyleinheit mit elektro-nenziehenden Substituenten wie Brom, Chlor oder Trifluor-

methyl tragen (**8b-f**; Nr. 6–13), auf die Zugabe von $t\text{BuOLi}$ verzichtet werden. Der S/Mg-Austausch verläuft in diesen Fällen sehr schnell und ist in wenigen Stunden abgeschlossen. Elektronenschiebende Gruppen wie eine Methoxygruppe sind mit der S/Mg-Austauschreaktion ebenfalls kompatibel und liefern die entsprechende Benzylmagnesiumspezies **8g** (Nr. 14 und 15). Die Reaktion mit Elektrophilen wie Pivalaldehyd und Benzoylchlorid führt dann zu den angestrebten Produkten **9n** (95%) und **9o** (81%). Bemerkenswert ist zudem, dass die Synthese von Benzylmagnesiumreagentien auch in Gegenwart von Elektrophilen (Barbier-Bedingungen) gelingt. So kann das Biphenylderivat **1h** mit $i\text{PrMgCl}$ (1.05 Äquiv.; $-50\rightarrow 10^\circ\text{C}$) in Gegenwart eines Elektrophils (eines Nitrils wie 4-Brombenzonitril (0.9 Äquiv.) oder eines Alkyliodids wie Butyliodid (2.0 Äquiv.)) zu den gewünschten Produkten **9p** (79%) und **9q** (90%) umgesetzt werden (Schema 3).

Tabelle 1: Produkte des Typs **9** durch Reaktion von Benzylmagnesiumderivaten **8**, erhalten durch eine S/Mg-Austauschreaktion.

Nr.	Benzylmagnesiumreagens ^[a]	Elektrophil	Produkt 9	Ausb. [%] ^[b]
1	PhCH_2MgX	8a		9a 75
2		8a		9b 85
3		8a		9c 82
4		8a		9d 90 ^[c]
5		8a		9e 78 ^[c]
6		8b		9f 89
7		8b		9g 82 ^[c]
8		8b		9h 80 ^[c]
9		8c		9i 81
10		8d		9j 81 ^[c]
11		8d		9k 86 ^[c]
12		8e		9l 70
13		8f		9m 89 ^[c]
14		8g		9n 95
15		8g		9o 81 ^[c]

[a] $\text{X}=\text{Cl}$ oder $\text{O}t\text{Bu}$. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt der analytisch reinen Verbindung. [c] Reaktion durchgeführt nach schrittweiser Transmetallierung mit ZnCl_2 (1 Äquiv.) und $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (1 Äquiv.).



Schema 3. Reaktion des benzylischen *o*-(*o*-Iodphenyl)phenylthioiderivats **1h** mit *iPrMgCl* unter Barbier-Bedingungen.

Wir haben hier eine neue Strategie zur Synthese funktionalisierter Benzylmagnesiumderivate unter Verwendung einer neuen S/Mg-Austauschreaktion entwickelt. Eine Ausweitung der hier vorgestellten Methode ist derzeit in Arbeit.

Experimentelles

Typische Vorgehensweise (Synthese von **9n**): Ein trockener, mit Argon gefluteter 50-mL-Schlenk-Kolben, ausgestattet mit Magnetruhrer, Rührfisch und Septum, wird mit 2'-Iod-2-(2-methoxybenzylsulfanyl)biphenyl (**1g**) (216 mg, 0.50 mmol) und THF (1 mL) gefüllt. Die Lösung wird auf -50°C gekühlt und *iPrMgCl* (0.58 mL, 0.55 mmol, 0.95 M in THF) langsam mit einer Spritze zugetropft. Unmittelbar nach vollendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung eingeengt (10^{-1} mm Hg, 25°C, 1 h). Der weiße Rückstand wird in THF (2 mL) gelöst und abermals wie bereits beschrieben eingeengt. Zum Lösen des Rückstands wird THF (1.5 mL) zugegeben, und die Vollständigkeit des I/Mg-Austauschs wird gaschromatographisch geprüft. Hierbei wird Tetradecan als interner Standard verwendet. Anschließend wird eine Lösung von *tBuOLi* (0.50 mL, 0.50 mmol, 1.0 M in THF) bei -15°C zugegeben und die Reaktionsmischung 18 h bei -5°C gerührt. Dann wird sie auf -20°C gekühlt und das gebildete Benzylmagnesiumderivat **8g** mit Pivalaldehyd (35 mg, 0.40 mmol) umgesetzt. Nach 40 min Rühren bei dieser Temperatur versetzt man die Reaktionsmischung mit Wasser (100 mL), extrahiert mit Et_2O (3 x 150 mL) und trocknet über Na_2SO_4 . Nach Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Blitzsäulenchromatographie (Pentan/Ether 5:1) und liefert **9n** (79 mg, 95 %) als farbloses Öl.

Eingegangen am 31. Mai 2005,
veränderte Fassung am 25. August 2005
Online veröffentlicht am 15. Dezember 2005

Stichwörter: Benzylmetallkomplexe · Fragmentierungen · Grignard-Reaktionen · Kreuzkupplungen · Organokupferverbindungen

de Boer, O. S. Akkerman, F. Bickelhaupt, *J. Organomet. Chem.* **1987**, 321, 291; j) T. R. van den Ancker, S. Harvey, C. L. Raston, *J. Organomet. Chem.* **1995**, 502, 35; k) S. Harvey, P. C. Junk, C. L. Raston, G. Salem, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3134.

- [2] Der Sulfoxid/Mg-Austausch ist bekannt und besonders nützlich zur Synthese neuer Magnesiumcarbenoide: a) T. Satoh, K. Horiguchi, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8235; b) T. Satoh, T. Oohara, Y. Ueda, K. Yamakawa, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3130; c) T. Satoh, K. Takano, H. Ota, H. Someya, K. Matsuda, M. Koyama, *Tetrahedron* **1998**, 54, 5557; d) R. W. Hoffmann, P. G. Nell, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 354; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 338; e) R. W. Hoffmann, B. Hölzer, O. Knopff, K. Harms, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3206; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3072; f) R. W. Hoffmann, B. Hölzer, O. Knopff, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1945; g) R. W. Hoffmann, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 225; h) V. Schulze, P. G. Nell, A. Burton, R. W. Hoffmann, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4546; i) B. Hölzer, R. W. Hoffmann, *Chem. Commun.* **2003**, 732.
- [3] Für eine ähnliche reduktive S/Mg-Austauschreaktion zur Synthese von Allylmagnesiumreagentien siehe: D. Cheng, S. Zhu, Z. Yu, T. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 30.
- [4] Ähnliche Verbindungen dieser Klasse wurden verwendet, um auf schnelle und milde Weise Kohlenstoffradikale zu erzeugen: a) T. Ooi, M. Furuya, D. Sakai, J. Hokke, K. Maruoka, *Synlett* **2001**, 541; b) T. Ooi, D. Sakai, M. Takada, N. Komatsu, K. Maruoka, *Synlett* **2001**, 791; c) T. Ooi, M. Furuya, D. Sakai, K. Maruoka, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 166.
- [5] W. Neugebauer, A. J. Kos, P. v. R. Schleyer, *J. Organomet. Chem.* **1982**, 228, 107.
- [6] Die Verwendung von 2,2'-Dibrombiphenyl anstelle von **4** ist nicht möglich. Die Synthese der entsprechenden Bromderivate des Typs **1** ist zwar möglich (siehe Hintergrundinformationen), der Br/Mg-Austausch wird unter den typischen Reaktionsbedingungen aber nur in geringem Ausmaß beobachtet.
- [7] K. Fujiki, N. Tanifugi, Y. Sasaki, T. Yokoyama, *Synthesis* **2002**, 343.
- [8] D. Scholz, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 259.
- [9] P. G. Theobald, W. H. Okamura, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 741.
- [10] Lithiumchlorid begünstigt ebenfalls die S/Mg-Austauschreaktion. Für Aktivierung von Magnesiumderivaten mit LiCl siehe: A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3396; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3333.
- [11] P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2390.

- [1] a) T. R. van den Ancker, C. L. Raston, *Organometallics* **1995**, 14, 584; b) T. Alonso, S. Harvey, P. C. Junk, C. L. Raston, B. Skelton, A. H. White, *Organometallics* **1987**, 6, 2110; c) H. Appler, L. W. Gross, B. Mayer, W. P. Neumann, *J. Organomet. Chem.* **1985**, 291, 9; d) J. Scholz, K.-H. Thiele, *J. Organomet. Chem.* **1986**, 314, 7; e) R. D. Rieke, *Acc. Chem. Res.* **1977**, 10, 301; f) S. Harvey, C. L. Raston, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 652; g) L. M. Engelhardt, S. Harvey, C. L. Raston, A. H. White, *J. Organomet. Chem.* **1988**, 341, 39; h) T. M. Nicoletti, C. L. Raston, M. V. Sargent, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 133; i) H. J. R.