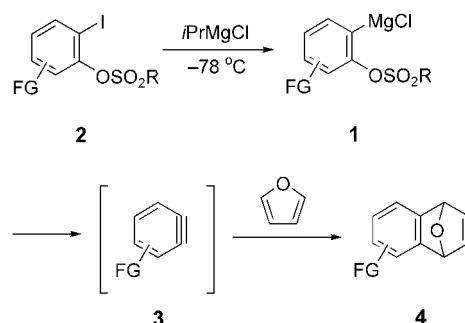


mol^{-1})^[2] reagieren Arine mit einem breiten Spektrum an Reagentien (mit Nucleophilen in Additions-Reaktionen, mit Alkenen in Cycloadditionen oder in En-Reaktionen) und haben daher ein hohes Synthesepotenzial.^[3] Zwar ist eine Vielzahl von Methoden für die Synthese von Dehydrobenzol selbst bekannt, jedoch ist die Synthese von funktionalisierten Arinen meist mit den stark basischen Reaktionsbedingungen unvereinbar. Vor kurzem haben wir eine Synthesemethode für funktionalisierte Arylmagnesium-Reagentien durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion entwickelt.^[4] Diese kann auch auf die Synthese von zahlreichen 2-magnesierten Arylsulfonaten des Typs **1** angewendet werden, ausgehend von den entsprechenden 2-Iodderivaten des Typs **2** (Schema 1).



Schema 1. Synthese und Reaktion von funktionalisierten Arien **3**; (FG = funktionelle Gruppe; R siehe Tabelle 1).

Funktionalisierte Arine

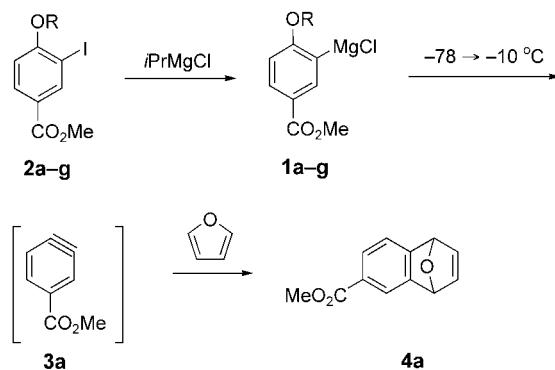
Synthese funktionalisierter Arine ausgehend von 2-magnesierten Diarylsulfonaten**

*Ioannis Sapountzis, Wenwei Lin, Markus Fischer und
Paul Knochel**

Professor Rolf Huisgen gewidmet

Arine sind hoch reaktive Intermediate, die eine Vielzahl von Anwendungen in der organischen Synthese gefunden haben.^[1] Wegen ihrer hohen Ringspannung (ca. 63 kcal/mol)

Wesentlich für die Optimierung der Reaktionsbedingungen und der Ausbeute sind die Sulfonat-Abgangsgruppen, die einen starken metalldirigierenden Effekt ausüben und eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion bei -78°C innerhalb von 15 min ermöglichen. Somit konnten wir, von 4-Hydroxy-3-iodbenzoësäuremethylester ausgehend, die Sulfonate **2a-g** in die entsprechenden Grignard-Reagentien **1a-g** überführen und diese mit Furan zu den Produkten **4a** umsetzen. (Schema 2 und Tabelle 1). Wegen der schnellen Zersetzung von **2a** ($R = SO_2CF_3$) bei -78°C unter sofortiger Arinbildung ist in diesem Fall keine Reaktionskontrolle möglich, und **4a** wurde nicht isoliert (Nr. 1, Tabelle 1).^[5] Das Mesylat **2b** war dagegen erst nach 30 h vollständig zum gewünschten Produkt **4a** umgesetzt und lieferte dieses nur in 72 % Ausbeute. Die



Schema 2. Variation der Abgangsgruppe zur Optimierung der Synthesebedingungen für das funktionalisierte Arin 3a (R siehe Tabelle 1).

[*] Dipl.-Chem. I. Sapountzis, Dipl.-Chem. W. Lin, M. Fischer,
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 und Merck Research Laboratories (MSD) für die finanzielle Unterstützung. I.S. dankt Aventis Pharma (Frankfurt) für ein Stipendium. Wir danken der Chemetall GmbH (Frankfurt), Wacker Chemie GmbH (München), BASF AG (Ludwigshafen) und Bayer Chemicals AG für Chemikalienspenden.

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

Tabelle 1: Optimierung der Abgangsgruppe zur Synthese von **3a**.

Nr.	Sulfonat (R)	t [h]	Ausb. [%] 4a ^[a]
1	CF ₃ SO ₂ 2a	–	0
2	CH ₃ SO ₂ 2b	30 ^[b]	72
3	CF ₃ CH ₂ SO ₂ 2c	–	0
4	4-MeC ₆ H ₄ SO ₂ 2d	30 ^[b]	90
5	2,5-Cl ₂ C ₆ H ₃ SO ₂ 2e	1	87
6	3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃ SO ₂ 2f	1	78
7	4-ClC ₆ H ₄ SO ₂ 2g	4	93

[a] Ausbeute an isoliertem, analysenreinem Produkt. [b] Die Reaktionsmischung wurde auf 25 °C erwärmt.

Mesylat-Gruppe ist also nur eine mittelmäßige Abgangsgruppe in dieser Reaktion, weshalb das Arin **3a** zu langsam gebildet wird. Daraufhin untersuchten wir unterschiedlich stark elektronenziehende OSO₂R-Gruppen als Abgangsgruppen. Das Tosylat **2d** lieferte zwar **4a** in 90 % Ausbeute, jedoch war immer noch eine Reaktionszeit von 30 h erforderlich. Das 2,5-Dichlorbenzolsulfonat **2e** und das 3,5-Bis(trifluormethyl)benzolsulfonat **2f** führten zu einer schnellen Bildung des Arins, **4a** konnte jedoch nur in 87 bzw. 78 % Ausbeute isoliert werden (Nr. 5 und 6). Die besten Ergebnisse wurden mit dem 4-Chlorbenzolsulfonat **2g** erzielt, das **4a** in 93 % Ausbeute liefert und eine Reaktionszeit von lediglich 4 h bei –10 °C benötigt.

Diese ausgezeichnete Abgangsgruppe wurde für die Synthese der funktionalisierten Arine **3a–i** und des Heteroarins **3j** verwendet. Diese wurden mit einem Überschuss an Furan abgefangen und lieferten die Produkte **4a–j** (Tabelle 2). Somit können erstmals unterschiedliche funktionelle Gruppen wie eine Iod- (Nr. 2, 6, 8, 9 und 10), eine Oxykarbonyl- (Nr. 1 und 2), eine Cyan- (Nr. 3) oder eine Trifluormethyl-Gruppe (Nr. 5) an Arin-Intermediaten toleriert werden. Interessanterweise sind sehr empfindliche Funktionalitäten wie eine Nitro- (Nr. 4)^[6] oder eine Oxo-Funktion (Nr. 8 und 9)^[7] mit unseren Reaktionsbedingungen vereinbar.

2p kann leicht in das Grignard-Reagens **1p** überführt werden und liefert über das heterocyclische Arin **3j** das gewünschte Abfangprodukt **4j** in 77 % Ausbeute. Der I-Mg-Austausch an den Vorstufen **2** verläuft unter sehr milden Bedingungen und ist gut kompatibel mit funktionellen Gruppen. Des Weiteren sind die intermediär gebildeten Grignard-Reagentien **1** bei tiefen Temperaturen stabil und können mit einer Reihe von Elektrophilen abgefangen werden. Zum Beispiel reagierte **1g** bei –78 °C innerhalb einer Stunde mit Benzaldehyd zu **5** in 95 % Ausbeute (Schema 3). Die Transmetallierung dieser Grignard-Reagentien führte zu

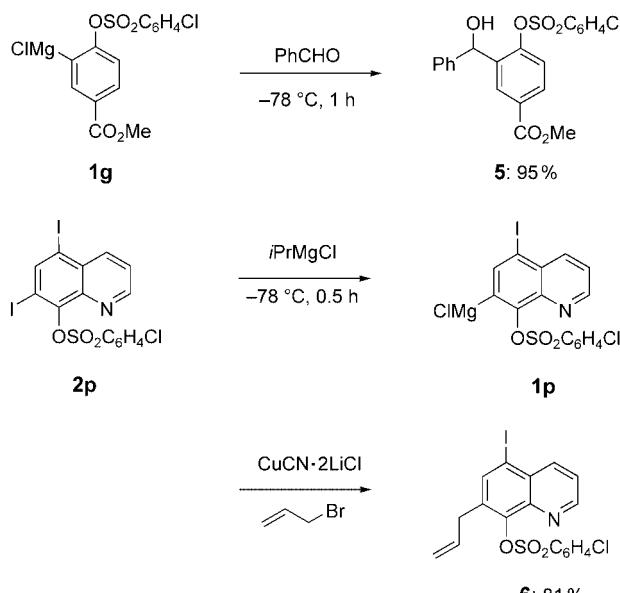
stabilen Kupfer- oder Zinkorganylen, die keine Eliminierung zum entsprechenden Arin eingingen, sodass die Reaktionen in einem großen Temperaturbereich durchgeführt werden konnten. So lieferte das heterocyclische **2p** nach Überführung in eine Grignard-Verbindung (*i*PrMgCl, –78 °C, 30 min) und anschließende Transmetallierung mit CuCN·2 LiCl (1 Äquiv., –78 °C → RT) durch die Reaktion mit Allylbromid (2 Äquiv.) das Produkt **6** in 81 % Ausbeute (Schema 3). Erstaunlicherweise erfolgte die I-Mg-Austauschreaktion nur am Iodatom in α-Position zur Sulfonat-Gruppe.

Unsere Methode ermöglicht auch die Funktionalisierung des Triiodarylsulfonats **2q**. Die Magnesierung von **2q** mit *i*PrMgCl mit einer anschließenden Transmetallierung durch CuCN·2 LiCl ergibt ein Kupfer-Intermediate, das nach Acylierung mit 3-(2-Furyl)propionsäurechlorid^[8] (–78 °C → RT, 1 h) **2r** in 65 % Ausbeute ergibt (Schema 4). Diese Verbindung kann nun wieder bei –78 °C mit *i*PrMgCl eine I-Mg-Austauschreaktion eingehen. Beim Erwärmen auf Raumtemperatur findet eine intramolekulare Cyclisierung des entstehen-

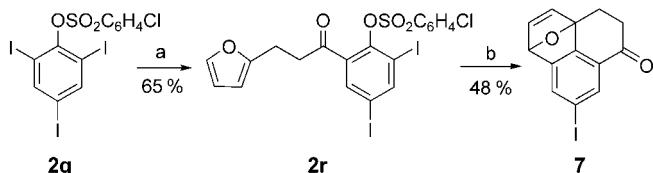
Tabelle 2: Synthese von funktionalisierten Arinen des Typs **3** und ihre Reaktion mit Furan.

Nr.	Vorstufe ^[a]	Arin	Produkt	Ausb. [%] ^[b]
1				93
2				71
3				78
4				78
5				75
6				88
7				83
8				68
9				71
10				77

[a] Ar = 4-ClC₆H₄. [b] Ausbeute an isoliertem, analysenreinem Produkt.



Schema 3. Reaktionen der Magnesium-Reagentien **1g** und **2p** mit Elektrophilen.



Schema 4. Intramolekulare Reaktion eines funktionalisierten Arins.
a) $i\text{PrMgCl}$ (-78°C , 0.5 h), dann $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (-78°C , 10 min) und 3-(2-Furyl)propionylchlorid (2 Äquiv., $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 1 h). b) $i\text{PrMgCl}$ (-78°C , 0.5 h), dann $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 1 h.

den Arins mit der Furan-Einheit statt, wodurch das polycyclische Iodketon **7** in 48 % Ausbeute entsteht. Eine Nebenreaktion ist dabei die kompetitive Protonierung der Magnesium-Verbindung.^[9]

Wir haben mithilfe der einfach einstellbaren Eliminierung von 2-magnesierte Arylsulfonaten eine neue und generelle Methode für die Synthese von funktionalisierten Arinen entwickelt. Weitere Anwendungen werden derzeit untersucht.

Experimentelles

4a (allgemeine Arbeitsvorschrift): In einem trockenen, mit Argon gefüllten 10-mL-Schlenk-Rohr wurde **2g** (452 mg, 1.00 mmol) in wasserfreiem THF (5 mL) gelöst, auf -78°C gekühlt und mit $i\text{PrMgCl}$ (0.920 mL, 1.05 mmol, 1.10 M in THF) versetzt. Nach 30 min Rühren wurde bei -78°C Furan (0.38 mL, 5.0 mmol) zugegeben, die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 2 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit gesättigter NH_4Cl -Lösung versetzt, mit CH_2Cl_2 extrahiert, die organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte durch Flash-Chromatographie (Pentan/Diethylether 2:1) und lieferte **4a** (188 mg, 93 %) in Form eines farblosen Feststoffs.

Eingegangen am 22. April 2004 [Z460417]

Stichwörter: Arine · Cycloadditionen · Eliminierungen · Grignard-Reaktionen · Metallierungen

- [1] Übersichtsartikel: a) J. Sauer, R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1960**, 72, 294; b) R. W. Hoffmann, *Dehydrobenzene and Cycloalkynes*, Academic Press, New York, **1967**; c) L. Castedo, E. Guitian in *Studies in Natural Products Chemistry*, Vol. 3, Part B (Hrsg.: A.-U. Rahman), Elsevier, Amsterdam, **1989**, S. 417; d) S. V. Kessar in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, H. F. Semmelhack), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 483; e) R. F. C. Brown, *Synlett* **1993**, 9; f) W. Sander, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 669; g) H. Pelissier, M. Santelli, *Tetrahedron* **2003**, 59, 701.
- [2] C. Wentrup, *Reactive Molecules*, Wiley, New York, **1984**, S. 288.
- [3] Für einige Anwendungen siehe: a) T. Hamura, Y. Ibusuki, K. Sato, T. Matsumoto, Y. Osamura, K. Suzuki, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3551; b) T. Hosoya, T. Hamura, Y. Kuriyama, M. Miyamoto, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Synlett* **2000**, 520; c) T. Hosoya, E. Takashiro, T. Matsumoto, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1004; d) M. Beller, C. Breindl, T. H. Riermeier, A. Tillack, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1403; e) P. Maurin, M. Ibrahim-Ouali, M. Santelli, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8147; f) Z. Liu, R. C. Larock, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4673; g) H. Yoshida, Y. Honda, E. Shirakawa, T. Hiyama, *Chem. Commun.* **2001**, 1880; h) H. Yoshida, E. Shirakawa, Y. Honda, T. Hiyama, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3381; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3247; i) D. Peña, S. Escudero, D. Pérez, E. Gutiérrez, L. Castedo, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2804; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2659; j) J.-M. Becht, A. Gissot, A. Wagner, C. Mioskowski, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 3209.
- [4] a) P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4438; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4302; b) A. Staubitz, W. Dohle, P. Knochel, *Synthesis* **2003**, 233; c) A. E. Jensen, W. Dohle, I. Sapountzis, D. M. Lindsay, V. A. Vu, P. Knochel, *Synthesis* **2002**, 565; d) N. Gommermann, C. Koradin, P. Knochel, *Synthesis* **2002**, 2143; e) I. Sapountzis, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 915; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 897.
- [5] Interessanterweise ist das Magnesium-Derivat von 4-Pivaloxy-3-iodbenzoësäuremethylester auch nicht stabil und zerfällt sich bei -78°C schnell.
- [6] Synthese von Grignard-Reagentien mit einer Nitro-Gruppe: I. Sapountzis, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1680; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1610.
- [7] Synthese von Grignard-Reagentien mit einer Oxo-Funktion: F. F. Kneisel, P. Knochel, *Synlett* **2002**, 1799.
- [8] Synthese von 3-(2-Furyl)propionylchlorid (ausgehend von Furfural): a) M. Takeuchi, T. Taniguchi, K. Ogasawara, *Synthesis* **1999**, 341; b) A. Robertson, D. Philip, N. Spencer, *Tetrahedron* **1999**, 55, 11365; c) A. Padwa, T. J. Wisniew, E. J. Walsh, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 298.
- [9] Neben **7** (48 % Ausbeute) konnten wir auch ein Iodketon (2-[3-(2-Furyl)propanoyl]-4-iodphenyl-4-chlorbenzolsulfonat) isolieren, das wahrscheinlich durch die Protonierung des entsprechenden Grignard-Reagens entsteht.