

Aren-Funktionalisierung

Synthese von funktionalisierten Arylmagnesium-Reagentien durch Addition von Magnesiumarylthiolaten und -amiden an Arine***Wenwei Lin, Ioannis Sapountzis und Paul Knochel***Professor Reinhard W. Hoffmann gewidmet*

Die Funktionalisierung von Arenen ist ein zentraler Aspekt in der organischen Synthese.^[1] Eine hierfür geeignete Reaktion ist die Addition von Nucleophilen an intermediär erzeugte Arine.^[2] Die Addition von Heteroatom-Metall-Bindungen (Nu-M; Nu = OR, NR₂, SR, PR₂) an Alkine ist wegen der hohen Energie der Nu-M-Bindung und der starken Nucleophilie der resultierenden C-M-Bindung des Addukts, das zu Polymerisation und anderen Nebenreaktionen neigt, häufig ein schwieriger Vorgang.^[3] In Gegenwart katalytischer Mengen eines Metallkatalysators lassen sich Heteroatom-Wasserstoff-Bindungen an Dreifachbindungen addieren,^[3,4] jedoch kann in diesem Fall die Reaktivität der C-M-Bindung des Addukts nicht genutzt werden. Sehr reaktive Alkine wie Arine^[5] sollten Nucleophile wesentlich leichter addieren und zu nützlichen Arylmetallverbindungen führen, die mit Elektrophilen reagieren können. Es wurde bereits über die Addition von Stickstoffnucleophilen an Arine berichtet,^[5,6] jedoch gelang die erfolgreiche Umsetzung der Intermediate mit Elektrophilen nur in wenigen Fällen.^[7]

Kürzlich berichteten wir über die Synthese von polyfunktionellen Arinen durch Eliminierung in 2-magnesiumierten Di-

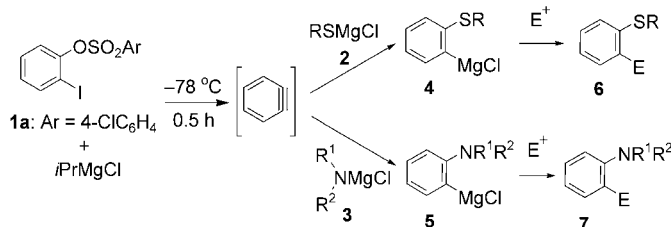
[*] Dipl.-Chem. W. Lin, Dr. I. Sapountzis, Prof. Dr. P. Knochel
Ludwig-Maximilians-Universität München
Department Chemie und Biochemie
Butenandtstraße 5–13, Haus F, 81377 München (Deutschland)
Fax: (+49) 89-2180-77680
E-mail: paul.knochel@cup.uni-muenchen.de

[**] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und den Merck Research Laboratories (MSD) für ihre finanzielle Unterstützung sowie der Chemetall GmbH (Frankfurt) und der BASF AG (Ludwigshafen) für ihre großzügigen Chemikalienspenden. I.S. dankt Sanofi-Aventis (Frankfurt) für ein Stipendium.



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

arylsulfonaten, die aus den entsprechenden Iodiden vom Typ **1** synthetisiert wurden.^[8] Hier beschreiben wir nun die selektive Addition von magnesierten Thiolen und Aminen vom Typ **2** und **3** an Arine zu den 2-thio- und 2-aminosubstituierten Arylmagnesium-Reagentien vom Typ **4** und **5** (Schema 1, Tabelle 1 und 2). Anders als bei früheren Metho-



Schema 1. Synthese von Arylthioethern und Arylaminen durch Addition von Organomagnesium-Reagentien an Benz-in.

den^[2,5d,6] können diese Arylmagnesium-Reagentien mit einer Reihe von Elektrophilen abgefangen werden und so zu Thioethern vom Typ **6** und Arylaminen vom Typ **7** führen.

Auf diese Weise führte die Umsetzung von *i*PrMgCl (2.0 Äquiv.) mit Benzolthiol (1.0 Äquiv.) in THF (−78°C, 10 min), gefolgt von der Zugabe von 2-Iodphenyl-4-chlorbenzolsulfonat (**1a**) (1.0 Äquiv.; −78°C, 0.5 h) und anschließendem Erwärmen auf 0°C innerhalb von 10 min zum Additionsprodukt mit Benz-in, **4a**, das durch Abfangen mit Iod in THF bei −78°C zu 2-Ioddiphenylsulfid (**6a**) in 83% Ausbeute reagierte (Nr. 1 in Tabelle 1). Unterschiedlich substituierte Thiophenolate wie **2b–d** reagierten analog und führten nach Iodolyse zu den 2-Iodphenylthioethern **6b–d** in 82–90% Ausbeute (Nr. 2–4).

In gleicher Weise wie mit I₂ konnte das intermediär erzeugte Grignard-Reagens mit DMF (2.5 Äquiv., −40°C bis RT, 1 h) umgesetzt werden. Die Aldehyde **6e–g** wurden in 73–78% Ausbeute erhalten (Tabelle 1, Nr. 5–7). Acylchloride (in Gegenwart von CuCN·2LiCl) und Benzaldehyd erwiesen sich ebenfalls als exzellente Abfangreagentien und lieferten die Ketone **6h** und **6i** bzw. den Benzylalkohol **6j** in 85–90% Ausbeute (Nr. 8–10). Das *ortho*-substituierte Magnesiumthiolat **2e** (Nr. 11) und das heterocyclische Thiolat **2f** (Nr. 12) reagierten in der Additionsreaktion mit anschließender Formylierung mit DMF zu **6k** und **6l** in 80% bzw. 82% Ausbeute. Aliphatische Thiolate wie **2g** und **2h** addierten unter den gleichen Reaktionsbedingungen an Benz-in und führten zu den funktionalisierten Alkylarylthioethern **6m–o** in 67–83% Ausbeute (Nr. 13–15).

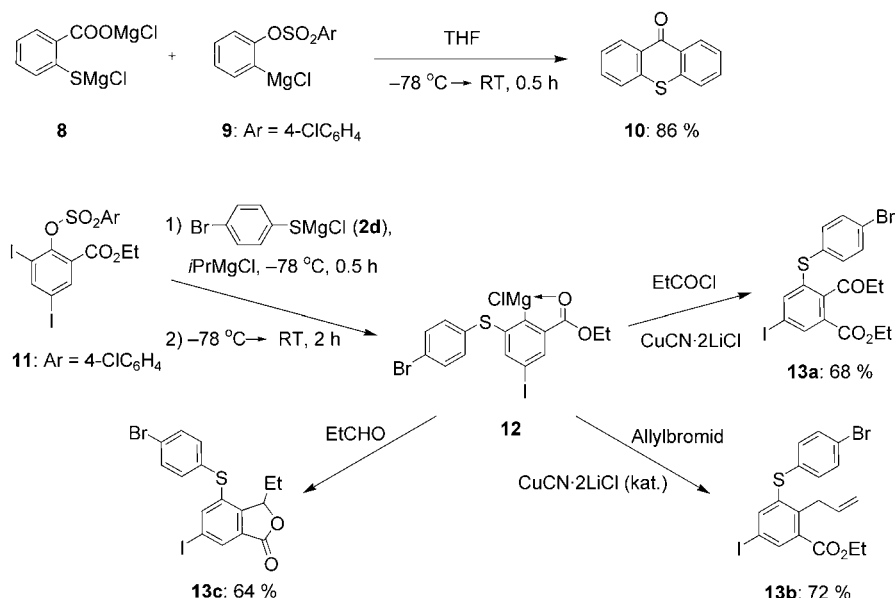
Die hohe sterische Spannung des erzeugten Arins gewährleistet eine glatte Addition und eine sehr gute Toleranz gegen funktionelle Gruppen. Auf diese Weise ergab die Reaktion des magnesierten Thiolats **8**, das eine Carboxygruppe in Position 2 trägt, mit dem 2-magnesierten Benzolsulfonat **9** das erwünschte Arylmagnesium-Addukt, das intramolekular mit der Carboxygruppe in *ortho*-Position zum Thioxanthion **10** in 86% Ausbeute reagierte (Schema 2). Interessanterweise zeigten die funktionalisierten Arine eine bemerkenswerte Regioselektivität im Additionsschritt. So

Tabelle 1: Synthese der Thioether **6** durch Addition von Magnesiumthiolat **2** an Benz-in und Abfangen des intermediären Grignard-Reagens **4** mit einem Elektrophil (siehe Schema 1).

Nr.	2	Elektrophil	6	Ausb. [%] ^[a]
1	PhSMgCl (2a)	I ₂		83
2		I ₂		90
3	2c : R = Cl	I ₂	6c : R = Cl	84
4	2d : R = Br	I ₂	6d : R = Br	82
5	2b	DMF	6e : R = F	78
6	2c	DMF	6f : R = Cl	73
7	2d	DMF	6g : R = Br	75
8		EtCOCl	6h : R = COEt	90
9	2d	PhCOCl	6i : R = C(=O)Ph	88
10	2d	PhCHO	6j : R = CH(OH)Ph	85
11		DMF		80
12		DMF		82
13	<i>n</i> -HexSMgCl (2g)	DMF		67
14	<i>c</i> -HexSMgCl (2h)	DMF	6n : R = CHO	73
15	2h	PhCOCl	6o : R = C(=O)Ph	83

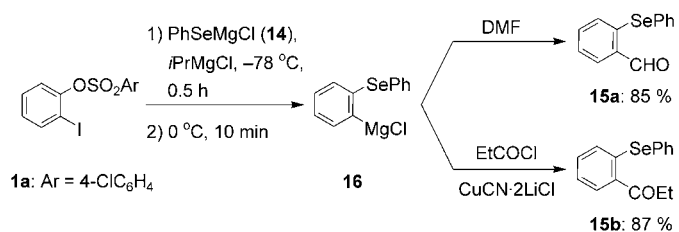
[a] Ausbeute an analytisch reinem, isoliertem Produkt.

wurde das Sulfonat **11** selektiv in α -Position zur Sulfonatgruppe magnesiert (induktive Aktivierung der *ortho*-Kohlenstoff-Iod-Bindung), und seine Reaktion mit dem magnesierten Thiolat **2d** ergab ausschließlich das Magnesium-Reagens **12**, das durch Chelatbildung stabilisiert ist. Die Umsetzung mit Elektrophilen wie Acylchlorid oder Allylbromid in Gegenwart von CuCN·2LiCl oder mit einem Aldehyd führte zu den tetrasubstituierten Thioethern **13a–c** in 64–72% Ausbeute (Schema 2).



Scheme 2. Synthese von polyfunktionellen Thioethern durch Addition von magnesierten Thiolaten an Arine.

Es ist bemerkenswert, dass es bei allen erwähnten Reaktionen zu einer Umwandlung einer Magnesium-Schwefel-Bindung (in **2**) zu einer Magnesium-Kohlenstoff-Bindung (in **4**) kommt. Wir untersuchten außerdem die Addition von Magnesiumamiden vom Typ **3** an Benz-in (Schema 1), bei der es zu einer Umwandlung einer Stickstoff-Magnesium-Bindung (in **3**) zu einer Kohlenstoff-Magnesium-Bindung (im Produkt **5**) kommt. Auf diese Weise führte die Reaktion des magnesierten *N*-Methylanilins (**3a**) mit dem 2-magnesierten Benzulfonat **9** zum gewünschten Additionsprodukt **5** (-78°C , 30 min, dann 0°C , 10 min). Nach Zusatz von $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ und Allylbromid wurde das Produkt **7a** in 83% Ausbeute erhalten (Tabelle 2, Nr. 1). Typische Elektrophile wie Benzoylchlorid, Benzaldehyd und DMF reagierten in analoger Weise unter Bildung der Diarylamine **7b–d** in 74–85% Ausbeute (Nr. 2–4). Verwandte phenylsubstituierte sekundäre Magnesiumamide wie **3b** und **3c** (Nr. 5–7) führten zum Benzaldehyd **7e** (71% Ausbeute) und zu den Indolinen **7f** und **7g** (66% und 62% Ausbeute). Das sterisch gehinderte aliphatische Amid $i\text{Pr}_2\text{NMgCl}$ (**3d**) war weniger reaktiv und führte nach Formylierung in nur 25% Ausbeute zum gewünschten Produkt **7h** (Nr. 8). Interessanterweise addierte das funktionalisierte Magnesiumamid **3e** an Benz-in und ergab eine polyfunktionelle Arylmagnesium-Spezies, die effizient mit DMF oder EtCOCl nach unserem Standardver-



Scheme 3. Synthese von Arylselenylethern durch Addition an Benz-in.

fahren abgefangen werden konnte und so die tertiären Amine **7i** (73% Ausbeute) und **7j** (76% Ausbeute) lieferte (Nr. 9 und 10).

Im Verlaufe dieser Studie stellten wir fest, dass die Geschwindigkeit der Addition an das Arin stark von der Nucleophilie des Magnesiumreagens (Nu-MgX) abhängt, wie es schon Huisgen bemerkt hatte.^[5a] Magnesiumthiolate sind nucleophiler als die basischen Magnesiumamide und addieren demzufolge leichter.^[9] Wir nahmen daher an, dass stark nucleophile Reagentien wie Phenylselenylmagnesiumchlorid (**14**) gut mit Benz-in reagieren (Schema 3). Erste Experimente bestätigen diese Hypothese. Die Produkte **15a** (85% Ausbeute) und **15b** (87% Ausbeute) wurden hierbei durch Addition von **14** an **9**, das unter Standardbedingungen zum magnesierten Intermediat **16**^[10] führte, synthetisiert.

Tabelle 2: Synthese der tertiären Amine **7** durch Addition von Magnesiumamid **3** an Benz-in und Abfangen des intermediären Grignard-Reagens **5** mit einem Elektrophil.

Nr.	3	Elektrophil	7	Ausb. [%] ^[a]
1	Ph(Me)NMgCl (3a)		7a: R = Allyl	83
2		PhCOCl	7b: R = COPh	85
3		PhCHO	7c: R = CH(OH)OPh	80
4		DMF	7d: R = CHO	74
5	Ph(Bn)NMgCl (3b)	DMF	 7e	71
6	 3c		7f: R = Allyl	66
7	3c	EtCOCl	7g: R = COEt	62
8	 3d	DMF	 7h	25
9	3e	DMF	7i: R = CHO	73
10	3e	EtCOCl	7j: R = COEt	76

[a] Ausbeute an analytisch reinem, isoliertem Produkt.

Zusammenfassend haben wir ein allgemeines Verfahren zur Thio-(Seleno-) und Aminomagnesierung von Arinen entwickelt. Die resultierenden Arylmagnesium-Reagentien können anders als bei den meisten bekannten Additionsreaktionen mit einer Vielzahl von Elektrophilen abgefangen werden. Der Einsatz weiterer Nucleophile in dieser Reaktion wird zurzeit untersucht.

Experimentelles

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Synthese von **6g**: In einem trockenen, mit Argon gefluteten Schlenk-Kolben (25 mL) mit magnetischem Rührkern und Septum wurden 4-Brombenzothiol (190 mg, 1.0 mmol) und THF (3 mL) vorgelegt und die Lösung auf -78°C gekühlt. Dann wurde *i*PrMgCl (1.88 mL, 2.0 Äquiv., 1.07 M in THF) tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 10 min gerührt und dann mit einer Lösung von **1a** (394 mg, 1.0 mmol) in THF (2 mL) versetzt. Nach 30 min kräftigem Rühren bei -78°C wurde das Gemisch schnell auf 0°C erwärmt und weitere 10 min gerührt. Dann wurde DMF (0.20 mL, 2.5 Äquiv.) bei -40°C zugegeben, die resultierende Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und 1 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung versetzt und mit CH_2Cl_2 (3×40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether 20:1) gereinigt und der Thioether **6g** als gelber Farbstoff (220 mg, 75 %) isoliert.

Synthese von **7d**: In einem trockenen, mit Argon gefluteten Schlenk-Kolben (25 mL) mit magnetischem Rührkern und Septum wurden *N*-Methylanilin (107 mg, 1.0 mmol) und THF (3 mL) vorgelegt und die Lösung auf -20°C gekühlt. Dann wurde *i*PrMgCl (0.94 mL, 1.0 Äquiv., 1.07 M in THF) tropfenweise zugegeben und 30 min gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf -78°C gekühlt und erneut mit *i*PrMgCl (0.94 mL, 1.0 Äquiv., 1.07 M in THF) versetzt. Nach Zugabe einer Lösung von **1a** (394 mg, 1.0 mmol) in THF (2 mL) wurde 30 min kräftig gerührt. Die resultierende Mischung wurde schnell auf 0°C erwärmt und weitere 10 min gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung auf -40°C gekühlt und DMF (0.20 mL, 2.5 Äquiv.) zugegeben. Die resultierende Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 1 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung versetzt und mit CH_2Cl_2 (3×40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether 250:1) gereinigt und der Aminoaldehyd **7d** als gelbes Öl (156 mg, 74 %) isoliert.

Eingegangen am 5. Februar 2005

Online veröffentlicht am 7. Juni 2005

Stichwörter: Aminierungen · Arine · Grignard-Reagentien · Heterocyclen · Thioether

- Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 316–330; c) T. E. Müller, M. Beller, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 675.
- [4] a) J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1475; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1415; b) M. Beller, M. Eichberger, H. Trauthwein, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2306; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2225; c) M. Beller, C. Breindl, T. H. Riermeier, M. Eichberger, H. Trauthwein, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3571; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3389; d) G. A. Molander, J. A. C. Romero, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2161; e) M. Nobis, B. Drießen-Hölscher, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4105; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3983; f) F. Pohki, S. Doye, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 104; g) P. W. Roesky, T. E. Müller, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 2812; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2708; h) S. Doye, *Synlett* **2004**, 1653.
- [5] Übersichten hierzu: 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.: Atta-ur-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, F. W. Eastwood, *Synlett* **1993**, 9; f) W. Sander, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 669; g) T. Hamura, Y. Ibusuki, K. Sato, T. Matsumoto, Y. Osamura, K. Suzuki, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3551; h) T. Hosoya, T. Hamura, Y. Kuriyama, M. Miyamaoto, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Synlett* **2000**, 520; i) T. Hosoya, E. Takashiro, T. Matsumoto, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1004; j) M. Beller, C. Breindl, T. H. Riermeier, A. Tillack, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1403; k) P. Maurin, M. Ibrahim-Ouali, M. Santelli, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8147; l) Z. Liu, R. C. Larock, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4673; m) H. Yoshida, Y. Honda, E. Shirakawa, T. Hiyama, *Chem. Commun.* **2001**, 1880; n) H. Yoshida, E. Shirakawa, Y. Honda, T. Hiyama, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3381; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3247; o) D. Peña, S. Escudero, D. Pérez, E. Guitián, L. Castedo, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2804; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2659; p) J.-M. Becht, A. Gissot, A. Wagner, C. Mioskowski, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 3209; q) Z. Liu, R. C. Larock, *Org. Lett.* **2004**, 6, 99.
- [6] a) B. Jamart-Gregoire, C. Leger, P. Caubère, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7599; b) S. Tripathy, R. LeBlanc, T. Durst, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1973; c) M. Paz, C. Saa, E. Guitian, L. Castedo, J. M. Saa, *Heterocycles* **1993**, 36, 1217; d) I. Fleming, M. Woolias, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 827.
- [7] a) A. I. Meyers, P. D. Pansegrau, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 690; b) P. Beak, A. I. Meyers, *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 356.
- [8] I. Sapountzis, W. Lin, M. Fischer, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4464; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4364.
- [9] Ebenfalls wichtig ist eine geringe sterische Hinderung, da gehinderte Amide deutlich langsamer addieren.
- [10] A. Krief, T. Van Wemmel, M. Redon, V. Dumont, C. Delmotte, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2389; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2245.

- [1] a) M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2256; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2206; b) B. Chauder, L. Green, V. Snieckus, *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 1521; c) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879.
- [2] H. Pelissier, M. Santelli, *Tetrahedron* **2003**, 59, 701.
- [3] a) R. Taube in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds* (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), Wiley-VCH, New York, **1996**, S. 507–520; b) T. E. Müller, M. Beller in *Transition Metals for Organic Synthesis* (Hrsg.: M.