

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

SELEKTIVE DARSTELLUNG UND UMSETZUNG

GEMISCHT BIMETALLISCHER
AROMATISCHER UND HETEROCYCLISCHER
REAGENZIEN

MAGNESIERTER
ACYL-SUBSTITUIERTER
INDOLDERIVATE

DIREKT
MONO- UND MULTIPEL-MAGNESIERTER
ARENE

von

OLIVER BARON

aus

Ludwigshafen am Rhein

München 2006

ERKLÄRUNG

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 13 Abs. 3 bzw. 4 der Promotionsordnung vom
29. Januar 1998 von Professor Dr. Paul Knochel betreut.

EHRENWÖRTLICHE VERSICHERUNG

Diese Dissertation wurde selbständig, ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, am 9. Oktober 2006

OLIVER BARON

Dissertation eingereicht am 9. Oktober 2006

1. Gutachter: PROF. DR. PAUL KNOCHEL
2. Gutachter: PROF. DR. HERBERT MAYR

Mündliche Prüfung am 30. Oktober 2006



Februar 2004 – April 2006

Arbeitskreis PROF. DR. PAUL KNOCHEL

FAKULTÄT CHEMIE UND PHARMAZIE

LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Meiner Mutter

PUBLIKATIONEN:

O. Baron, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2.

H. Ila, O. Baron, A. J. Wagner, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2006**, 583.

H. Ila, O. Baron, A. J. Wagner, P. Knochel, *Chemistry Letters* **2006**, *35*, 2.

W. Lin, O. Baron, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.*, Manuskript eingereicht.

O. Baron, P. Knochel, *Tetrahedron*, Manuskript eingereicht.

BUCHBEITRAG:

P. Knochel, H. Ila, T. J. Korn, O. Baron, *Functionalized Organoborane Derivatives in Organic Synthesis*, in *Handbook of Functionalized Organometallics*, P. Knochel (Hrsg.), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, *1*, 45.

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	V
1 EINLEITUNG	1
1.1 Organomagnesiumreagenzien	3
1.1.1 Synthese und Eigenschaften	3
1.1.2 Halogen-Magnesium-Austausch	6
1.1.3 Metallierung durch Magnesiumamide	14
1.2 Funktionalisierte Organoborderivate in der organischen Synthese	16
1.2.1 Einleitung	16
1.2.2 Synthese und Reaktion funktionalisierter Bororganyle	16
1.2.2.1 Darstellung über polare Organometallverbindungen	16
1.2.2.2 Darstellung ausgehend von Arylhalogeniden und -sulfonaten durch Kreuzkupplung	17
1.2.2.3 Darstellung durch katalytische aromatische C-H-Borylierung	20
1.2.2.4 Darstellung durch Hydroborierung	21
1.2.2.5 Reaktionen von funktionalisierten Boronsäuren und deren Estern	22
2 AUFGABENSTELLUNG	27
THEORETISCHER TEIL	29
3 SELEKTIVE DARSTELLUNG UND UMSETZUNG GEMISCHT BIMETALLISCHER AROMATISCHER UND HETEROCYCLISCHER REAGENZIEN	30
3.1 Einleitung	30
3.2 Darstellung aromatischer und heterocyclischer Boronsäurepinakolester	36
3.2.1 Darstellung aromatischer Boronsäurepinakolester	36
3.2.2 Darstellung heterocyclischer Boronsäurepinakolester	45
3.3 Magnesierung aromatischer und heterocyclischer Boronsäurepinakolester	50
3.3.1 Magnesierung aromatischer Boronsäurepinakolester	50
3.3.2 Magnesierung heterocyclischer Boronsäurepinakolester	53
3.4 Anwendungen des bimetallischen Konzeptes	56
3.4.1 Multimetallische Transformationen	56
4 SELEKTIVE DARSTELLUNG UND UMSETZUNG ACYL-SUBSTITUIERTER INDOLDERIVATE	62
4.1 Einleitung	62
4.2 Darstellung von Indolderivaten	63
4.3 Selektive Darstellung und Umsetzung 2-magnesierter Indolderivate	67
4.4 Selektive Darstellung und Umsetzung 3-magnesierter 2-Acyl-substituierter Indolderivate	70
4.5 Selektive Darstellung und Umsetzung 3-magnesierter 2-Ester- und 2-Cyano-substituierter Indolderivate	75
5 SELEKTIVE DARSTELLUNG UND UMSETZUNG DIREKT MONO- UND MULTIPEL-MAGNESIERTER ARENE	77
5.1 Einleitung	77
5.2 Selektive Darstellung und Umsetzung direkt mono- und multipel-magnesierter Arene	79

6	ZUSAMMENFASSUNG	90
6.1	Selektive Darstellung und Umsetzung gemischt bimetallischer aromatischer und heterocyclischer Reagenzien	90
6.1.1	Darstellung aromatischer und heterocyclischer Boronsäureester	90
6.1.2	Darstellung magnesierter aromatischer und heterocyclischer Boronsäureester	91
6.1.3	Multimetallische Transformationen	92
6.2	Selektive Darstellung und Umsetzung magnesierter Acyl-substituierter Indolderivate	93
6.2.1	Selektive Darstellung und Umsetzung 2-magnesierter Indolderivate	93
6.2.2	Selektive Darstellung und Umsetzung 3-magnesierter 2-Acyl-substituierter Indolderivate	94
6.2.3	Selektive Darstellung und Umsetzung 3-magnesierter 2-Ester- und 2-Cyano-substituierter Indolderivate	96
6.3	Selektive Darstellung und Umsetzung direkt mono- und multipel-magnesierter Arene	96
7	DARGESTELLTE ZIELMOLEKÜLE	98
EXPERIMENTELLER TEIL		110
8	VORBEMERKUNGEN	111
9	GENERELLE METHODIK	118
	Generelle Methodik zur Darstellung von Boronsäureestern vom Typ 98 durch I/Mg-Austausch an den entsprechenden Diiodiden (GM 1)	118
	Generelle Methodik zur Darstellung funktionalisierter Arylboronsäureester vom Typ 146 durch I/Mg-Austausch (GM 2)	119
	Generelle Methodik zur Darstellung 2-magnesierter 3-Iodindole (131) und deren Umsetzung mit Elektrophilen zu 2-substituierten 3-Iodindolen vom Typ 136 (GM 3)	120
	Generelle Methodik zur Darstellung von 3-magnesiertem (1-Benzolsulfonyl-3-iod-1 <i>H</i> -indol-2-yl)phenylmethanon (137b) und dessen Umsetzung mit Elektrophilen zu Indolen vom Typ 138 (GM 4)	121
	Generelle Methodik zur Darstellung von 3-magnesiertem (1-Benzolsulfonyl-1 <i>H</i> -indol-2-yl)morpholin-4-yl-methanon (137c) und dessen Umsetzung mit Elektrophilen zu Indolen vom Typ 138 (GM 5)	122
	Generelle Methodik zur Darstellung von 3-magnesiertem (1-Benzolsulfonyl-1 <i>H</i> -indol-2-yl)(6-chlorpyridin-3-yl)methanon (137d) und dessen Umsetzung mit Elektrophilen zu Indolen vom Typ 138 (GM 6)	123
	Generelle Methodik zur Darstellung von 3-magnesiertem 1-Benzolsulfonyl-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäureethylester (159a) und dessen Umsetzung mit Elektrophilen zu Indolen vom Typ 160 (GM 7)	124
	Generelle Methodik zur Darstellung von 3-magnesiertem 1-Benzolsulfonyl-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäurenitril (159b) und dessen Umsetzung mit Elektrophilen zu Indolen vom Typ 160 (GM 8)	125
	Generelle Methodik zur Darstellung von 2-magnesiertem 3-Chlorbenzoesäureethylester (167) und dessen Umsetzung mit Elektrophilen zu 3-Chlorarylestern vom Typ 168 (GM 9)	126
	Generelle Methodik zur Darstellung von 6-magnesiertem 3-Chlor-2-cyanobenzoessäureethylester und dessen Umsetzung mit Elektrophilen zu tri-substituierten Ethylbenzoaten vom Typ 169 (GM 10)	127
	Generelle Methodik zur Darstellung von 6-magnesiertem 5-Chlor-4-cyanobenzol-1,2,3-tricarboxylsäuretriethylester und dessen Umsetzung mit Elektrophilen zu hexa-substituierten Aromaten vom Typ 171 (GM 11)	128
	Generelle Methodik zur Darstellung von 2-magnesiertem 4-Fluorbenzoesäurenitril (179) und dessen Umsetzung mit Elektrophilen zu Benzonitrilen vom Typ 180 (GM 12)	129
	Generelle Methodik zur Darstellung von 2-magnesiertem 3-Chlor- <i>N,N</i> -diethylbenzamid (173) und dessen Umsetzung mit Elektrophilen zu Arylamiden vom Typ 174 (GM 13)	130
EXPERIMENTE		131
10	SELEKTIVE DARSTELLUNG UND UMSETZUNG GEMISCHT BIMETALLISCHER AROMATISCHER UND HETEROCYCLISCHER REAGENZIEN	133
	2-(4-Iodphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (98a)	133

2-(3-Iodphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (98b)	134
2-(2-Iodphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (98c)	135
2-Methoxy-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (MOBPIN, 107)	136
2-(2-Bromphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (116)	137
2-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)ethylbenzoat (119)	138
2-(2,5-Dibromphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (122)	140
2-(2,6-Dibromphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (124)	141
3,5-Diiod-2-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)benzoesäureethylester (126)	142
3-Iod-5-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)pyridin (129)	143
1-Benzolsulfonyl-3-iod-2-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1 <i>H</i> -indol (132)	145
3-Brom-5-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)pyridin (135)	146
1-(1-Benzolsulfonyl-3-iod-1 <i>H</i> -indol-2-yl)propan-1-on (136a)	147
1-[1-Benzolsulfonyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl]propan-1-on (138a)	148
2-Iod-6-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)pyridin (140)	150
5-Iod-7-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)chinolin-8-yl-4-methylbenzolsulfonat (142)	151
2-(4-Allylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (146a)	153
2-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)benzyl]acrylsäureethylester (146b)	154
Phenyl[4-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]methanon (146c)	155
1-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]pentan-1-on (146d)	156
Phenyl[4-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]methanol (146e)	157
3-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]cyclohex-2-en-1-on (146f)	158
2-Methyl-3-[4-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]cyclohex-2-en-1-on (146g)	159
4-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)benzaldehyd (146h)	160
Phenyl[3-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]methanol (146i)	161
1-[3-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]pentan-1-on (146j)	163
3-[3-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]cyclohex-2-en-1-on (146k)	164
2-[3-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)benzyl]acrylsäureethylester (146l)	165
2-(2-Allylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (146m)	166
3-Allyl-5-iod-2-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)benzoesäureethylester (148)	168
3-Allyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)pyridin (150a)	169
1-[1-(Benzolsulfonyl)-2-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl]propan-1-on (150b)	170
3-Allyl-1-benzolsulfonyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1 <i>H</i> -indol (150c)	172
5-Allyl-7-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)chinolin-8-yl-4-methylbenzolsulfonat (150d)	174
5-[Hydroxyl(phenyl)methyl]-7-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)chinolin-8-yl-4-methylbenzolsulfonat (150e)	175
3'-[Hydroxy(phenyl)methyl]biphenyl-4-carbonsäurenitril (151)	177
4'-[Hydroxy(phenyl)methyl]biphenyl-4-carbonsäureethylester (153)	178
3-(3-Isochinolin-4-yl-phenyl)-2-methylcyclohex-2-en-1-on (155)	180
4'-[Hydroxy(phenyl)methyl]biphenyl-4-carbonsäurenitril (156)	181
2-Biphenyl-2-yl-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (157a)	183
4,4,5,5-Tetramethyl-2-[2-(2-methylpropenyl)phenyl][1,3,2]dioxaborolan (157b)	184
3-[2-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)benzyl]pyridin (157c)	185
2'-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)biphenyl-4-carbonsäureethylester (157d)	186
2'-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)biphenyl-4-carbonsäurenitril (157e)	187

11 SELEKTIVE DARSTELLUNG UND UMSETZUNG MAGNESIERTER ACYL-SUBSTITUIERTER INDOLDERIVATE 190

1-Benzolsulfonyl-3-iod-2-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1 <i>H</i> -indol (132)	190
1-(1-Benzolsulfonyl-3-iod-1 <i>H</i> -indol-2-yl)propan-1-on (136a)	191
(1-Benzylsulfonyl-3-iod-1 <i>H</i> -indol-2-yl)phenylmethanon (136b)	192
(1-Benzolsulfonyl-3-iod-1 <i>H</i> -indol-2-yl)thiophen-2-yl-methanon (136c)	193
(6-Chlorpyridin-3-yl)(3-iod-1-(phenylsulfonyl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)methanon (136d)	195
(1-Benzolsulfonyl-3-iod-1 <i>H</i> -indol-2-yl)morpholin-4-yl-methanon (136e)	196
(1-Benzolsulfonyl-3-iod-1 <i>H</i> -indol-2-yl)pentafluorphenylmethanon (136f)	197
(1-Benzolsulfonyl-3-iod-1 <i>H</i> -indol-2-yl)cyclohexylmethanon (136g)	198
3-(1-Benzolsulfonyl-3-iod-1 <i>H</i> -indol-2-carbonyl)-2-methylcyclohex-2-enon (136h)	199
2-Allyl-1-benzolsulfonyl-3-iod-1 <i>H</i> -indol (136i)	200
3-Iod-1-(phenylsulfonyl)-1 <i>H</i> -indol-2-carbaldehyd (136j)	201
1-Benzolsulfonyl-3-iod-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäureethylester (136k)	202

1-Benzolsulfonyl-3-iod-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäurenitril (136l)	203
1-[1-Benzolsulfonyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl]propan-1-on (138a)	204
(1-Benzolsulfonyl-2-benzoyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)phenylmethanon (138b)	206
1-(1-Benzolsulfonyl-2-benzoyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)propan-1-on (138c)	207
(1-Benzolsulfonyl-2-benzoyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)thiophen-2-yl-methanon (138d)	208
(3-Allyl-1-benzolsulfonyl-1 <i>H</i> -indol-2-yl)phenylmethanon (138e)	209
(3-Allyl-1-benzolsulfonyl-1 <i>H</i> -indol-2-yl)morpholin-4-yl-methanon (138f)	210
[1-Benzolsulfonyl-2-(morpholin-4-carbonyl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl]phenylmethanon (138g)	211
[1-Benzolsulfonyl-2-(morpholin-4-carbonyl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl]thiophen-2-yl-methanon (138h)	213
(3-Allyl-1-benzolsulfonyl-1 <i>H</i> -indol-2-yl)(6-chlorpyridin-3-yl)methanon (138i)	214
[1-Benzolsulfonyl-2-(6-chlorpyridin-3-carbonyl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl]phenylmethanon (138j)	215
1-Benzolsulfonyl-2-(thiophen-2-carbonyl)-1 <i>H</i> -indol-3-carbonsäureethylester (138k)	216
1-Benzolsulfonyl-1 <i>H</i> -indol-2,3-dicarbonensäurediethylester (160a)	218
1-Benzolsulfonyl-3-cyano-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäureethylester (160b)	219
3-Allyl-1-benzolsulfonyl-1 <i>H</i> -indol-3-carbonsäurenitril (160c)	220
1-Benzolsulfonyl-2-cyano-1 <i>H</i> -indol-3-carbonsäureethylester (160d)	221

12 SELEKTIVE DARSTELLUNG UND UMSETZUNG DIREKT MONO- UND MULTIPEL-MAGNESIERTER ARENE 224

3-Chlor-2-iodbenzoesäureethylester (168a)	224
2-Benzoyl-3-chlorbenzoesäureethylester (168b)	225
3-Chlor-2-cyanobenzoessäureethylester (168c)	226
3-Chlorbenzoesäureethylester (166)	230
3-Chlorphthalsäurediethylester (168d)	232
4-Chlor-3-phenyl-3 <i>H</i> -isobenzofuran-1-on (168e)	233
4-Chlor-3-cyanophthalsäurediethylester (169a)	234
3-Chlor-2,6-dicyanobenzoessäureethylester (169b)	238
5-Chlor-4-cyanobenzol-1,2,3-tricarbonsäuretriethylester (170)	239
5-Chlor-6-cyanobenzol-1,2,3,4-tetracarbonsäuretetraethylester (171a)	242
4-Benzoyl-5-chlor-6-cyanobenzol-1,2,3-tricarbonsäuretriethylester (171b)	243
5-Chlor-4,6-dicyanobenzol-1,2,3-tricarbonsäuretriethylester (171c)	244
3-Chlor- <i>N,N</i> -diethyl-2-iodbenzamid (174a)	247
2-Benzoyl-3-chlor- <i>N,N</i> -diethylbenzamid (174b)	248
3-Chlor- <i>N,N</i> -diethylphthalsäureethylester (174c)	249
4-Chlor-3-phenyl-3 <i>H</i> -isobenzofuran-1-on (168e)	250
4-Chlor- <i>N,N</i> -diethyl-2-iodbenzamid (177)	251
2-Cyano-5-fluorbenzoesäureethylester (180a)	252
Bis-(4-fluor-2-cyanophenyl)methanon (180c)	253
4-Fluor-2-iodbenzonitril (180b)	254
4-Fluor-2,6-diiodbenzonitril (180d)	255

13 REFERENZEN 257

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

∅	Korndurchmesser
Ac	Acetyl
Äquiv.	Äquivalente
aq.	wässrig
Ar	Aryl
9-BBN-H	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
ber.	berechnet
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bn	Benzyl
BPin, BPIN	Boronsäurepinakolat
Bu	Butyl
c	Konzentration
CIPS	<i>Complex induced proximity effect</i> , d.i. Komplex-induzierter Näherungseffekt
Cy	Cyclohexyl
COD	1,5-Cyclooctadien
Cp*	Pentamethylcyclopentadienyl
d	Tag, Dublett
<i>d</i>	deutert
dba	Dibenzylidenaceton
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
dd	Dublett von Dubletts
Ddm	4,4'-Dimethoxydiphenylmethyl
<i>de</i>	<i>Diastereomeric excess</i> , d.i. Diastereomerenüberschuss
DMAC	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DME	Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMG	<i>Directing metallating group</i> , d.i. Metall-dirigierende Gruppe

DMS	Dimethylsulfid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dmpe	1,2-Bis(dimethylphosphino)ethan
dppe	1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
<i>dr</i>	<i>Diastereomeric ratio</i> , d.i. Diastereomerenverhältnis
E ⁺	Elektrophil
<i>ee</i>	<i>Enantiomeric excess</i> , d.i. Enantiomerenüberschuss
EI	Electron-impact ionization, d.i. Elektronenstoßionisation
ESI	Electron-spray ionization, d.i. Elektronensprühionisation
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
FG	Funktionelle Gruppe
GC	Gaschromatographie
GC/MS	Gaschromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
GM	Generelle Methodik
h	Stunde
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i> , d.i. Hochauflösende Massenspektrometrie
<i>i</i>	<i>iso-</i>
IR	Infrarotspektroskopie
<i>i</i> Pr	Isopropyl
<i>J</i>	Indirekte Kopplung, hochgestellte Zahl gibt Anzahl der beteiligten Bindungen an
kat.	katalytisch
konz.	konzentriert
LC	Liquid chromatography, d.i. Flüssig-Chromatographie
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LM	Lösemittel
LSD	Lysergsäurediethylamid

LTMP	Lithium 2,2,6,6-Tetramethylpiperidid
M	Metall
M	mol L ⁻¹
m	Multiplett
<i>m</i>	<i>meta-</i>
M ⁺	Molekülsignal in Massenspektren
MDR	<i>Multidrug resistance</i>
Me	Methyl
Mes	Mesityl
Mg*	<i>Rieke</i> -Magnesium
min	Minute(n)
MOBPIN	Methoxy-Boronsäure-Pinakolester
MPV	Membranpumpenvakuum
MS	Massenspektrometrie
MS 4 Å	Molekularsieb 4-Å-Korngröße
m/z	Masse pro Ladung
MW	Mikrowelle
<i>n</i>	normal- (geradkettig-)
Np	Neopentyl (2,2-Dimethyl-1-propyl)
Nphyl	Neophyl (2-Methyl-2-phenylpropyl)
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidon
NMR	Kernresonanzspektroskopie
η	hapto-
<i>o</i>	<i>ortho-</i>
ÖB	Ölbad
ÖPV	Ölpumpenvakuum
p	Druck
<i>p</i>	<i>para-</i>
Ph	Phenyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
ppm	<i>Parts per million</i>
Pr	Propyl
prim.	primäres Kohlenstoffatom

<i>p</i> Ts	<i>para</i> -Toluolsulfonyl
Pyr	Pyridin
q	Quartett
R	organischer Rest
R _f	<i>Ratio of fronts</i>
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
<i>s</i>	<i>sec</i> -
Schmp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
sek.	sekundäres Kohlenstoffatom
t	Triplett
<i>t</i>	<i>tert</i> -
TBA	<i>tert</i> -Butylammonium
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
TES	Triethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMP	2,2,6,6-Tetramethylpiperidid
TMS	Trimethylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
TROC	Trichlorethoxycarbonyl
Zers.	Zersetzung
ZNS	Zentralnervensystem
X	Funktionelle Gruppe, Halogenid, C- oder Heteroatom

EINLEITUNG

1 EINLEITUNG

Die Chemie muss sich, wie jede Wissenschaft, stets neu behaupten. Dem Wissensdrang steht das Bedürfnis zur Seite. Die Maßstäbe setzt jedoch immer noch die Natur. Um ihrer Komplexität zu genügen, fehlt es bis *dato* an Effizienz. Kein Chemiker kann der Synthese eines Organismus das Wasser reichen. Das ist gut, denn kann man sich ein schöneres Vorbild wünschen als sie, die Natur.

Gerade ihrer Vollkommenheit, der Strukturvielfalt ihrer Naturstoffe,¹ gilt es durch eine immer raffinierter werdende Methodik gerecht zu werden,² da hier, durch die Evolution bedingt, u.a. die intrinsischen anthropogenen Wirkstoffe gebettet sind. Doch rührt der Ansporn nicht ausschließlich aus pharmakologischem Bedarf, sondern auch aus der Behebung der lethargischen Langeweile.

Organische Zielmoleküle werden zunehmend komplexer. Dies intendiert neue Synthesestrategien, da herkömmliche häufig auf ausgedehnte Schutzgruppenmethodiken zurückgreifen,³ welche auf Grund schlechter Atomökonomie sinnvoll durch effizientere Verfahren zu ersetzen sind.⁴ Die Verwendung polyfunktioneller Organometallreagenzien ist eine leistungsfähige Alternative, welche in den letzten 20 Jahren detailliert in der Naturstoffsynthese diskutiert wurde.⁵ So kann mittlerweile Diversität der Stereo-, Chemo- und Regioselektivität durch geeignete Wahl der Organometallspezies ermöglicht werden. Das grundlegende Konzept hierbei beruht auf der Polarität der Metall-Kohlenstoff-Bindung, welche ihre Reaktivität bedingt. Je höher der ionische Charakter, desto reaktiver ist die jeweilige Organometallverbindung, aber somit auch inkompatibler zu sensitiven Funktionalitäten. Andererseits sind polyfunktionelle Organometallreagenzien häufig nicht reaktiv genug und können nur durch Verwendung eines weiteren Metalls als Katalysator zur Reaktion gebracht werden.⁶

C-C-Bindungsknüpfungen zwischen hochfunktionalisierten Synthesebausteinen stellen dabei eine enorme Herausforderung dar.⁷

Bei einer großen Reihe von C-C- und C-X-Bindungsknüpfungen sind Kreuzkupplungsreaktionen von organometallischen Reagenzien mit organischen Elektrophilen in Gegenwart von Metallkatalysatoren der 8. bis 10. Gruppe, hier vor allem Nickel- und Palladiumkomplexe, die Methode der Wahl.⁸

Die Reaktionen von Li- oder Mg-Reagenzien sowohl in Gegenwart stöchiometrischer als auch katalytischer Mengen von Kupferhalogeniden waren Gegenstand der Forschung der 1960- und 1970iger Jahre.⁹ Die Umsetzung an sp^2 - oder sp -Kohlenstoffatomen war bis zu der

Entdeckung der Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion von *Grignard*-Reagenzien nicht frequent. 1971 berichtete *Kochi* von der Effizienz von FeCl_3 als Katalysator für die Kupplung von *Grignard*-Reagenzien mit 1-Alkenylbromiden und Li_2CuCl_4 für sp^3 - sp^3 -Kupplungen von *Grignard*-Verbindungen und Iodalkanen.¹⁰ Ein Jahr später wurde die Nickel-katalysierte Reaktion von *Grignard*-Verbindungen mit 1-Alkenyl- oder Arylbromiden und -chloriden unabhängig voneinander von *Kumada* und *Tamao* publiziert.¹¹

Nach diesen ersten Entdeckungen sind viele nützliche Übergangsmetallkomplexe und Organometallreagenzien als Katalysatoren oder Nucleophile entdeckt worden.

Doch war die Kompatibilität von funktionellen Gruppen bei diesen ersten Kreuzkupplungen mit den sehr reaktiven Li- oder Mg-Verbindungen eingeschränkt.

Bis zum Jahr 1979 war der Nutzen von organischen Boronsäuren bzw. Boronsäureestern in ionischen Reaktionen wegen ihrer geringen Reaktivität in der organischen Synthese limitiert. Doch es wurde evident, dass sie ein wertvolles Reagenz für die C-C-Bindungsknüpfung darstellen. Der nahezu kovalente Bindungsanteil der B-C-Bindung ermöglicht milde Reaktivität, welche in Präsenz von funktionellen Gruppen obligatorisch ist. Die seitdem als *Suzuki-Miyaura*-Reaktion beschriebene Umsetzung von Alkenyl- und Alkylboronsäureestern und -boronsäuren mit Alkenyl- und Aryltriflaten, -chloriden, -bromiden und -iodiden stellt eine weitverbreitete Methode zur C-C-Bindungsknüpfung in Laboratorien und Industrie dar.¹² Ein großer Vorteil von Boronsäureorganyleen gegenüber anderen metallorganischen Reagenzien beruht auf der Tatsache, dass diese leicht zugängliche, thermisch stabile und gegen Wasser und Sauerstoff inerte Reagenzien darstellen. Gerade wegen ihrer wichtigen Rolle als Bausteine in der organischen Synthese ist der Bedarf an funktionalisierten Boronsäureorganyleen groß. Bislang gelang es jedoch nicht, Verbindungen mit bereits eingeführter Boronsäureestergruppe zu funktionalisieren. Diese Arbeit behebt dieses Manko.

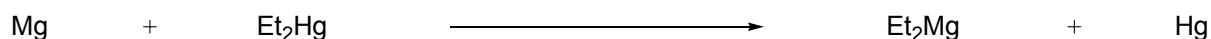
1.1 Organomagnesiumreagenzien

1.1.1 Synthese und Eigenschaften

Sein Vorname beschreibt immer noch adäquat die auf ihn zurückgehende Methodik, denn *Grignard*-Reagenzien dienen auch heute zu erfolgreichen, neuartigen organischen Synthesen. Doch antedatiert die Präparation von Magnesiumorganyle die von *Grignard*-Verbindungen, d.h. Organomagnesiumhalogeniden, um 40 Jahre. Durch Aufheizen von Ethyliodid und Magnesiumspänen in einem geschlossenen Gefäß erhielten *Hallwachs* und *Schafarik* Spuren von Diethylmagnesium.¹³ Sie konnten die Verbindung zwar nicht isolieren, doch beschrieben sie die vehemente Reaktivität gegenüber atmosphärischem Sauerstoff und Wasser.

1860, ein Jahr später, publizierte *Cahours* die Darstellung von Dimethyl- und Diethylmagnesium.¹⁴ Er war als erster in der Lage, Magnesiumorganyle zu isolieren. Doch lassen die analytischen Daten auf eine Kontaminierung mit unumgesetzten Iodiden schließen. Die Verunreinigung kann aber nicht groß gewesen sein, da er ein spontanes Entflammen der isolierten Flüssigkeit beobachtete.

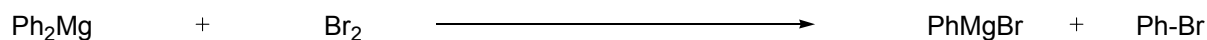
Löhr synthetisierte und isolierte Dimethyl-, Diethyl- und Dipropylmagnesium durch Umsetzung der entsprechenden Iodide mit Magnesium.¹⁵ Er beschrieb die Verbindungen korrekt als Feststoffe. Um zu entscheiden, ob der feste Rückstand nach der Destillation die gewünschte Organomagnesiumverbindung, ein Überschuss an Iodid oder eine Mischung beider war, plante er eine neue Synthese, die auf Iodide verzichtet (Schema 1).



Schema 1: Darstellung von Diethylmagnesium nach *Löhr*.

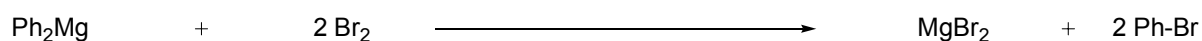
Er folgerte aus den Erkenntnissen dieser Reaktion, dass der feste Rückstand Diethylmagnesium sein müsste. *Löhr* beschrieb, dass sich die Verbindungen in Benzol und Ether lösen, bestätigte die energische Reaktion mit Wasser und vermerkte die Entflammbarkeit nicht nur an Luft, sondern auch in Kohlendioxid.

Der nächste erwähnenswerte Fortschritt gelang *Hermann Fleck* an der Universität *Tübingen*. 1893 unternahm *Fleck* Versuche, analog zu dem bereits bekannten Phenylzinkbromid, Phenylmagnesiumbromid auf der in Schema 2 wiedergegeben Weise darzustellen.¹⁶



Schema 2: Darstellung von Phenylmagnesiumbromid nach *Fleck*.

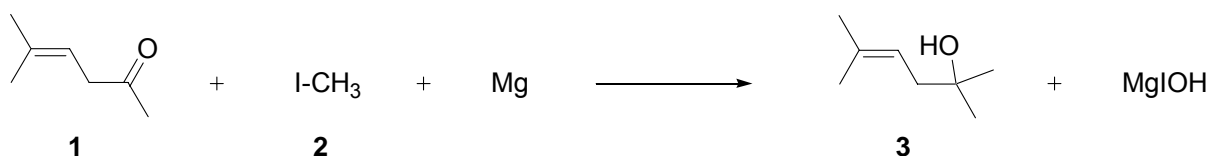
Doch wegen eines Überschusses an Bromid folgte er, dass die Reaktion den in Schema 3 dargestellten Verlauf nahm, da Phenylmagnesium ihm nicht stabil genug zu sein schien.



Schema 3: Beschreibung des Versuchs der Darstellung von Phenylmagnesiumbromid von *Fleck*.

In einer 1930 erschienenen Publikation gehen *Gilman* und *Brown* jedoch davon aus, dass *Fleck* Phenylmagnesiumbromid während des Experimentes in „seinem Kolben“ hatte.¹⁷

Als *Victor Grignard* (1871–1935) seine Doktorarbeit in Chemie an der Universität *Lyon* bei *Barbier* aufnahm, gab dieser *Grignard* die von ihm bereits begonnene Magnesiumchemie als Promotionsthema. *Grignard* wurde schnell bewusst, dass das reaktive Intermediat bei der Umsetzung von Dimethylpentanon **1**, Methyljodid (**2**) und Magnesium zum Carbinol **3** von der Form RMgX sein müsste (Schema 4).



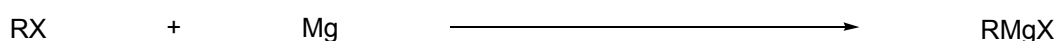
Schema 4: Darstellung von einem Carbinol 3 nach *Barbier*.

Er wollte dieses Intermediat *in situ* generieren und mit Carbonylverbindungen umsetzen, doch *Barbier* war vorerst dagegen. Dennoch führte er Versuche auf Eigeninitiative durch und war bald in der Lage, *Barbier* zu demonstrieren, dass Alkylhalogenide in Diethylether rasch mit Magnesium zur Reaktion gebracht werden können und lösliche Verbindungen der Formel

RMgX entstehen, welche mit Carbonylverbindungen reagieren können. Die erste Veröffentlichung dieser neuartigen Reagenzien und deren Eigenschaften und Reaktivität erschien im Jahre 1900.¹⁸ Ein Jahr später legte er seine Promotionsschrift mit dem Titel: „*Sur les combinaisons organomagnésiennes mixtes et leurs applications à des synthèses*“ vor. Seitdem gehören *Grignard*-Reagenzien zu den meistverwendeten Substanzen organischer Chemiker bei der Synthese komplexer Moleküle. Neben ihrer einfachen Darstellung zeichnen sie sich vor allem durch gute Handhabbarkeit, niedrige Herstellungskosten und im Allgemeinen gute Reaktivität gegenüber vielen Substraten aus.

Die Bindung zwischen dem Kohlenstoff- und einem Magnesiumatom hat, aufgrund des Elektronegativitätsunterschiedes, einen polaren Charakter. Deswegen fungieren *Grignard*-Reagenzien als anionische Äquivalente und können ihrer Nucleophilie zufolge mit einer Vielzahl von Elektrophilen zur Reaktion gebracht werden.

Ihre Darstellung beruht üblicherweise, wie in Schema 5 dargestellt, auf der Umsetzung von Organohalogeniden mit Magnesium in aprotischen Lösemitteln wie THF oder Diethylether.



Schema 5: Darstellung von *Grignard*-Verbindungen.

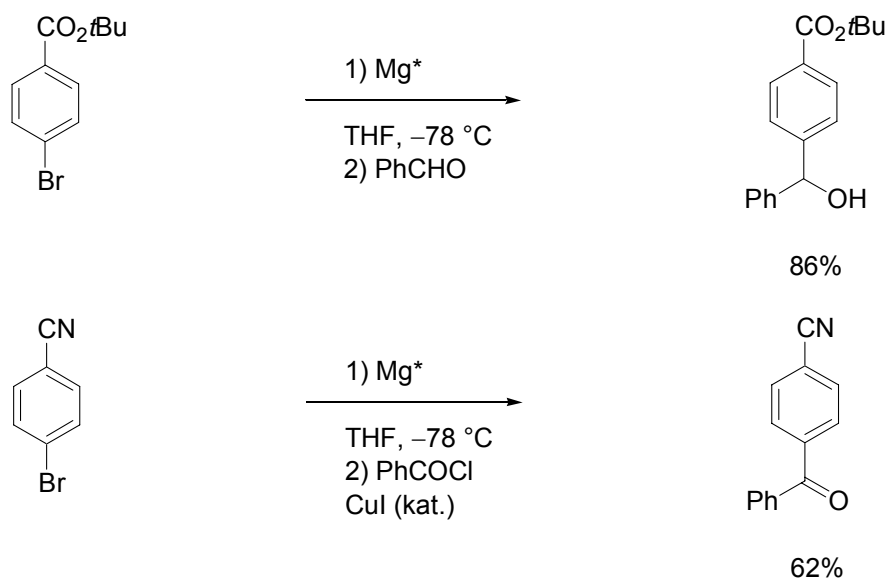
In Lösung tritt ein schneller, komplexer Austauschprozess von Liganden am Magnesium auf. Abwechselnd binden Alkyl, Halogen, oder Ethermoleküle am Magnesium. Eine starke Vereinfachung dieses Prozesses stellt das *Schlenk*-Gleichgewicht dar (Schema 6).



Schema 6: *Schlenk*-Gleichgewicht.

Die Aggregation und Assoziation der *Schlenk*-Komponenten beeinflusst die Lage des Gleichgewichts. So liegt das Gleichgewicht in Diethylether stark auf der linken Seite, da die Reaktion von R₂Mg mit MgX₂ hier exotherm ist, in THF dagegen endotherm, hier überwiegt eine statistische Verteilung. Durch Ausfällen des Magnesiumdihalogenids mit Dioxan kann die disproportionierte Seite bevorzugt werden.

Die Präsenz von sensitiven funktionellen Gruppen erschwert die Darstellung von *Grignard*-Reagenzien, da viele Funktionalitäten bei der direkten Insertion von Magnesium in eine Kohlenstoff-Halogen-Bindung nicht toleriert werden. Falls die direkte oxidative Addition bei tiefen Temperaturen mit aktiviertem Magnesium, wie z.B. *Rieke*-Magnesium (Mg^*), vollzogen wird, ist die Darstellung von funktionalisierten *Grignard*-Verbindungen dennoch möglich (Schema 7), zeigt aber Limitierungen bei der Funktionelle-Gruppen-Toleranz.¹⁹



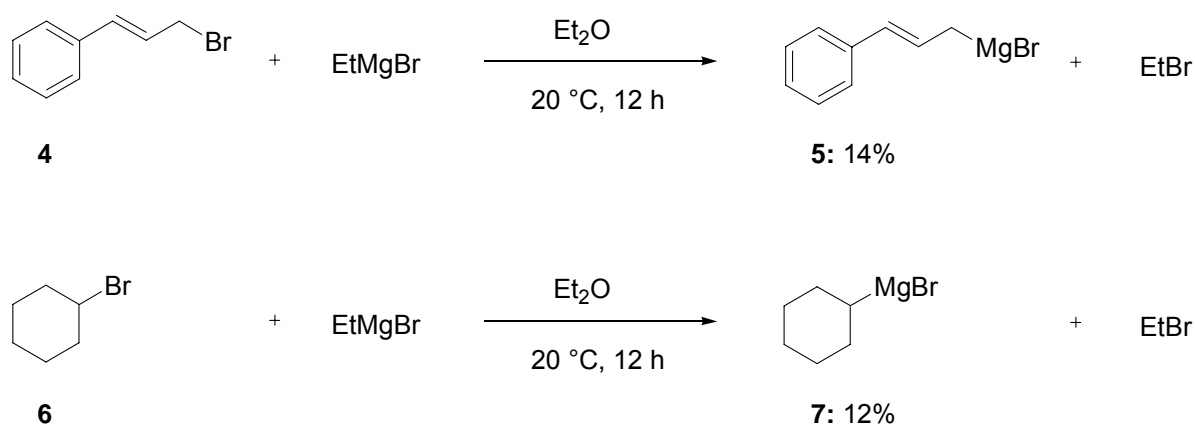
Schema 7: Darstellung von funktionalisierten *Grignard*-Reagenzien durch *Rieke*-Magnesium (Mg^*).

Andere Methoden zur Generierung von Organomagnesiumhalogeniden sind die Transmetallierung von Lithium- und Quecksilberverbindungen,²⁰ der Sulfoxid-Magnesium-Austausch,²¹ oder die Hydromagnesierungsreaktion.²²

1.1.2 Halogen-Magnesium-Austausch

Neben der direkten Reaktion von Magnesium mit organischen Halogeniden, welche die meistverbreitete Methode zur Darstellung von Organomagnesiumverbindungen darstellt, wurde 1931 von *Prévost* das erste Beispiel einer Brom-Magnesium-Austauschreaktion publiziert.²³ Die Reaktion von Zimtbromid (**4**) mit $EtMgBr$ lieferte Zimtmagnesiumbromid (**5**) neben dem Homokupplungsprodukt (Schema 8). Drei Jahre später veröffentlichte *Urion* die

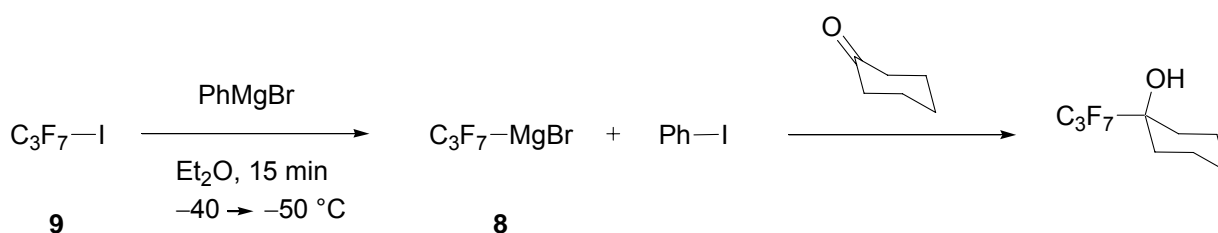
Umsetzung von Cyclohexylbromid (**6**) mit EtMgBr zu Cyclohexylmagnesiumbromid (**7**) (Schema 8).²⁴



Schema 8: Erste Beispiele eines Halogen-Magnesium-Austausches.

Der Halogen-Magnesium-Austausch ist ein Gleichgewichtsprozess, bei dem die Bildung der stabilsten Organomagnesiumspezies favorisiert wird. Um das Gleichgewicht auf die erwünschte Seite zu verlagern, muss die resultierende magnesierte Verbindung stabiler sein als das zur Austauschreaktion verwendete *Grignard*-Reagenz ($sp > sp^2(\text{Vinyl}) > sp^2(\text{Aryl}) > sp^3(\text{prim.}) > sp^3(\text{sek.})$). Der Mechanismus der Halogen-Magnesium-Austauschreaktion ist nicht geklärt. Es wird analog zum Halogen-Lithium-Austausch ein Halogen-At-Komplex als Intermediat postuliert.²⁵

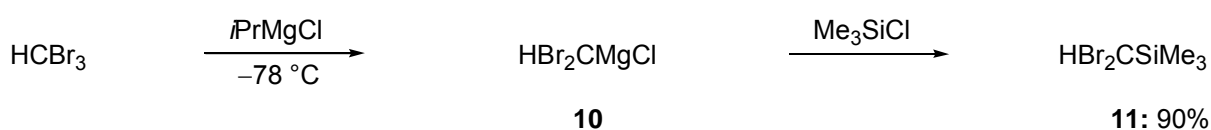
Eine der ersten synthetisch nützlichen Anwendungen der Halogen-Magnesium-Austauschreaktion wurde von *McBee* berichtet, welcher erfolgreich im Stande war, perfluorierte Alkylmagnesiumhalogenide vom Typ **8** aus dem entsprechenden perfluorierten Iodid **9** und Phenylmagnesiumbromid darzustellen (Schema 9).²⁶



Schema 9: Darstellung und Umsetzung von Heptafluormagnesiumbromid 8.

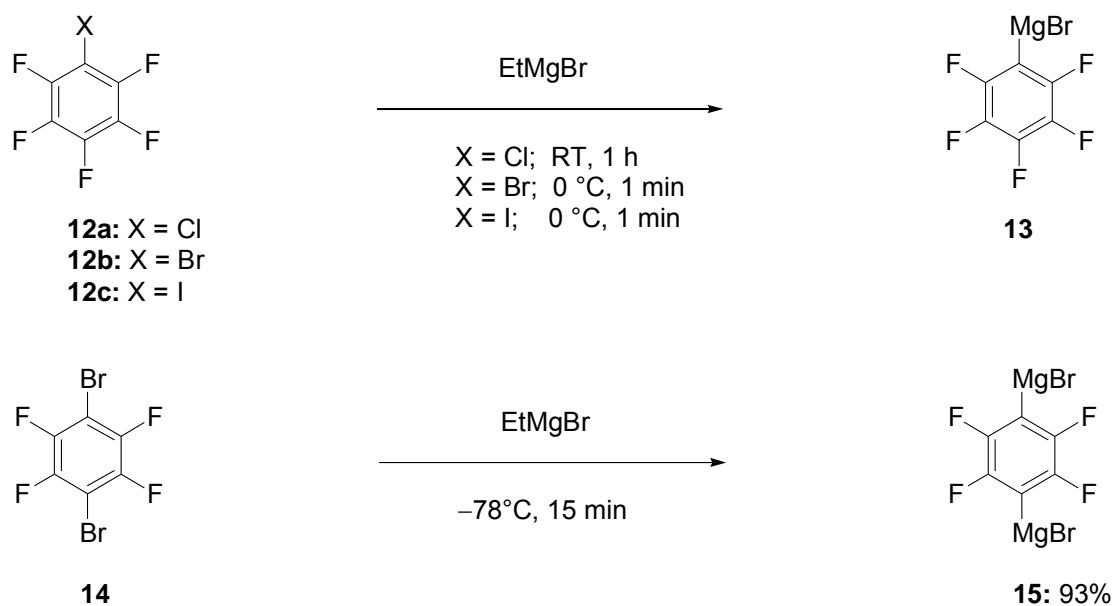
Diese Vorgehensweise zeigte signifikante Vorteile im Vergleich zur oxidativen Addition, da sie weniger zu Nebenreaktionen neigte und höhere Ausbeuten erzielte. Sie ist deswegen immer noch eine der besten Methoden zur Synthese von perfluorierten magnesierten Reagenzien.²⁷

Die Halogen-Magnesium-Austauschreaktion war der erste vielversprechende Zugang zu magnesierten Carbenoiden.²⁸ *Villiéras et al.* waren im Stande, ein Magnesium-Carbenoid vom Typ **10** aus der Umsetzung von *i*PrMgCl und CHBr₃ bei -78 °C zu generieren, welches mit Elektrophilen abgefangen werden konnte und Produkte, wie z.B. das in Schema 10 wiedergegebene silylierte Brommethan **11**, in guten Ausbeuten lieferte.



Schema 10: Brom-Magnesium-Austausch an einem polyhalogenierten Substrat.

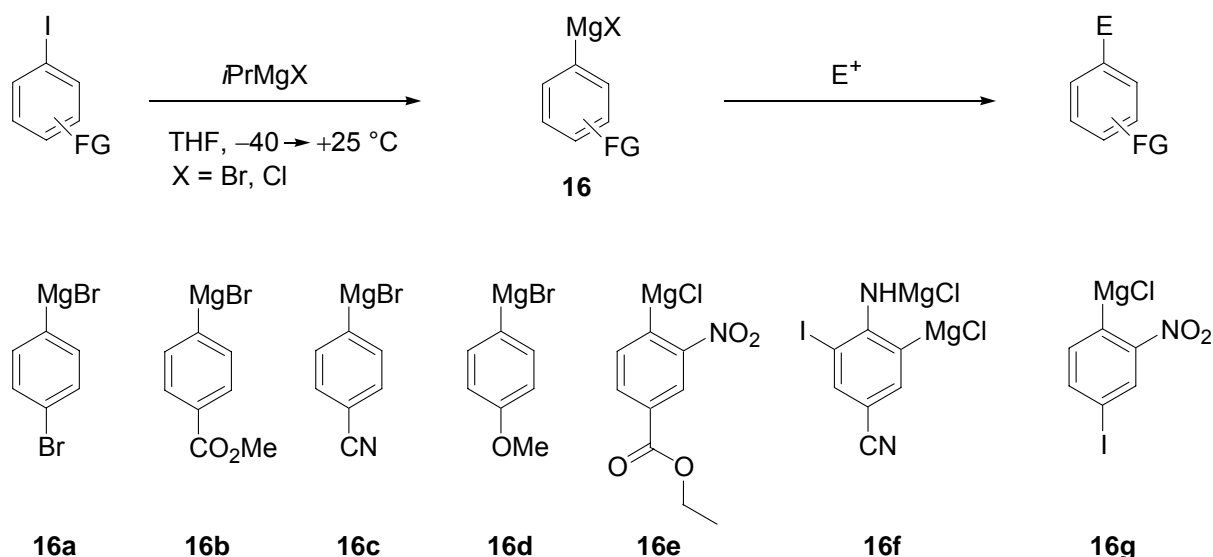
Aus diesem und anderen Experimenten mit magnesierten Carbenoiden ging hervor, dass der Halogen-Magnesium-Austausch durch Elektronendefizienz favorisiert wird.²⁹ Dies bewies *Tamborski* 1971, welcher zeigte, dass die elektronischen Eigenschaften sowohl vom Halogen als auch vom organischen Substrat eine bedeutende Rolle für die Generierung von magnesierten Verbindungen spielen.³⁰ Nur bei sehr elektronenarmen Systemen, wie Tetra- oder Pentafluorbenzolen, war der Austausch an einem Chloratom möglich, wobei höhere Temperaturen und längere Reaktionszeiten als bei den entsprechenden Bromiden oder Iodiden benötigt wurden (Schema 11).



Schema 11: Brom-Magnesium-Austausch an elektronendefizienten Aromaten.

Die Reaktivitäts-Reihenfolge ($I > Br > Cl \gg F$) ist beeinflusst von der Bindungsstärke, der Elektronegativität und der Fähigkeit zur Polarisation des Halogenides. Daher werden üblicherweise Iodide als Startmaterialien bevorzugt, wobei die Verwendung von Bromiden oder gar Chloriden aus ökonomischer Sicht von Vorteil wäre. So benötigte die Austausch-Reaktion von 1-Chlor-2,3,4,5,6-pentafluorbenzol (**12a**) mit EtMgBr bei Raumtemperatur 1 h für den vollständigen Umsatz zum magnesierten Pentafluorid **13**, wohingegen das korrespondierende Bromid **12b** oder Iodid **12c** bereits bei 0 °C in nur 1 min zum *Grignard*-Reagenz **13** abreagierte (Schema 11). Dies illustrierte ebenfalls die Umsetzung von 1,4-Dibrom-2,3,5,6-tetrafluorbenzol (**14**) mit EtMgBr, wobei die 1,4-dimagnesierte Verbindung **15** in 93% Ausbeute erhalten wurde (Schema 11).

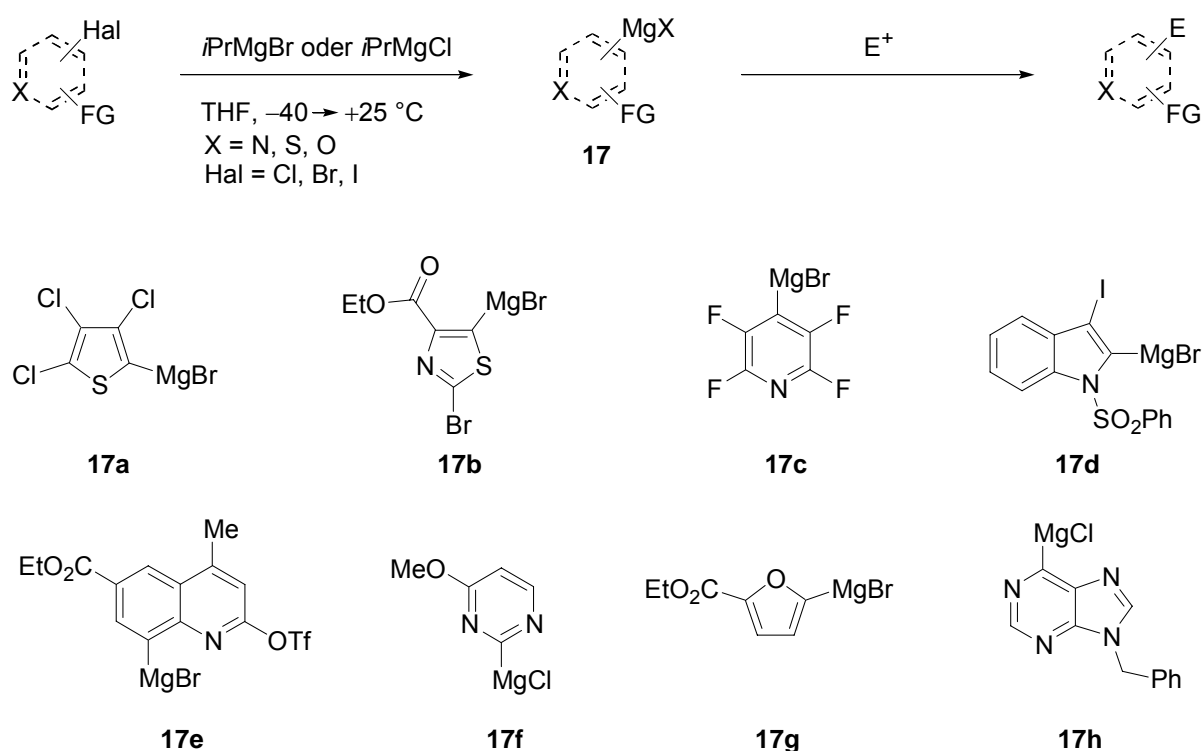
Neben dem elektronischen Effekt ist der Halogen-Magnesium-Austausch stark von der Temperatur bestimmt, da funktionelle Gruppen wie Aldehyde, Ketone und Ester üblicherweise nur bei Temperaturen über 0 °C mit *Grignard*-Verbindungen reagieren. Wenn die Austauschreaktion bei tiefen Temperaturen durchführbar ist, kann sie somit kompatibel mit einer Vielzahl von sensitiven Funktionalitäten sein. *Knochel et al.* zeigten die exzellente Toleranz des Tieftemperatur-I/Mg-Austausches gegenüber funktionellen Gruppen zur Darstellung hochfunktionalisierter magnesiierter Reagenzien vom Typ **16** (Schema 12).³¹



Schema 12: Darstellung funktionalisierter magnesiierter Benzolderivate **16 durch I/Mg-Austausch mit *iPrMgBr* oder *iPrMgCl*.**

Schema 12 illustriert die Kompatibilität des I/Mg-Austausches mit *iPrMgBr* oder *iPrMgCl* bei tiefen Temperaturen gegenüber Funktionalitäten wie einem weiteren Halogenatom **16a**,³¹ ei-

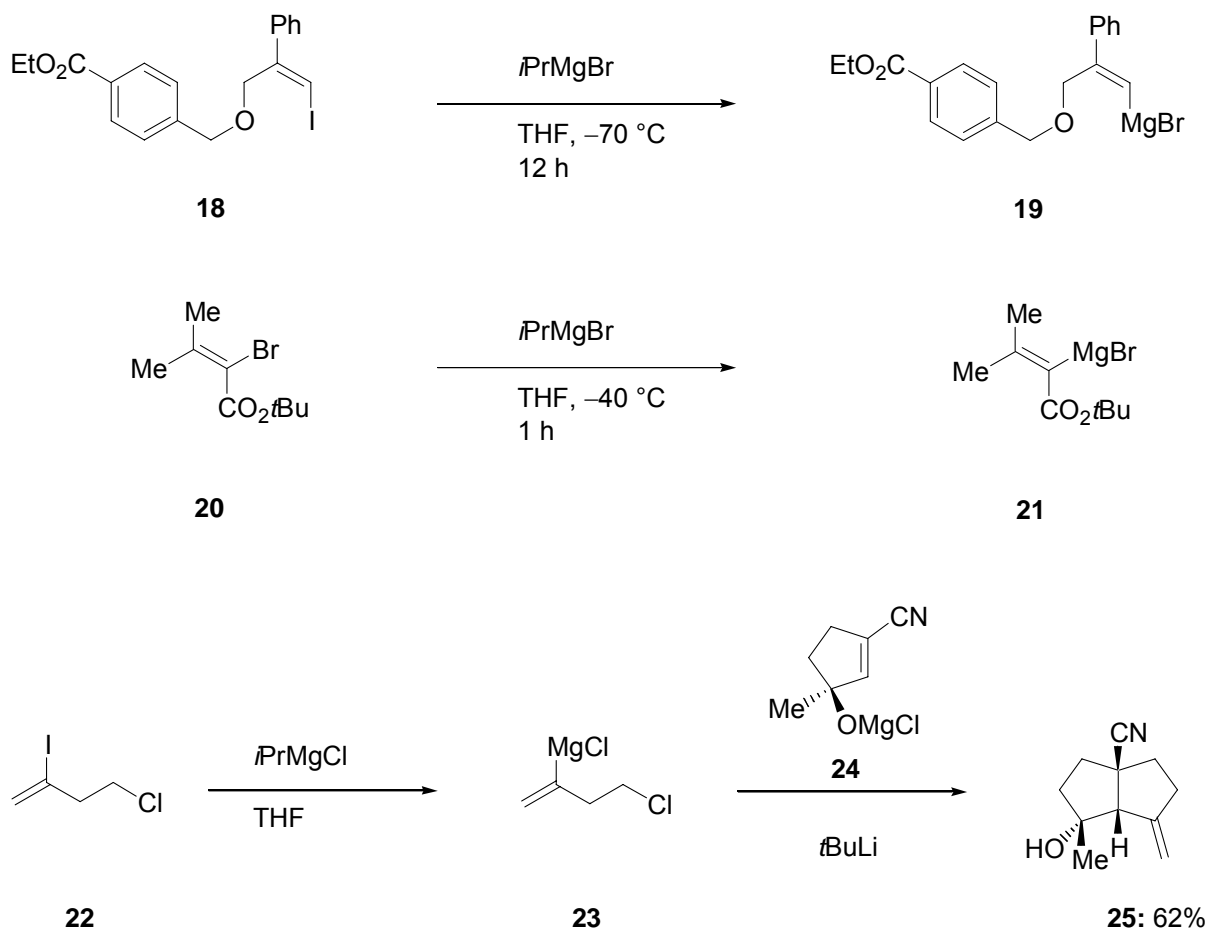
nem Ester **16b**³² oder einer Cyanogruppe **16c**.³¹ *Begtrup* konnte zeigen, dass der I/Mg-Austausch selbst bei elektronenreichen Aromaten wie einem *para*-Anisol **16d** möglich ist.³³ Höher substituierte Benzole mit empfindlichen Gruppen wie einem Ester und einer Nitrogruppe gingen ebenfalls erfolgreich eine I/Mg-Austauschreaktion ein **16e-g** (Schema 12).³⁴ Neben Arylhalogeniden war es möglich, mit *i*PrMgBr oder *i*PrMgCl auch viele funktionalisierte Heteroaromaten vom Typ **17** zu magnesieren. So konnte bei Raumtemperatur selbst ein sauberer Cl/Mg-Austausch an dem elektronenarmen Tetrachlorthiophen **17a** mit *i*PrMgBr durchgeführt werden.³⁵ In Schema 13 sind weitere Beispiele magnesierter Heteroaromaten aufgeführt, wie das durch Chelatisierung stabilisierte Bromthiazol **17b**,³⁵ ein durch Br/Mg-Austausch dargestelltes Pyridin **17c**,³⁵ ein durch eine Sulfonylgruppe selektiv in 2-Position magnesiertes Iodindol **17d**,³⁵ ein Chinolin **17e**,³⁶ ein für die Pharmaindustrie wichtiges Pyrimidinderivat **17f**,³⁷ ein Furan **17g**³⁵ und ein Benzyl-geschütztes Purin **17h**.³⁸



Schema 13: Darstellung funktionalisierter magnesierter Heteroaromaten **17 durch Hal/Mg-Austausch mit *i*PrMgBr oder *i*PrMgCl.**

Neben Arenen ist bei Alkenylen ebenfalls ein Hal/Mg-Austausch mit *i*PrMgBr oder *i*PrMgCl möglich, jedoch ist die Reaktion langsamer. So ging *E*-1-Iodocten erst bei Raumtemperatur einen Austausch ein, benötigte aber dafür 18 h. Aufgrund der erhöhten Temperatur wurde die

Anwesenheit einer funktionellen Gruppe in entfernter Stellung nicht toleriert.³⁹ Eine direkt an die Doppelbindung gebundene elektronenziehende oder chelatisierende Gruppe erhöht jedoch die Tendenz eines Hal/Mg-Austausches. Schema 14 zeigt einige erfolgreiche Beispiele. So ging der funktionalisierte *Z*-Allylether **18** bei $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ in 12 h mit *i*PrMgBr einen sauberen Austausch zum magnesierten Alken **19** ein, welches mit Elektrophilen abgefangen werden konnte.³⁹



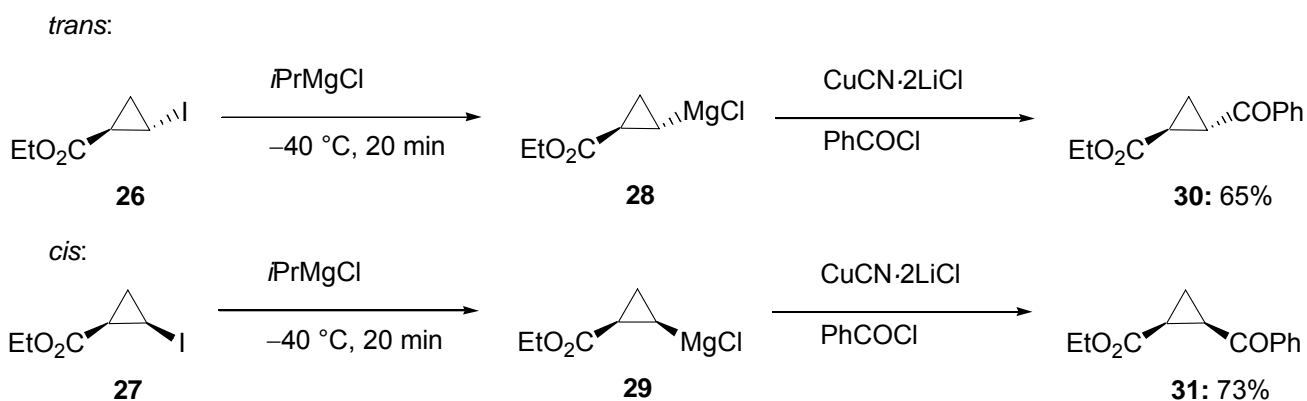
Schema 14: Hal/Mg-Austausch an Alkenylhalogeniden.

Trägt das sp^2 -Kohlenstoffzentrum ein Bromatom und einen elektronenziehenden Substituenten, so kann selbst ein schneller Br/Mg-Austausch beobachtet werden. In dem Sinne reagierte Bromester **20** mit *i*PrMgBr schon bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ in 1 h zum Alkenyl-Grignard-Reagenz **21** (Schema 14).⁴⁰

An 4-Chlor-2-iod-1-buten (**22**) war eine glatte I/Mg-Austauschreaktion durchführbar, die zum funktionalisierten Alkenylmagnesiumreagenz **23** führte, welches diastereoselektiv mit dem

ungesättigten magnesierten Alkohol **24** in 62% Ausbeute zum hochfunktionalisierten bicyclischen Nitril **25** reagierte (Schema 14).⁴¹

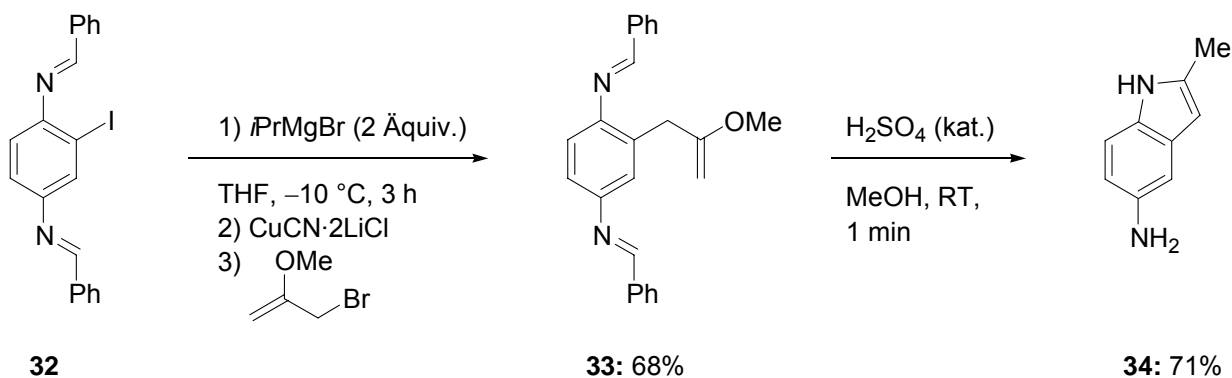
Die Darstellung polyfunktioneller Alkylmagnesiumreagenzien sollte möglich sein, doch wurden bislang nur wenige Beispiele in der Literatur beschrieben.⁴² Die Schwierigkeiten resultieren daraus, dass, wie bereits erwähnt, der Halogen-Magnesium-Austausch ein Gleichgewichtsprozess ist, bei dem die Bildung der stabilsten Organomagnesiumspezies favorisiert wird, aber Alkylmagnesiumreagenzien reaktiver als Alkenyl-, Aryl- oder Heteroarylmagnesiumverbindungen sind. Obwohl der Hal/Mg-Austausch bei Alkylen zudem langsamer zu laufen scheint, wurden dennoch eine Reihe polyfunktioneller Cyclopropylmagnesiumreagenzien durch I/Mg-Austausch dargestellt.⁴³ So konnte an den *trans*- und *cis*-Iodcyclopropylcarbonsäureestern **26** und **27** ein I/Mg-Austausch mit *i*PrMgCl vollzogen, die so erhaltenen magnesierten Cyclopropylderivate **28** und **29** auf Kupfer transmetalliert und mit Benzoylchlorid zu den entsprechenden Ketoestern (**30**: 65% und **31**: 73%) unter Retention der Konfiguration⁴⁴ in guten Ausbeuten umgesetzt werden (Schema 15).⁴³



Schema 15: Stereoselektive Darstellung funktionalisierter Cyclopropylmagnesiumreagenzien.

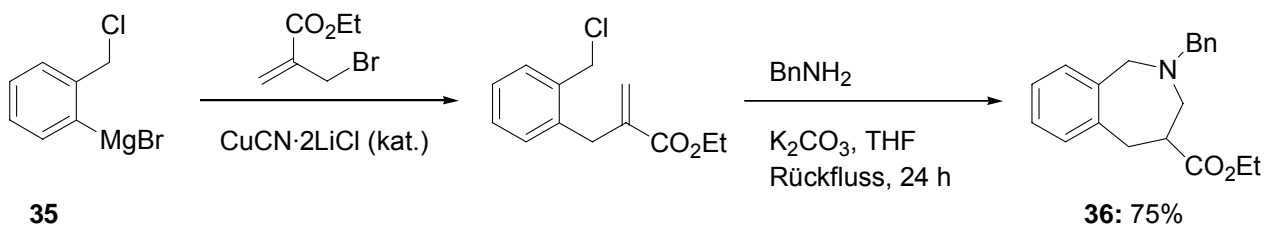
Eine Hal/Mg-Austauschreaktion konnte auch bei festphasengebundenen Systemen durchgeführt werden und ermöglicht somit die Anwendung in der kombinatorischen Chemie.⁴⁵

Die Darstellung von Heterocyclen unter Verwendung eines Hal/Mg-Austausches findet ebenfalls Nutzen. So reagierte das Diimin **32** mit *i*PrMgBr bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ in 3 h zur magnesierten Spezies, welche mit $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ auf Kupfer transmetalliert und mit 2-Methoxyallylbromid zum Allylimin **33** in 68% Ausbeute umgesetzt werden konnte (Schema 16). Die Entschützung der Aminogruppen und der Carbonylfunktion mit konz. Schwefelsäure lieferte unter Cyclisierung das Aminoindol **34** in 71% Ausbeute (Schema 16).



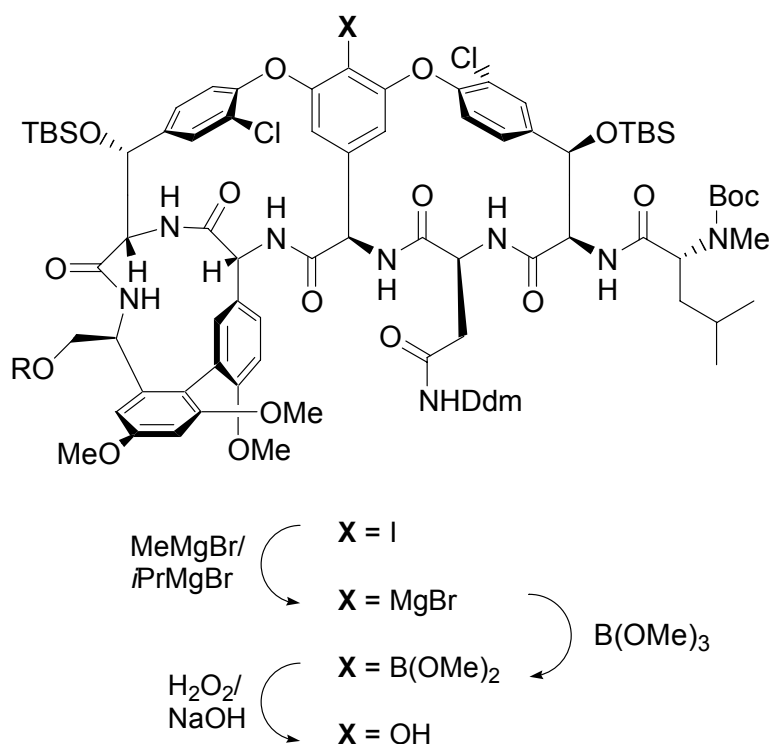
Schema 16: Iminoarylmagnesiumreagenzien bei der Synthese von Heterocyclen.

Der Einfluss elektrophiler Gruppen in *ortho*-Position zu der Kohlenstoff-Magnesiumbindung erlaubt zwei Alkylierungen in Folge. Die sequenzielle Reaktion von *ortho*-magnesiumiertem Benzylchlorid **35**, dargestellt aus dem entsprechenden Iodid durch *i*PrMgBr, mit 2-Brommethylethylacrylat und Benzylamin f\u00fchrt zu dem in Schema 17 dargestellten Benzoazepin **36** in 75% Ausbeute.⁴⁶



Schema 17: Reaktion der *ortho*-Chlormethyl-substituierten Aryl-Grignard-Verbindungen **35 f\u00fcr die Synthese von Benzoazepin **36**.**

Besonderer Nutzen des gezielten Halogen-Magnesium-Austausches liegt vor allem auch in der Naturstoffsynthese. Ein illustratives Beispiel stellt der I/Mg-Austausch in einem der letzten Syntheseschritte der von *Nicolaou et al.* publizierten Totalsynthese des nat\u00fcrlichen Antibiotikums Vancomycin dar (Schema 18).⁴⁷



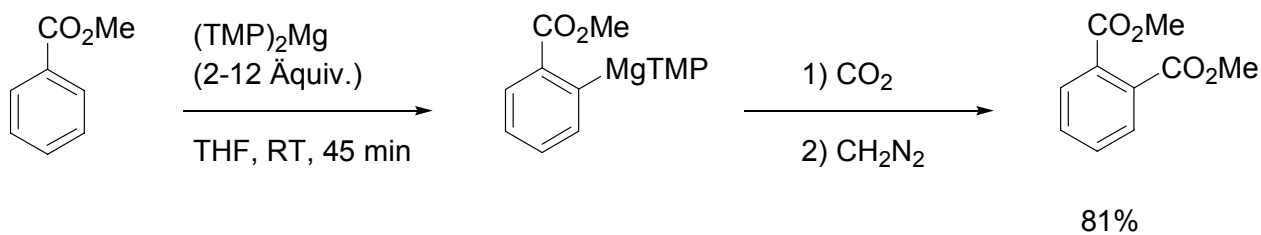
Schema 18: I/Mg-Austausch in einem der letzten Syntheseschritte bei der Darstellung des Antibiotikums Vancomycin.

1.1.3 Metallierung durch Magnesiumamide

Die direkte Deprotonierung von organischen Molekülen mit kinetisch schwachen Basen, wie Organolithium- oder Magnesiumreagenzien, ist limitiert. Der Einsatz von Amid- oder dirigierenden Gruppen, welche die Aggregation dieser Basen hemmen bzw. zu einem komplex-induzierten Näherungseffekt (*complex induced proximity effect*, CIPE)⁴⁸ führen, kann diese intrinsische Barriere jedoch minimieren.⁴⁹

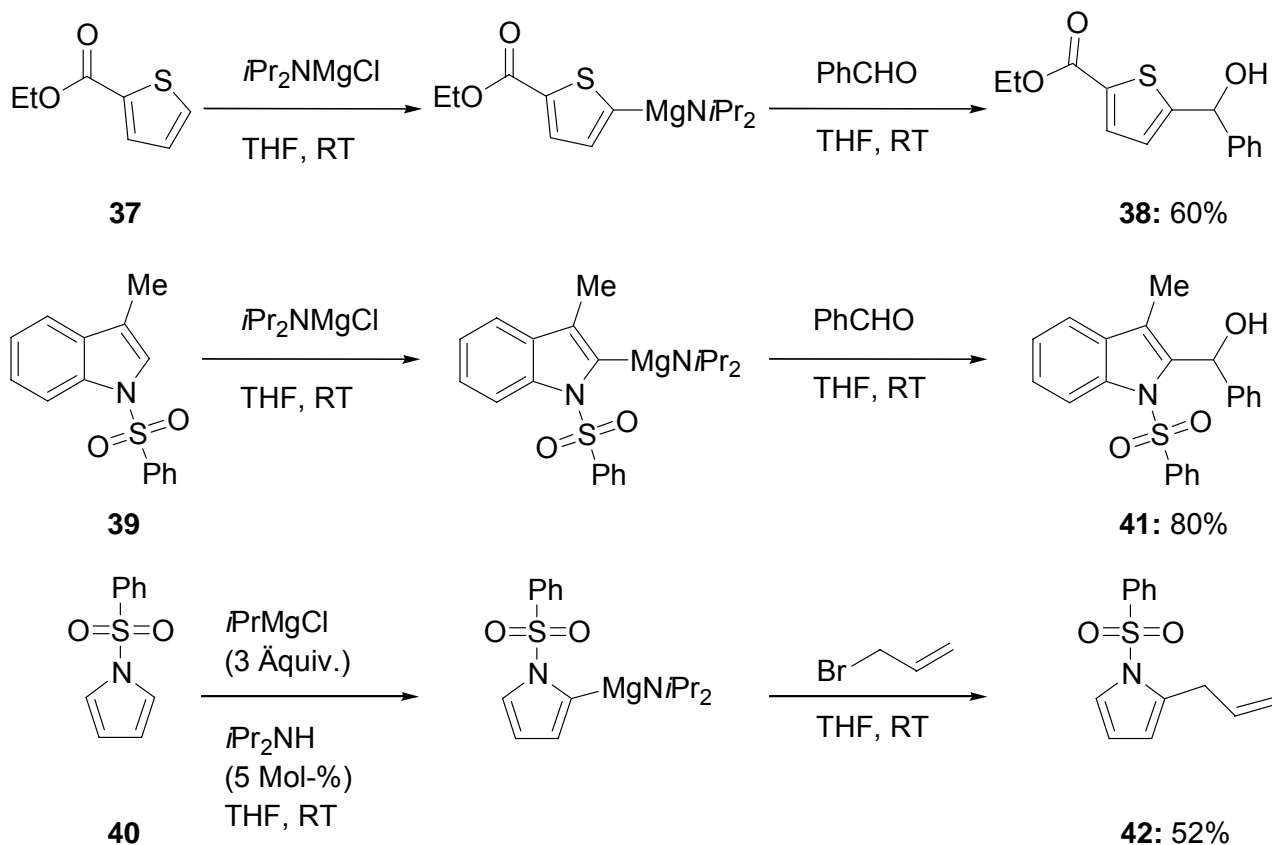
Die Metallierung mit Alkylmagnesiumhalogeniden setzt eine grössere kinetische Acidität der C-H-Bindung als die der konjugierten Säure des *Grignard*-Reagenzes voraus. Stark koordinierende Lösemittel wie z.B. HMPT können jedoch die Reaktion unterstützen.

Im Gegensatz zu ihren Lithiumanaloga sind *Hauser*-Basen⁵⁰ (R_2NMgBr) selbst bei refluxierenden Bedingungen in THF stabil. So konnte *Eaton* 1989 zeigen, daß mit Magnesium Bis-(2,2,6,6-tetramethylpiperidinamid), $(\text{TMP})_2\text{Mg}$, selektive Metallierungen möglich sind (Schema 19).⁵¹



Schema 19: Selektive *ortho*-Magnesierung von Benzoess\u00e4uremethylester mit $(\text{TMP})_2\text{Mg}$.

Elektronendefizienz und Metall-dirigierende Gruppen f\u00f6rdern Metallierungen durch Magnesiumamide. So konnte das Thiophen **37** selektiv mit $i\text{Pr}_2\text{NMgCl}$, dargestellt aus $n\text{BuMgCl}$ und $i\text{Pr}_2\text{NH}$, in 5-Position magnesiert und mit Benzaldehyd zum entsprechenden Alkohol **38** in 60% Ausbeute umgesetzt werden (Schema 20).⁵²



Schema 20: Selektive Magnesierungen von Heterocyclen durch Magnesiumamide.

Durch Anwesenheit einer Sulfonylgruppe kommt es im Indol **39** und Pyrrol **40** zu einer Komplex-induzierten N\u00e4herung des Magnesiumamides an das Wasserstoffatom in α -Stellung zum Stickstoff und damit zu einer regioselektiven Magnesierung. Die so erhaltenen *Grignard*-

Reagenzien konnten zu dem polyfunktionellen Indol **41** und dem allylierten Pyrrol **42** umgesetzt werden (Schema 20).⁵²

1.2 Funktionalisierte Organoborderivate in der organischen Synthese

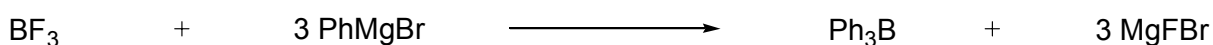
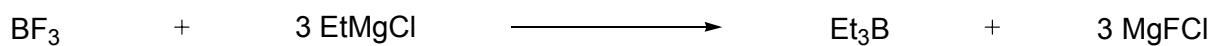
1.2.1 Einleitung

Organoborverbindungen haben recht kovalente Kohlenstoff-Bor-Bindungen, welche kompatibel mit den meisten funktionellen Gruppen sind.⁵³ Demzufolge können zahlreiche polyfunktionalierte Borderivate durch diverse synthetische Methoden (Hydroborierung, Transmetallierung, Kreuzkupplung, Metathese) dargestellt werden. Der Nutzen der so erhaltenen Organoborreagenzien wird durch ihre Anwendung bei Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplungen, besonders bei Gebrauch von Palladiumkomplexen (*Suzuki-Miyaura* Kreuzkupplung), evident.⁵⁴

1.2.2 Synthese und Reaktion funktionalisierter Bororganyle

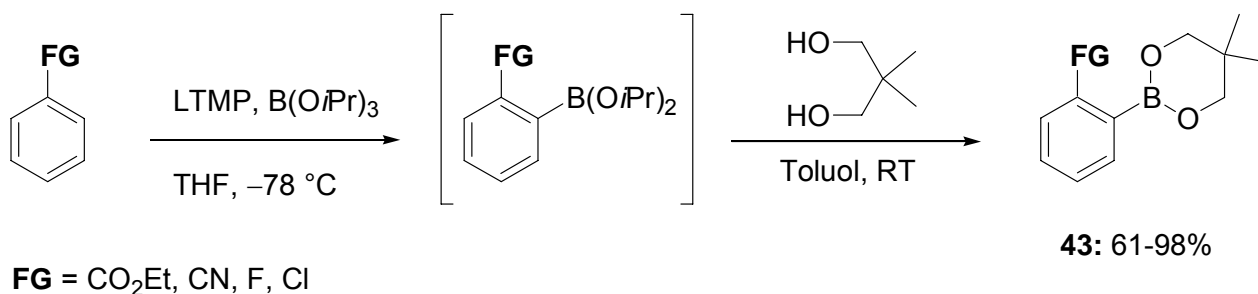
1.2.2.1 Darstellung über polare Organometallverbindungen

Funktionalisierte Bororganyle können über direkte Metallierung, gefolgt von einer Transmetallierung durch ein Borreagenz, dargestellt werden. *Krause* synthetisierte die ersten organischen Borverbindungen durch Umsetzung von Organometallreagenzien, hier vor allem Magnesium- und Zinkverbindungen, mit BCl_3 oder BF_3 (Schema 21).⁵⁵



Schema 21: Darstellung von einem Alkylboran und einem Arylboran nach Krause.

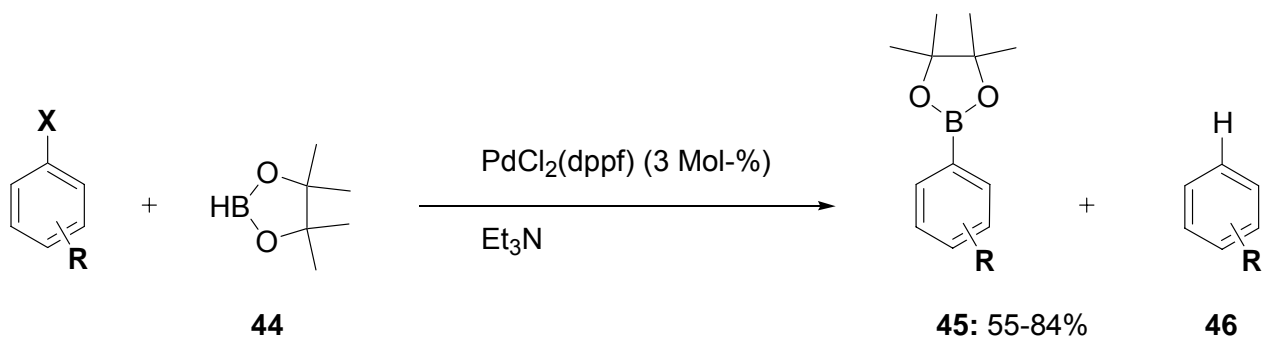
Kürzlich demonstrierten *Vedsø* und *Begtrup*, dass die *ortho*-Lithierung durch Lithium 2,2,6,6-Tetramethylpiperidid (LTMP) und nachfolgende *in situ* Borylierung mit Triisopropylborat eine effiziente Methode zur Synthese von *ortho*-substituierten Arylboronsäureestern von Typ **43** darstellt (Schema 22).⁵⁶ Die milden Reaktionsbedingungen erlauben die Gegenwart von Funktionalitäten wie Ester-, Cyano- oder Halogensubstituenten, welche üblicherweise nicht kompatibel mit den Reaktionsbedingungen einer herkömmlichen Metallierung von Arenen sind.



Schema 22: *ortho*-Lithierung und Borylierung von funktionalisierten Aromaten.

1.2.2.2 Darstellung ausgehend von Arylhalogeniden und -sulfonaten durch Kreuzkupplung

Eine direkte Synthese von substituierten Arylboronsäureestern wurde kürzlich von *Masuda* berichtet.⁵⁷ Hierbei ermöglicht die Kreuzkupplung zwischen Pinakolboran **44** und Arylhalogeniden oder -triflaten in Gegenwart von katalytischen Mengen an PdCl₂(dppf) und Triethylamin als Base die Darstellung von Arylboronaten mit einer Vielzahl von funktionellen Gruppen wie Carbonyl, Cyano und Nitro von Typ **45** in guten Ausbeuten (Schema 23).

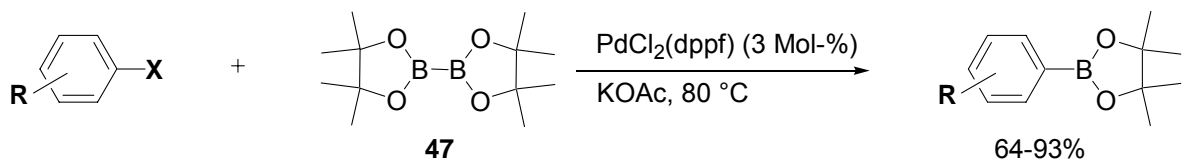


$\text{R} = 4\text{-Cl}, 4\text{-CN}, 4\text{-NMe}_2, 4\text{-NHAc}, 4\text{-CH}_2\text{CN}, 4\text{-COMe}, 4\text{-CO}_2\text{Me}, 3\text{-COMe}; \text{X} = \text{Br}, \text{I}, \text{OTf}$

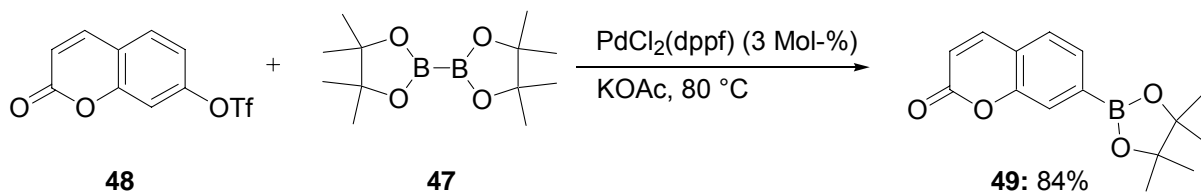
Schema 23: Darstellung von Arylboronsäureestern über Palladium-katalysierte Borylierung.

Die Produktverteilung **45** versus **46** (reduziertes Produkt) ist stark abhängig von der Wahl der eingesetzten Base. Bei Verwendung Triethylamins wurde eine selektive Bildung des Boronates **45** und nur vernachlässigbare Mengen vom reduzierten Produkt **46** beobachtet (Schema 23).

Die Kreuzkupplung zwischen Bis(pinakol)diboran **47** und Arylhalogeniden oder -triflaten in Gegenwart katalytischer Mengen an $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ und Kaliumacetat ist eine effiziente und direkte Methode zur Darstellung von funktionalisierten Arylboranen, welche zuerst von Miyaura berichtet wurde.⁵⁸ Diese Methodik ist kompatibel mit hochsensitiven Funktionalitäten wie Estern, Aldehyden, Ketonen, Nitrilen, Nitrogruppen und Halogeniden (Schema 24).



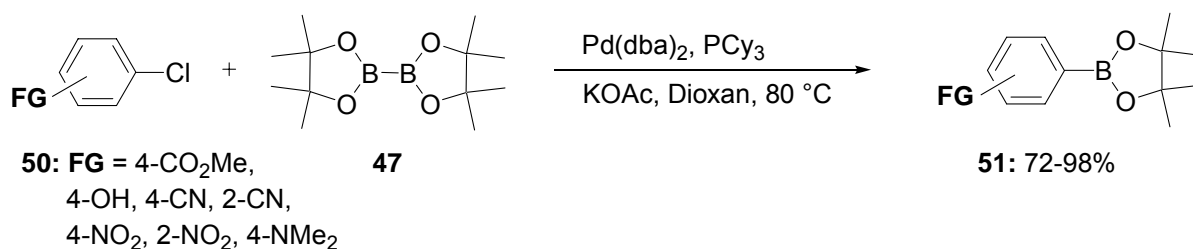
$\text{R} = 4\text{-COMe}, 4\text{-CO}_2\text{Me}, 4\text{-CHO}, 4\text{-CN}, 4\text{-SMe}, 4\text{-Br}, 4\text{-I}, 4\text{-NO}_2, 2\text{-NO}_2, 2\text{-OMe}$
 $\text{X} = \text{Br}, \text{I}, \text{OTf}$



Schema 24: Synthese von Arylboronaten durch Palladium-katalysierte Borylierung mit Bis(pinakol)diboran 47.

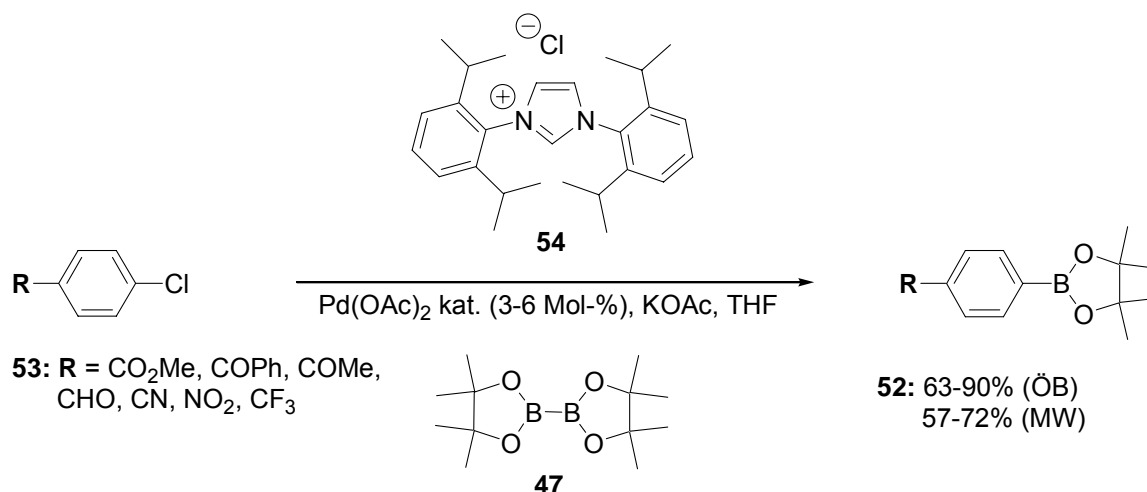
So gab die Umsetzung zwischen dem Heteroaryltriflat von 7-Hydroxycumarin **48** und dem Diboran **47** nach dem *Miyaura*-Protokoll Zugang zum korrespondierenden Boronsäureester **49** in 84% Ausbeute (Schema 24).

In einer nachfolgenden Arbeit gelang es, durch Einsatz sterisch gehinderter Liganden auch Chlorarene umzusetzen.⁵⁹ Hierbei konnten Chlorbenzole mit sensitiven funktionellen Gruppen vom Typ **50** in Gegenwart von Pd(dba)₂, Tricyclohexylphosphin (PCy₃) als Ligand und Kaliumacetat als Base mit Diboran **47** bei 80 °C zu den korrespondierenden Boronsäureestern **51** in guten Ausbeuten umgesetzt werden (Schema 25).⁵⁹



Schema 25: Kreuzkupplung zwischen Chlorarenen **50 und Bis(pinakol)diboran **47**.**

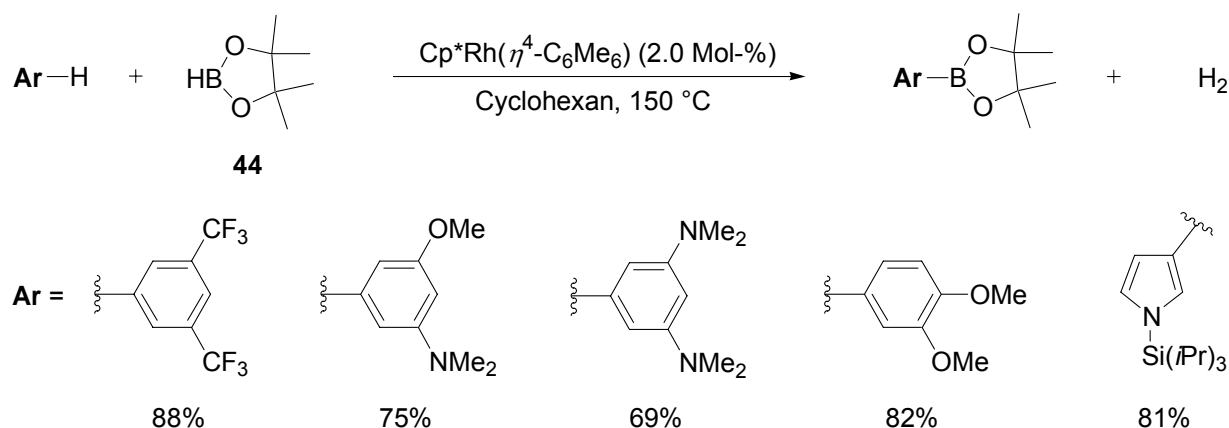
Fürstner zeigte, dass die Synthese von elektronenarmen Arylboronaten **52** durch Kreuzkupplung der entsprechenden *para*-substituierten Chlorarene **53** mit Bis(pinakol)diboran **47** in Gegenwart eines *in situ* aus Pd(OAc)₂ und dem Imidazoliumchlorid **54** gebildeten Katalysatorsystems möglich ist (Schema 26).⁶⁰ Bemerkenswert scheint, dass es bei dieser Borylierung durch Mikrowellen-Heizen zu einer signifikanten Umsatz-Akzeleration kommt. Dies reduziert die Reaktionszeiten von mehreren Stunden auf 10–20 min, ohne die Ausbeuten signifikant zu beeinflussen.



Schema 26: Palladium-katalysierte Kreuzkupplung mit Carbenligand **54.**

1.2.2.3 Darstellung durch katalytische aromatische C-H-Borylierung

Die direkte Borylierung von aliphatischen und aromatischen Hydrokohlenstoffen stellt, aufgrund ihrer breiten Verfügbarkeit und geringen Kosten, eine effiziente und bequeme Route zu Alkyl- und Arylboronsäureestern dar.⁶¹ *Hartwig* berichtete von der mit $\text{Cp}^*\text{Re}(\text{CO})_3$ ⁶² oder $\text{Cp}^*\text{Rh}(\eta^4\text{-C}_6\text{Me}_6)$ ⁶³ katalysierten C-H-Kreuzkupplung von Benzol mit Bis(pinakol)diboran **47** unter Photoirradiation oder Temperaturen über 150 °C. Eine ähnliche Reaktion mit Pinakolboran **44** in Gegenwart von $(\eta^5\text{-C}_6\text{H}_7)\text{Ir}(\text{COD})\text{-dppe}(\text{-dmpe})$ ⁶⁴ oder $(\text{Cp}^*\text{RhCl})_2$ ⁶⁵ wurde von *Smith* entwickelt. Der synthetische Nutzen der katalytischen C-H-Borylierung rührt aus der breiten Funktionelle-Gruppen-Toleranz und der regioselektiven Aktivierung bei substituierten Arenen. Es wurde gezeigt,⁶⁶ dass Ir- und Rh-Prekatalysatoren eine nahezu statistische Verteilung an *meta*- und *para*-Isomeren bei der Borylierung von mono-substituierten Arenen generieren. Dies demonstriert, dass die Regioselektivität der C-H-Borylierung bei den meisten substituierten Arenen sterisch kontrolliert ist.



Schema 27: Direkte Borylierung von Aromaten mit Pinakolboran 44.

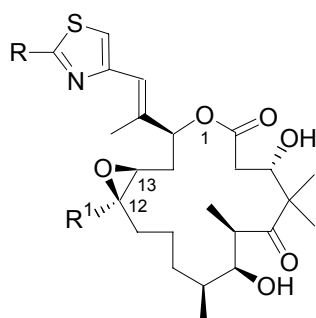
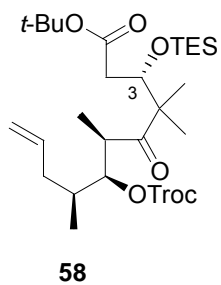
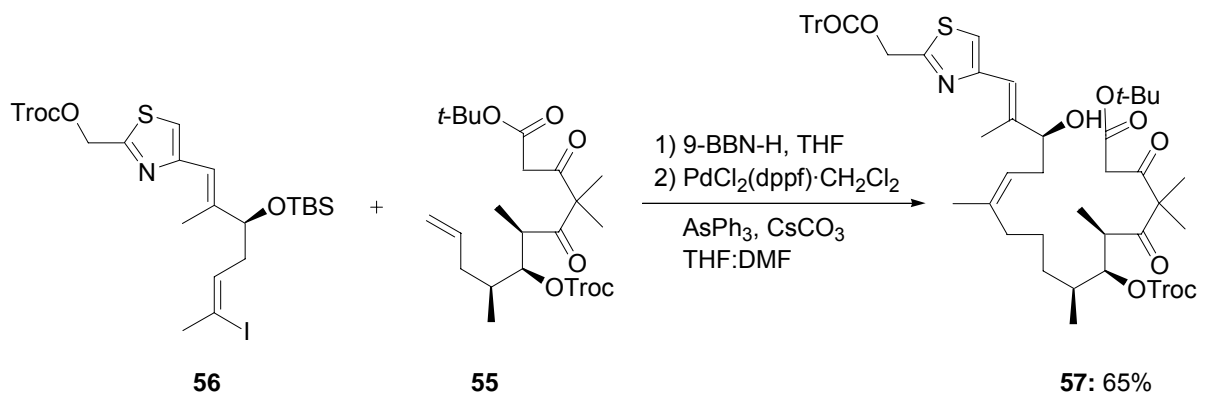
Die breite Anwendbarkeit der direkten aromatischen Borylierung mit Pinakolboran **44** und dem *Hartwig*-Katalysatorsystem $\text{Cp}^*\text{Rh}(\eta^4\text{-C}_6\text{Me}_6)$ wurde durch *Smith* demonstriert.^{66a} Hierbei lieferte die Borylierung von verschiedenen 1,3-disubstituierten aromatischen Verbindungen, von Elektronen-reichen (1,3-(NMe_2)₂ C_6H_4) zu Elektronen-defizienten Substituenten (1,3-(CF_3)₂ C_6H_4) in Cyclohexan bei 150 °C ausschließlich 5-borylierte Arene, wohingegen 1,2-disubstituierte Arene wie Veratrol selektiv in 4-Stellung boryliert wurden (Schema 27). Die selektive direkte Borylierung in 3-Position von *N*-Triisopropylsilylpyrrol zeigte, dass diese

Methodik einen Zugang zu wertvollen Heteroarylboronsäureestern für *Suzuki*-Kreuzkupplungsreaktionen bietet (Schema 27).

1.2.2.4 Darstellung durch Hydroborierung

Eine sehr effiziente Methode zur Darstellung organischer Borderivate ist die Hydroborierung von ungesättigten Kohlenwasserstoffen.⁶⁷ Die ersten Hydroborierungen wurden von *Brown* mit Diboran, dargestellt aus BF_3 und Natriumborhydrid, etabliert.⁶⁸ Die Hydroborierung gehört heutzutage zu den wichtigsten Transformationen beim Aufbau komplexer Moleküle, da sie höchst selektiv verläuft und eine Vielzahl funktioneller Gruppen toleriert werden. So konnte *Danishefsky* eine Hydroborierung mit 9-BBN-H am β -Ketoester **55** gefolgt von einer Palladium-katalysierten *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung zwischen dem resultierenden Bororganyl und dem Iodid **56** zum Kupplungsprodukt **57** bei der Synthese von Epothilon B erfolgreich durchführen (Schema 28).⁶⁹ Der Epothilonvorläufer **57** konnte nach saurer Aufarbeitung in 65% Ausbeute isoliert werden, wobei die Esterfunktionalität und die beiden Carbonylgruppen sich den Reaktionsbedingungen resistent erwiesen. Desoxyepothilon B konnte durch nachfolgende *Yamaguchi*-Makrocyclisierung⁷⁰ und Entschützungen im 50-mg-Maßstab isoliert werden. Kürzlich haben *Danishefsky*⁷¹ sowie andere Gruppen⁷² den C1-C11 olefinischen Kupplungspartner **58** mit einer geschützten OH-Gruppe in 3-Stellung von Desoxyepothilon B, dem korrespondierenden 26-(1,3-Dioxanyl)derivat in der Synthese von Epothilon A, modifiziert (Schema 28).

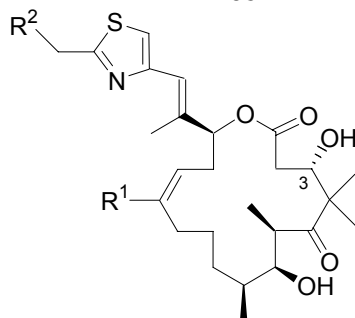
Epothilone erwecken seit der Erkenntnis, dass ihre potentielle Antitumor-Aktivität aus einer Paclitaxel-ähnlichen Wirkungsweise resultiert, starkes Interesse in der chemischen, biologischen und medizinischen Forschung.⁷³ Paclitaxel, ein potentes Mikrotubuli-stabilisierendes Präparat, welches bereits zur Behandlung von Brust- und Ovarkrebs zugelassen ist, wird zudem gegen andere Tumortypen evaluiert. Paclitaxel weist jedoch schlechte Wasserlöslichkeit und Suszeptibilität gegen Multidrug-Resistenz (*multidrug resistance*, MDR) auf, welches die Effektivität dieses Medikamentes dämpft. Das Faktum, dass Epothilone eine bessere Wasserlöslichkeit und Effizienz in Aktivität und Selektivität bei einer Anzahl von multidrug-resistenten Zelllinien⁷⁴ aufweisen, macht die Totalsynthese von artverwandten Epothilonen erforderlich.⁷⁵



Epothilon A, $\text{R} = \text{Me}$; $\text{R}^1 = \text{H}$

Epothilon B, $\text{R} = \text{Me}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$

Epothilon F, $\text{R} = \text{CH}_2\text{OH}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$

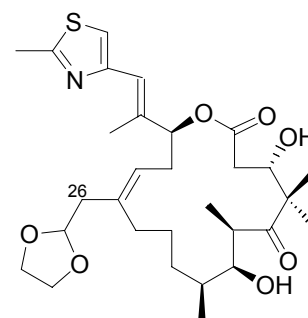


$\text{R}^1 = \text{CH}_3$; $\text{R}^2 = \text{OH}$

(**Desoxyepothilon F**)

$\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$

(**Desoxyepothilon B**)



26-(1,3-Dioxolanyl)-12,13-desoxyepothilon B

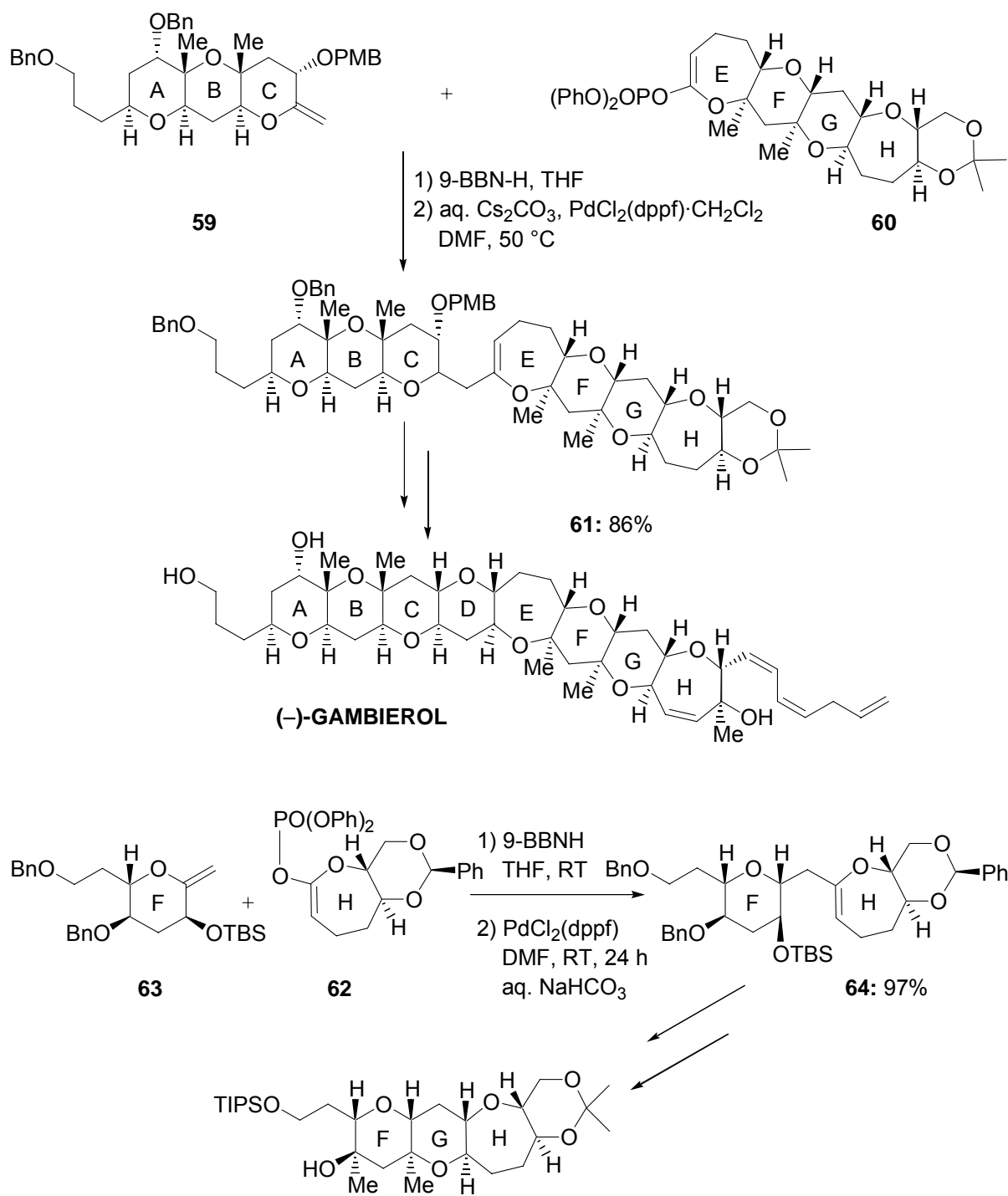
Schema 28: Synthese von Epothilon B durch Hydroborierung und Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung.

1.2.2.5 Reaktionen von funktionalisierten Boronsäuren und deren Estern

Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungsreaktion

Im Jahre 1979 wurde erkannt, dass die Kreuzkupplungsreaktion von Organoborverbindungen, bei welcher der Schlüsselschritt die Transmetallierung an Palladium(II)-halogeniden ist, in

Gegenwart einer wässrigen Base glatt verläuft.^{54, 76} Das Protokoll erwies sich als eine generelle Reaktion für eine breite Vielfalt an selektiven C-C- bzw. C-Heteroatom-Bindungsknüpfungen und wird im Allgemeinen als *Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung* bezeichnet.



Schema 29: Synthese von (-)-Gambierol.

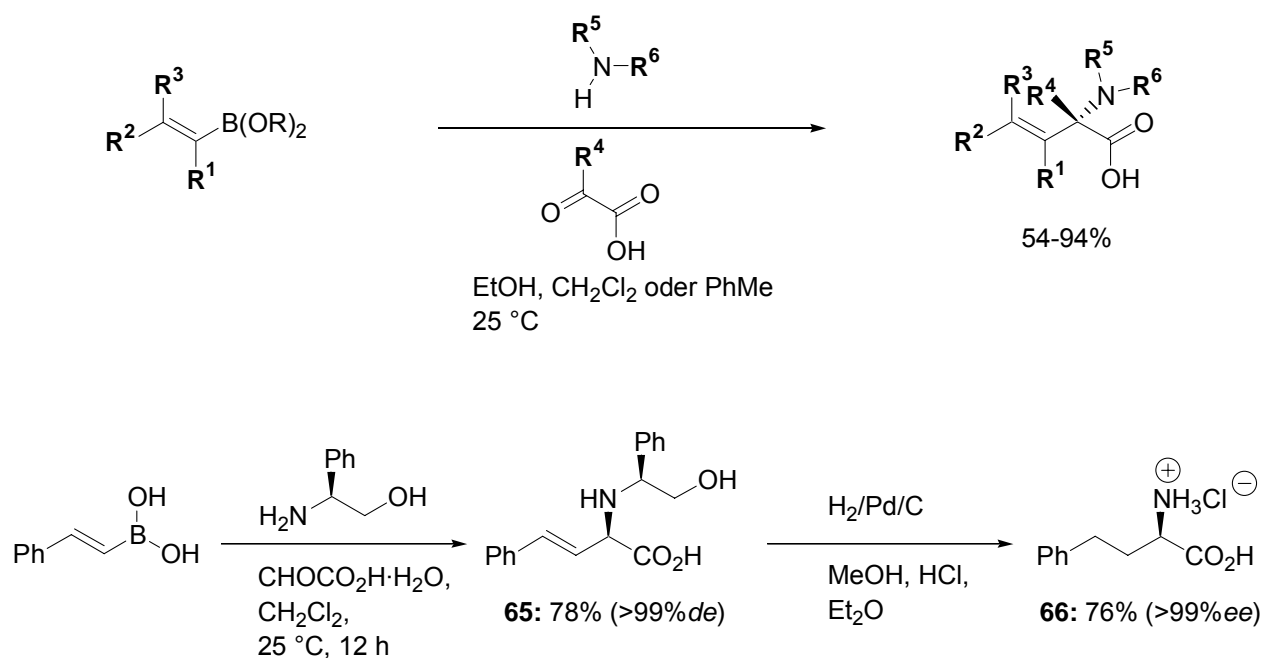
Die *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplungsreaktion ist ein wichtiges Protokoll zur Darstellung komplexer Moleküle und findet daher regen Nutzen in der Naturstoffsynthese. So entwickelte u.a. *Sasaki* eine effiziente Methodik, basierend auf einer Palladium-katalysierten B-Alkyl-*Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplungsreaktion von Alkylboranen mit cyclischen Ketenacetaltriflaten oder -phosphaten, für die Synthese von polycyclischen Ethergerüsten, welche häufig in marinen Naturstoffen wie Ciguatoxin, Brevetoxin etc. zu finden sind.⁷⁷ *Sasaki* publizierte die erste Totalsynthese von (-)-Gambierol,⁷⁸ ein aus dem marinen Geißeltierchen *Gambierdiscus Toxicus* isoliertes Polyethertoxin (Schema 29).

(-)-Gambierol löst diverse neurologische Symptome beim Menschen aus, u.a. Produktion von Membrandepolarisation, Verstärkung des Effekts von Veratridin am Membranpotential, Schwächung der von Ciguatoxin induzierten Depolarisation und Vermehrung des cytosolischen Calciums in Neuroblastoma-Zellen.⁷⁹ Ein Schlüsselschritt in der Totalsynthese stellt die B-Alkyl-*Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung der ABC- und EFGH-Ringfragmente **59** und **60** zum endocyclischen Enoether **61** dar, welcher in 86% Ausbeute isoliert werden konnte und durch eine Serie weiterer Transformationen in (-)-Gambierol überführt wurde (Schema 29). Derselbe Arbeitskreis veröffentlichte⁸⁰ die Synthese des FGH-Ringsystems von (-)-Gambierol, in dem eine PdCl₂(dppf)-katalysierte Raumtemperatur-B-Alkyl-*Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung zwischen dem aus dem Enolphosphat erhaltenen Lacton **62** und dem 2-Methylentetrahydropyran **63** als Hauptschritt auftritt. Das hierbei erhaltene Kupplungsprodukt **64** konnte in 97% Ausbeute isoliert und durch weitere Umwandlungen in das geschlossene FGH-Ringsystem überführt werden (Schema 29).

Petasis-Reaktion

Eine weitere generelle Reaktion von Boronsäureestern ist die *Petasis*-Reaktion.⁸¹ In einer Drei-Komponenten-Variante der *Mannich*-Reaktion⁸² können aus Alkenyl-Boronsäureestern oder -säuren, primären oder sekundären aliphatischen oder aromatischen Aminen und α -Ketocarbonsäuren β,γ -ungesättigte α -Aminocarbonsäuren aufgebaut werden (Schema 30). Bemerkenswert an der *Petasis*-Reaktion erscheint, dass sie dreifach konvergent ist und Produkte mit mehreren funktionalen Stellen zur Einführung weiterer molekularer Diversität ergibt. Bei Verwendung leicht entschützbarer Amine, z.B. Bis(4-methoxyphenyl)methylamin können so bequem freie Aminosäuren dargestellt werden. Der Einsatz von (*S*)-2-Phenylglycinol ergab die Alkenylaminosäure **65** als einziges Diastereomer (> 99% *de*). Nach-

folgende Hydrierung von **65** lieferte *R*-Homophenylalaninhydrochlorid (**66**) in > 99% *ee* (Schema 30).



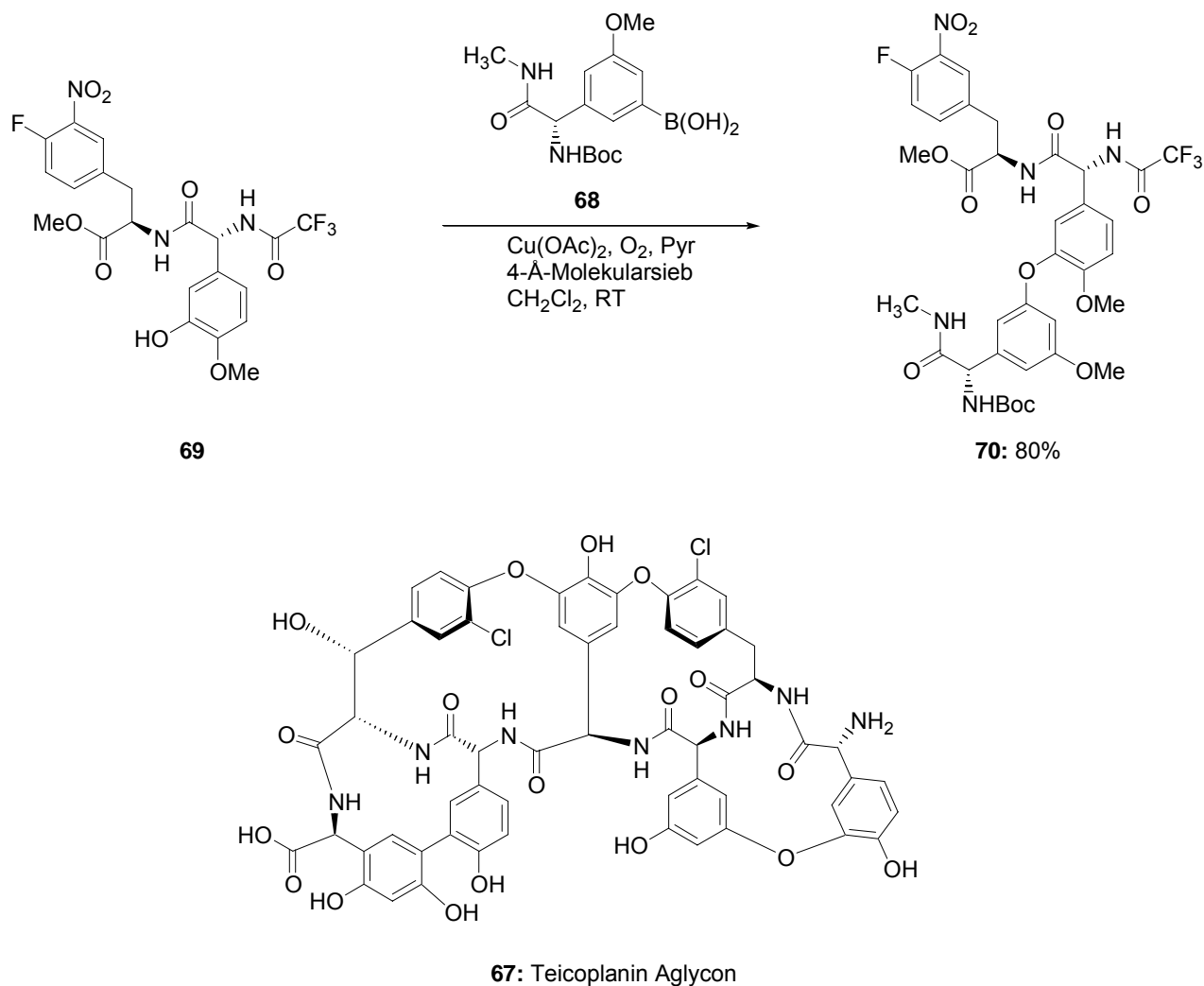
Schema 30: Synthese von β,γ -ungesättigten α -Aminocarbonsäuren durch *Petasis*-Reaktion.

Cu(II)-vermittelte C-Heteroatom-Bindungsknüpfung von funktionalisierten Arylboronsäuren

Kupfer-vermittelte Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungsknüpfungen sind ebenfalls wichtige Reaktionen von funktionalisierten Arylboronsäuren. Eine Cu(II)-vermittelte *N*-Arylierung von Aminen und Azolen mit Arylboronsäuren wurde kürzlich von *Ley* publiziert.⁸³ *Evans* hat eine Totalsynthese von Teicoplanin Aglycon⁸⁴ **67** basierend auf der Cu(II)-vermittelten Kupplungsreaktion zwischen der Arylboronsäure **68** und dem Phenol **69** ausgearbeitet (Schema 31).⁸⁵ Teicoplanin Aglycon **67** wurde 1978 aus *Actinoplanes Teichomyceticus* isoliert und ist Mitglied der grossen Familie der Glycopeptid-Antibiotika, zu welcher auch Vancomycin (Schema 18) gehört.⁸⁶ Teicoplanin **67** und Vancomycin sind die beiden einzigen Vertreter dieser Familie, welche klinisch zur Behandlung von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Infektionen verabreicht werden und gehören somit zu den *Antibiotika der letzten Chance* gegen dieses Pathogen.⁸⁷

Ein Schlüsselschritt der Totalsynthese von Teicoplanin **67** stellte eine Cu(OAc)₂-vermittelte *O*-Arylierung dar, welche den gewünschten Ether **70** in 80% Ausbeute ergab ohne Detektion

einer Epimerisation an einem der drei Stereozentren (Schema 31). Eine elegante Sequenz von Transformationen führte vom Diarylether **70** zur erfolgreichen Vollendung der Synthese von Teicoplanin **67**.

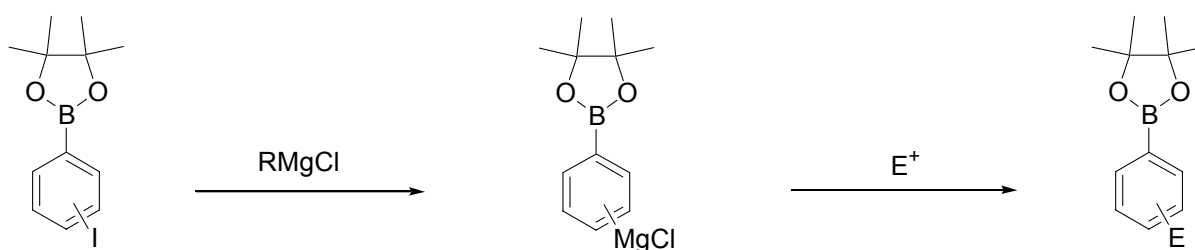


Schema 31: Kupfer-promovierte *O*-Arylierung eines Phenols bei der Darstellung von Teicoplanin Aglycon **67.**

2 AUFGABENSTELLUNG

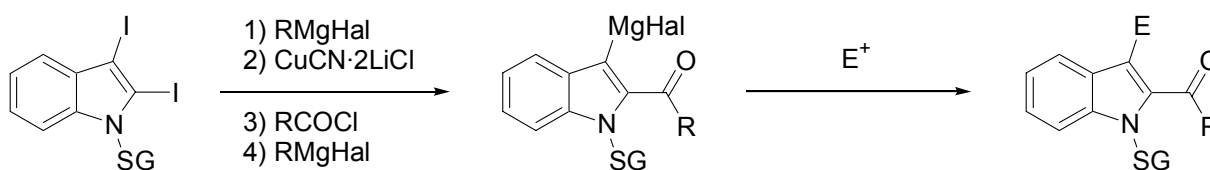
Vor dem Hintergrund der Relevanz funktionalisierter metallorganischer Reagenzien in der Synthese sollte in dieser Arbeit eine Ausweitung des Konzeptes des Halogen-Magnesium-Austausches sowie direkter Magnesierungen erforscht werden.

Ziel dieser Arbeit war es, magnesiierte aromatische und heteroaromatische Boronsäureester durch einen Iod-Magnesium-Austausch darzustellen und diese mit verschiedenen Elektrophilen umzusetzen (Schema 32).



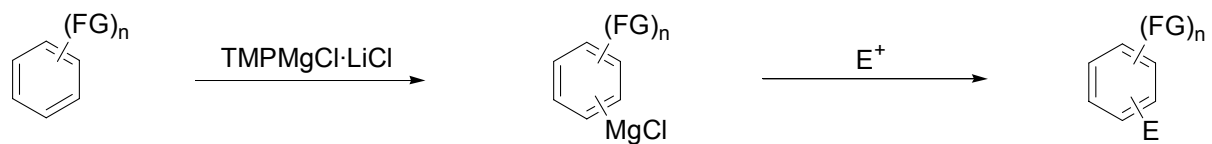
Schema 32: Darstellung magnesierter Boronsäureester und deren Umsetzung mit Elektrophilen.

Nach erfolgreichem Abschluss dieses Themas wurde eine aus dieser Arbeit gewonnene Erkenntnis als nachfolgendes Ziel angestrebt: Die selektive Darstellung und Umsetzung magnesierter Acyl-substituierter Indolderivate (Schema 33).



Schema 33: Darstellung magnesierter Acyl-substituierter Indolderivate und deren Umsetzung mit Elektrophilen.

Nach glücklicher Vollendung dieser zwei Projekte stellte sich die Frage, ob es möglich ist, ein Benzolderivat mit $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ direkt zu magnesieren und nachfolgend mit Elektrophilen abzufangen (Schema 34).



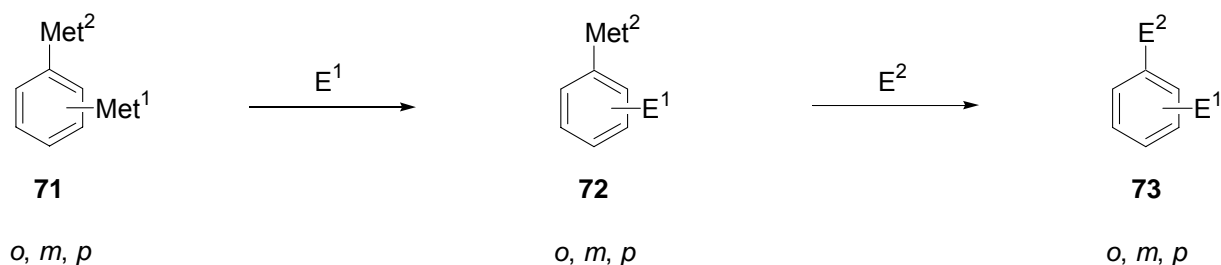
Schema 34: Direkte Magnesierung eines Benzolderivates mit $TMPMgCl \cdot LiCl$ und nachfolgende Umsetzung mit einem Elektrophil.

THEORETISCHER TEIL

3 SELEKTIVE DARSTELLUNG UND UMSETZUNG GEMISCHT BIMETALLISCHER AROMATISCHER UND HETEROCYCLISCHER REAGENZIEN⁸⁸

3.1 Einleitung

Die selektive Funktionalisierung von Aryl- und Heteroarylverbindungen ist eine wichtige präparative Aufgabe. Die resultierenden polyfunktionellen (Hetero-)Arylderivate sind oft essenzielle Bausteine von Pharmazeutika, Agrochemikalien und neuen organischen Materialien.⁸⁹ Ein Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung heterobimetallischer⁹⁰ aromatischer Derivate vom Typ **71**, die zwei Metallsubstituenten von deutlich unterschiedlicher Reaktivität tragen (Schema 35). Ihre sequenzielle Umsetzung mit zwei Elektrophilen E^1 und E^2 würde Produkte von Typ **72** und **73** liefern (Schema 35).

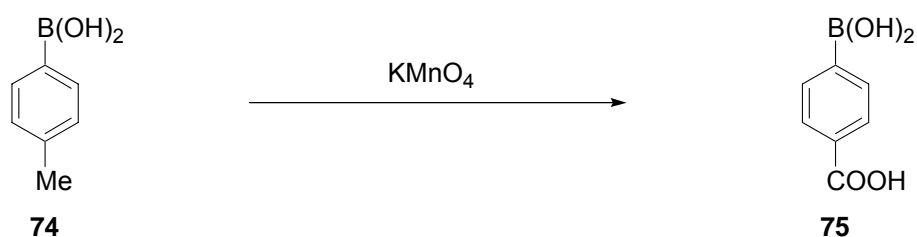


Schema 35: Reaktivität von heterobimetallischen Arylderivaten.

Das zu entwickelnde Konzept sollte dabei in Kohärenz zu den bereits erwähnten Arbeiten auf dem Gebiet des I/Mg-Austausches basieren. Demzufolge galt es, neben Met^1 , gleich Magnesium, ein zweites Metall (Met^2) zu finden, in dessen Gegenwart ein I/Mg-Austausch durchzuführen wäre und welches reaktiv genug ist, selber eine Fülle von Transformationen einzugehen. Das bestvorstellbare Metall hierbei ist sicher Bor, da es eine Reihe von sehr nützlichen Reaktionen eingehen kann. Doch sind Borsubstituenten als *Lewis*-Säuren Elektronenmangelzentren und somit höchst reaktiv, vor allem gegenüber Nucleophilen, wie es Magnesiumreagenzien darstellen. Der I/Mg-Austausch muss also schneller erfolgen als der nucleophile

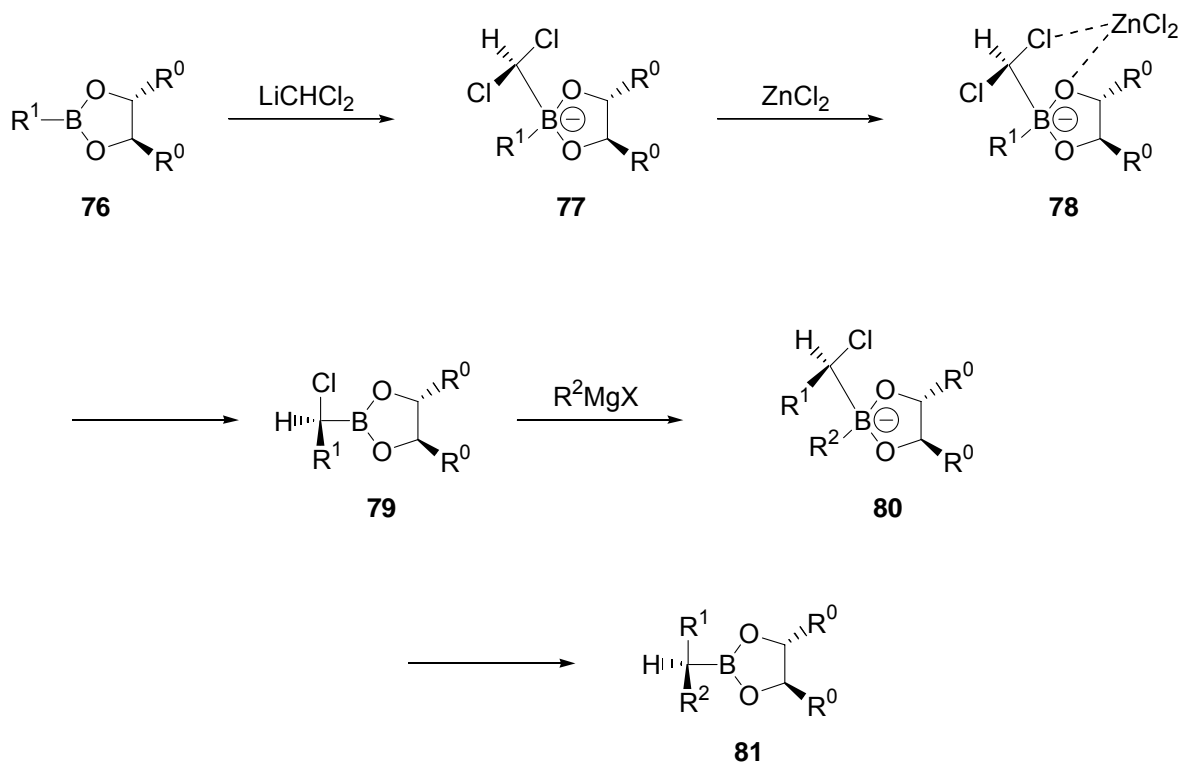
Angriff am Borkern. Das Ziel, einen I/Mg-Austausch an einem Aromaten in Gegenwart einer Borfunktionalität durchzuführen, erwies sich nicht nur wegen des synthetischen Nutzens als Herausforderung, sondern auch unter dem Gesichtspunkt, dass Bor üblicherweise in ein Substrat eingeführt wird, um im nächsten Schritt eine Transformation zu ermöglichen und somit sofort wieder eliminiert wird. Daher gibt es nur wenige Reaktionen zur Funktionalisierung von Organoboranen, welche die wertvolle Kohlenstoff-Bor-Bindung erhalten.

Das älteste Beispiel diesbezüglich ist die Oxidation der Methylgruppe von 4-Toluolboronsäure (**74**) mit Kaliumpermanganat zur korrespondierenden Disäure **75** (Schema 36).⁹¹



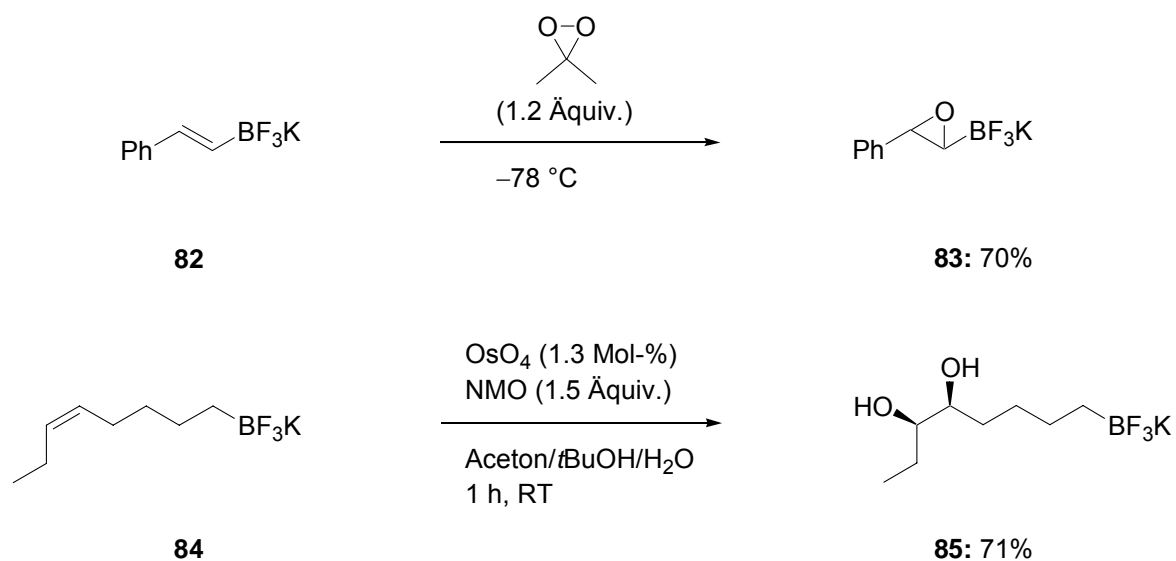
Schema 36: Oxidation von 4-Toluolboronsäure (74**) mit KMnO_4 unter Erhalt der Borfunktionalität.**

Des Weiteren zeigte *Matteson*, dass α -Halogenboronsäureester nützliche Reagenzien in der asymmetrischen Synthese darstellen.⁹² Die allgemeine Sequenz involviert die Reaktion eines asymmetrischen Boronsäureesters **76** mit Dichlormethylithium zum Dichlormethylboratkomplex **77**, welcher in Gegenwart von Zinkchlorid über den Übergangszustand **78**⁹³ zum α -Chlorboronsäureester **79** in hoher diastereomeren Reinheit, oft > 100:1 dr (Diastereomerenverhältnis),^{92a-j} umlagert (Schema 37). Die nucleophile Substitution des verbleibenden α -Chloratoms verläuft glatt mit einer Reihe von Nucleophilen, einschließlich RMgX , RO^- , RS^- , R_2N^- und Aziden. Das intermediäre Borat **80** ist analog zu dem im Übergangszustand **77** und die Inversion der Konfiguration, die bei der Umsetzung von Borat **77** zum α -Chlorboronsäureester **79** auftritt, trat auch bei der Transformation von Borester **79** zum disubstituierten Bororganyl **81** in Erscheinung. Wahrscheinlich verläuft die Transformation vom Borester **79** zum disubstituierten Boronsäureester **81** über einen Übergangszustand ähnlich dem des Intermediates **78** mit Magnesium an Stelle von Zink (Schema 37). Als Resultat dieser sequenziellen doppelten Stereodifferenzierung wurde das Boronsäureesterprodukt **81** bei einer Reihe von sorgfältig dokumentierten Beispielen in 99.9% diastereomerer Reinheit isoliert.^{92a-j, 94}



Schema 37: Dichlormethylhomologierung und nucleophile Substitution an einem chiralen Boronsäureester nach *Matteson*.

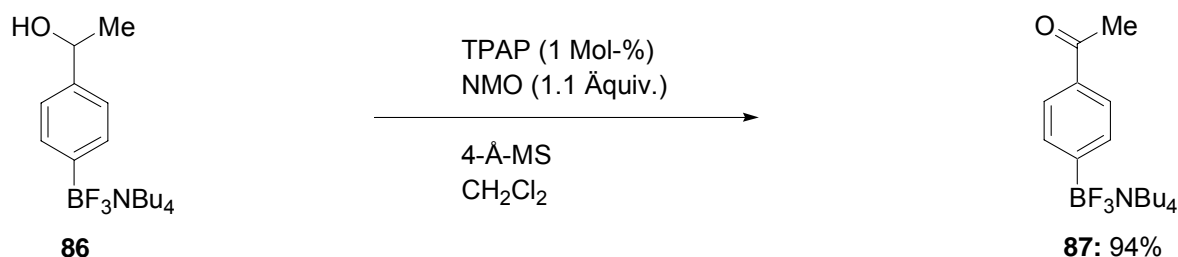
Kürzlich berichtete *Molander* von Oxidationen in Gegenwart einer Organotrifluorboratgruppe.^{95, 96} So reagierte *trans*-Styryltrifluorborat **82** bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit 1.2 Äquivalenten Dimethyldioxiran zum Epoxytrifluorborat **83** in 70% Ausbeute (Schema 38).^{95a}



Schema 38: Epoxidierung und *cis*-Dihydroxylierung von Organotrifluorboraten.

Dihydroxylierungen von Kaliumtrifluorboraten sind ebenfalls möglich. Demzufolge konnte *cis*-Octenyltrifluorborat **84** mit Osmiumtetroxid und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO, *Upjohn*-Prozess)⁹⁷ in dem Lösemittelgemisch Aceton/*t*BuOH/H₂O (18:1:1) zum Diol **85** in 71% Ausbeute umgesetzt werden (Schema 38).^{95b}

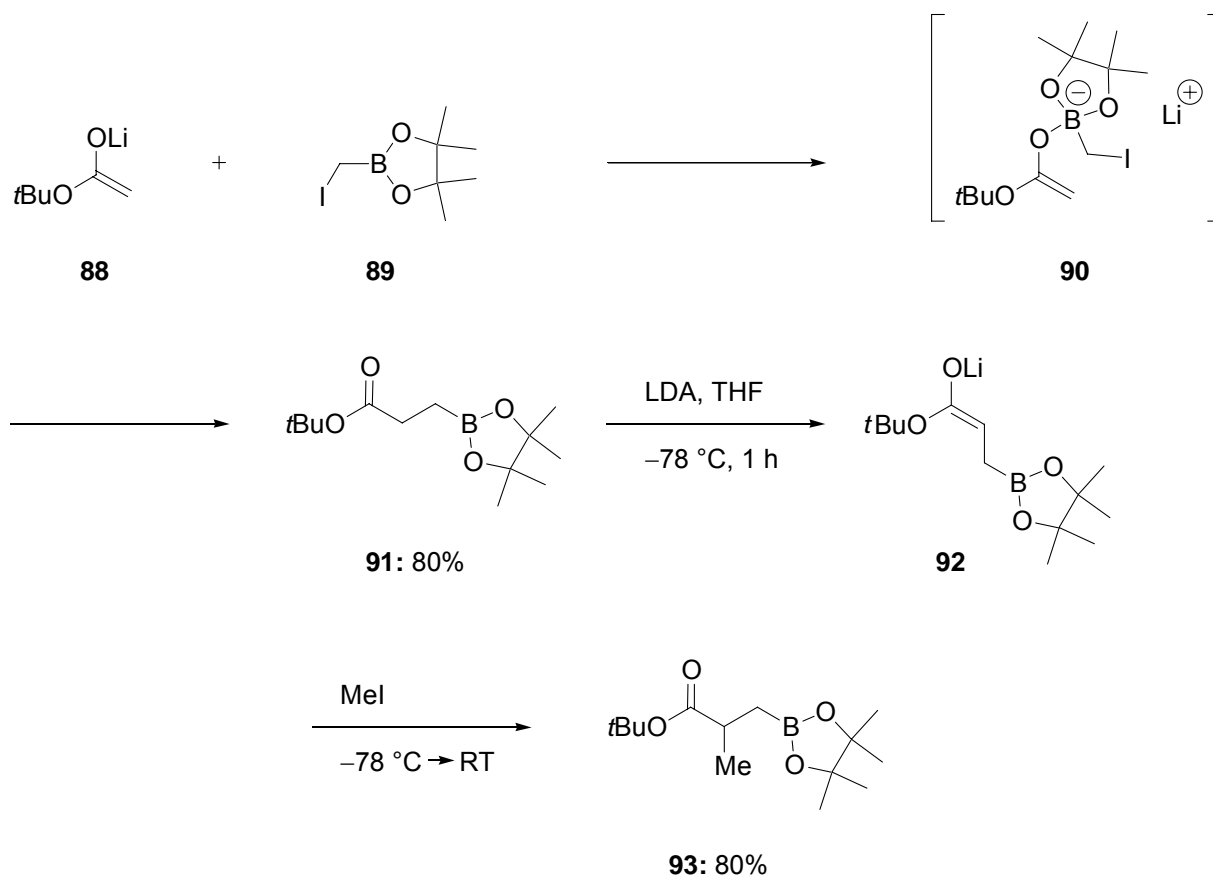
Auch die Oxidation von primären und sekundären Alkoholgruppen in TBA-Organotrifluorboraten ist möglich (Schema 39).⁹⁸



Schema 39: Oxidation von einem sekundären Hydroxy-TBA-Organotrifluorborat **86 mit TPAP und NMO.**

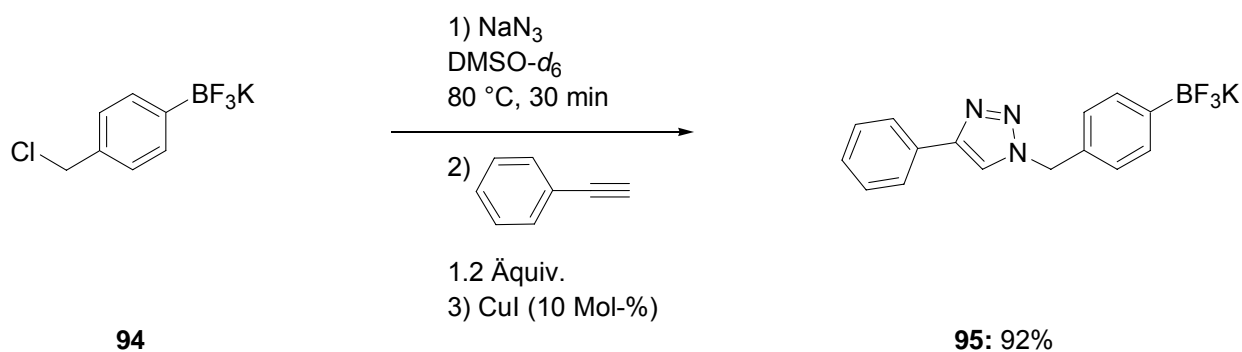
So konnte der sekundäre Organoboratakohol **86** mit TPAP und NMO zum Ketoborat **87** in 94% Ausbeute oxidiert werden (Schema 39).

Mears und *Whiting* berichteten von der Darstellung von γ -Carbonylalkylboronsäureestern und deren Funktionalisierung.⁹⁹ Schema 40 zeigt die Umsetzung von Lithiumenolat **88** mit Iodmethylboronat¹⁰⁰ **89** zum Boron-At-Komplex **90**, dessen Umlagerung den γ -Carbonylboronsäureester **91** in 80% Ausbeute ergab. Die Existenz des intermediären Boronates **90** wurde durch ein ¹¹B-NMR-Experiment evident. Im Startmaterial **89** betrug die ¹¹B-NMR-Verschiebung (CDCl₃, 25.5 MHz, RT) +29 δ /ppm, wohingegen während der Reaktion ein ¹¹B-NMR-Signal (CDCl₃, 25.5 MHz, RT) bei +5 δ /ppm auftrat, welches nach *Nöth*¹⁰¹ ein typischer Wert für ein tetraedrisches mono-Alkyl-tri-Sauerstoff-substituiertes Boronat **90** ist. Bei dem γ -Carbonylboronsäurederivat **91** wurde eine ¹¹B-NMR-Verschiebung (CDCl₃, 25.5 MHz, RT) von +33 δ /ppm gemessen. An dem so erhaltenen Boronsäureester **91** gelang eine direkte Enolisierung mit LDA in THF bei -78 °C zum Lithiumenolat **92**, welches mit MeI zum β -methylierten Boronsäureester **93** in 80% Ausbeute alkyliert werden konnte (Schema 40).



Schema 40: Darstellung und Funktionalisierung von γ -Carbonylalkylboronsäureestern.

Eine weitere nennenswerte Funktionalisierung von Organoborderivaten gelang *Molander* durch 1,3-dipolare *Huisgen*-Cycloaddition¹⁰² von Azidomethyltrifluorboraten an Acetylene.¹⁰³

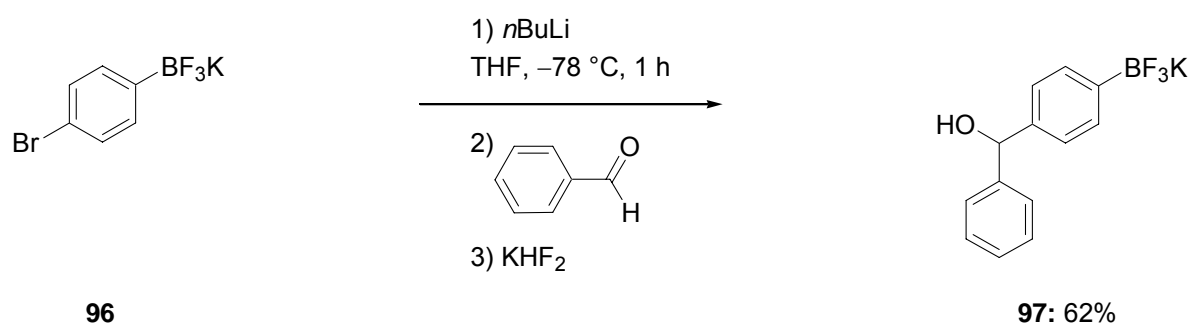


Schema 41: 1,3-Dipolare *Huisgen*-Cycloaddition von einem Aryltrifluorborat.

Durch nucleophile Substitution wurde aus dem Chlormethylborat **94** mit Natriumazid in DMSO bei 80 °C das isolierbare korrespondierende Azidoborat gebildet, welches, wie in

Schema 41 dargestellt, direkt in einer Eintopf-Sequenz mit Ethynylbenzol durch Cu(I)-vermittelte 1,3-dipolare *Huisgen*-Cycloaddition zum Triazolborat **95** in 92% Ausbeute umgesetzt werden konnte.

Jedoch gelang es bislang noch niemandem, eine Metall-Halogen-Austauschreaktion in Gegenwart einer Borfunktionalität durchzuführen. Diese Doktorarbeit beschreibt den ersten erfolgreichen Metall-Austausch an Bororganyleen und diente u.a. *Molander* als Inspiration¹⁰⁴ zu einer analogen Reaktion mit Alkylolithiumreagenzien (Schema 42).¹⁰⁵



Schema 42: Lithium-Brom-Austausch von *para*-Bromphenyltrifluorborat **96**.

So wurde von *Molander* das hier vorgestellte bimetallische Konzept bei der Umsetzung von Bromphenyltrifluorborat **96** mit $n\text{BuLi}$ in THF bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und anschliessender Umsetzung mit Benzaldehyd zum Alkohol **97** aufgegriffen. Jedoch gelang ihm nur die Umsetzung von *para*-substituierten Bromphenyltrifluorboraten und nicht, wie in dieser Arbeit gezeigt, das volle Substitutionsmuster, also auch *meta*- und *ortho*-substituierte Systeme. Die Funktionalisierung von Bor-substituierten Heterocyclen gelang *Molander* ebenfalls nicht, was ein Manko für die Adaption in der Naturstoffsynthese darstellt. Ein weiterer grosser Nachteil dieser Methode ist, neben der mangelnden funktionelle-Gruppen-Toleranz von Alkylolithiumreagenzien im Vergleich zu Magnesiumverbindungen, dass nur Reaktionen erfolgreich durchgeführt werden können, bei denen die Produkte kristallin sind, da eine säulenchromatographische Aufarbeitung von Trifluorboraten nicht möglich ist.

Das Ziel dieser Arbeit war also die Synthese eines heterobimetallischen aromatischen Systems, bestehend aus Magnesium und Bor. Dieser durch I/Mg-Austausch dargestellte magnesiumierte Borester würde zwei umgepolte Kohlenstoffzentren unterschiedlicher Reaktivität aufweisen, welche sequenziell selektiv mit zwei Elektrophilen, zuerst E^1 dann E^2 , umgesetzt werden könnten und so eine gezielte doppelte Funktionalisierung möglich wäre (Schema 43).



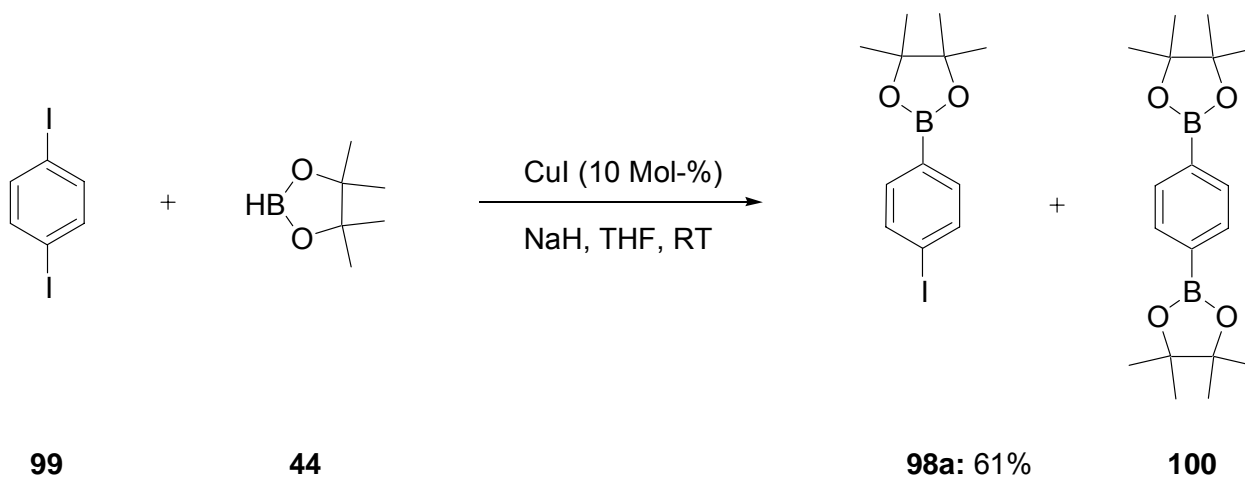
Schema 43: Reaktivität von heterobimetallischen Arylderivaten, bestehend aus Magnesium und Bor.

Als Borfunktionalität wurde ein Borpinakolester gewählt, da dieser keine α -aciden Wasserstoffatome besitzt, welche mit dem Magnesiumreagenz reagieren könnten.

3.2 Darstellung aromatischer und heterocyclischer Boronsäurepinakolester

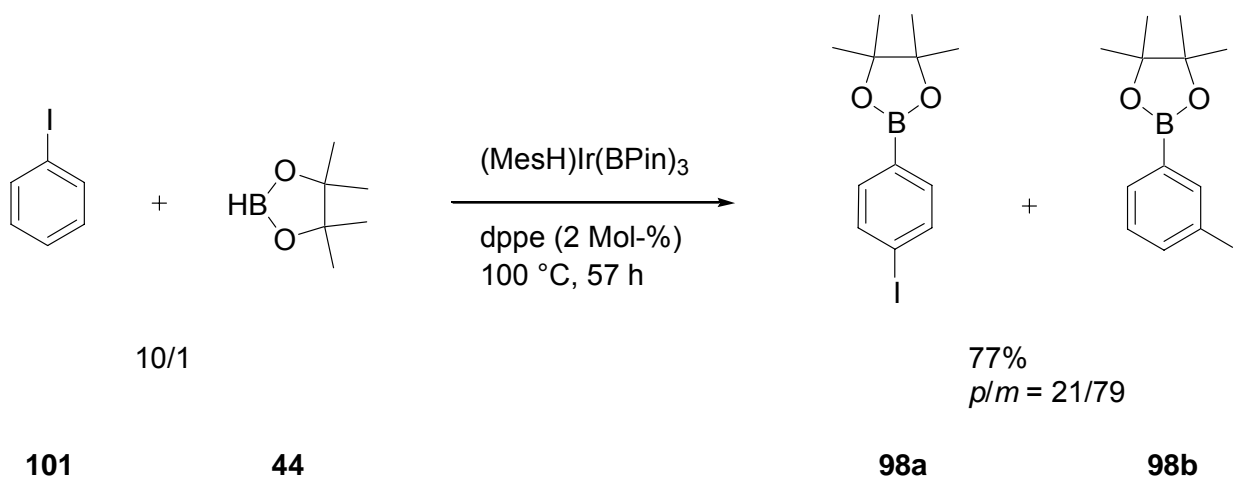
3.2.1 Darstellung aromatischer Boronsäurepinakolester

Literaturbekannt war eine Synthese von 2-(4-Iodphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**98a**) durch CuI-katalysierte Kreuzkupplung von Pinakolboran **44** mit 1,4-Diiodbenzol **99** (Schema 44).¹⁰⁶ Der Pinakolester **98a** konnte zwar in 61% Ausbeute isoliert werden, doch entstand auch das Biskupplungsprodukt **100**, welches zu 5% Ausbeute isoliert wurde (Schema 44).



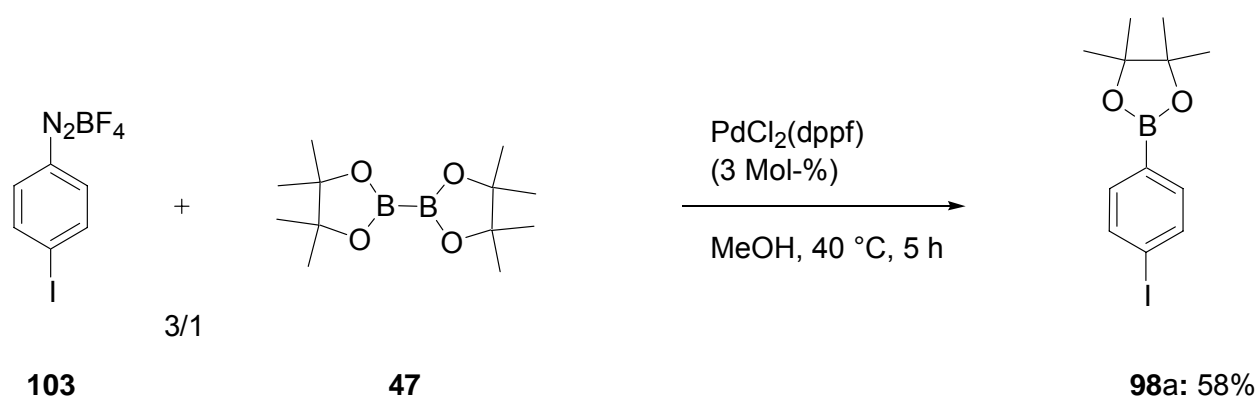
Schema 44: Darstellung von *para*-Iodbenzopinakolester **98a** durch CuI-katalysierte Kreuzkupplung.

Eine weitere Darstellung von Borpinakolester **98a** war von *Smith* bekannt.¹⁰⁷ Durch Ir-katalysierte C-H-Aktivierung kam es zur direkten Borylierung von Iodbenzol (**101**) (Schema 45). Doch auch bei dieser Methode ist die Reaktion nicht regioselektiv; neben dem gewünschten *para*-Iodboronsäureester **98a** entstand auch der *meta*-Iodboronsäurepinakolester **98b** in einem Verhältnis $p/m = 21/79$ bei einer Gesamtausbeute von 77%, berechnet auf das Pinakolboran **44**, welches im zehnfachen Unterschuss zum Iodbenzol (**101**) eingesetzt werden musste.



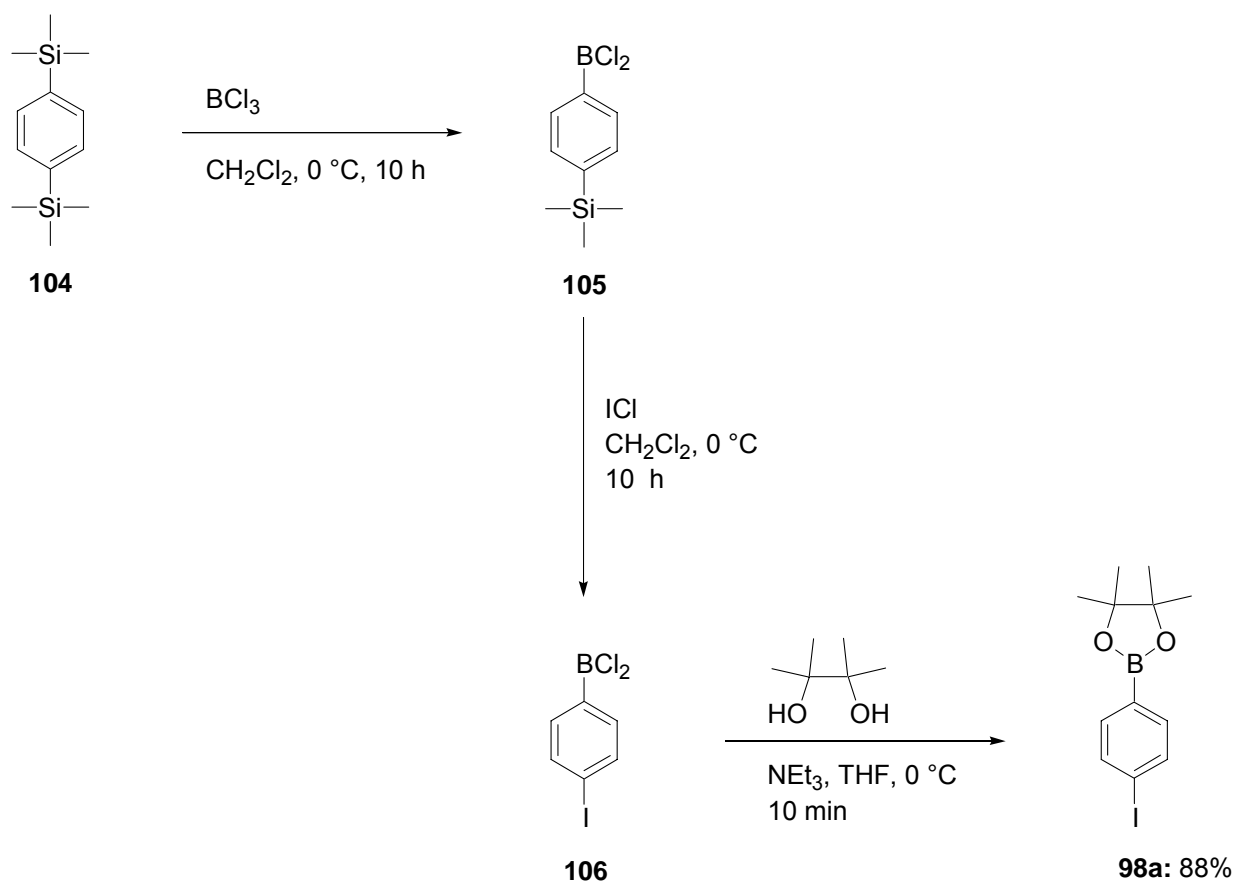
Schema 45: Darstellung von *para*-Iodbenzopinakolester **98a** durch Ir-katalysierte C-H-Aktivierung.

Strongin entwickelte eine Synthese von Pinakolboronsäureestern basierend auf der Palladiumkatalysierten Kreuzkupplung von Aryldiazoniumtetrafluorboraten¹⁰⁸ mit Bis(pinakolato)diboran (**47**).¹⁰⁹ So gab die Umsetzung von *para*-Ioddiazoniumtetrafluorborat (**103**) mit Diboran **47** in Gegenwart katalytischer Mengen an PdCl₂(dppf) in Methanol nach 5 h bei 40 °C den gewünschten *para*-Iodboronsäureester **98a** in 58% Ausbeute (Schema 46). Der Nachteil dieser Synthese ist sicher der enorme Kostenaufwand für den Palladiumkatalysator, Diboran **47** und Diazoniumtetrafluorborat **103**, dargestellt aus Bortrifluorid und *para*-Iodanilin, welches im Verhältnis 3/1 zum Bispinakolat **47** eingesetzt wurde und somit nicht von einer ökonomischen Synthese gesprochen werden kann (Schema 46).



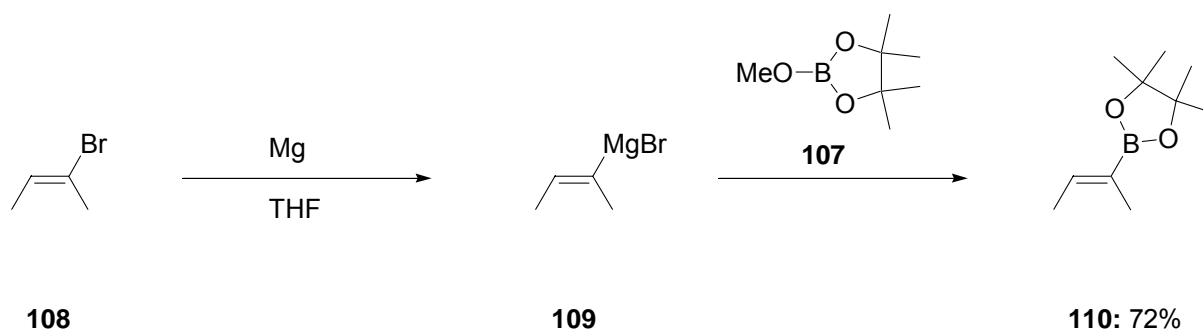
Schema 46: Darstellung von *para*-Iodbenzopinakolester **98a durch Pd-katalysierte Kreuzkupplung von Diboran **47** mit *para*-Iodbenzoldiazoniumtetrafluorborat (**103**).**

Die ersten hier durchgeführten Synthesen von 2-(4-Iodphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]-dioxaborolan (**98a**) gingen in einer Eintopf-Synthese vom 1,4-Bistrimethylsilylbenzol (**104**) aus (Schema 47). Durch Si/B-Austausch mit BCl₃ entstand das Borbenzol **105**, welches im nächsten Schritt einer *ipso*-Substitution an der TMS-Gruppe mit ICl unterworfen wurde. Das so erhaltene *para*-Iodbenzolderivat **106** wurde nachfolgend mit wasserfreiem Pinakol zum gewünschten *para*-Iodboronsäurepinakolester **98a** verestert, welches in einer Gesamtausbeute von 88% über drei Stufen erhalten werden konnte (Schema 47). Der Nachteil dieser Synthese ist die ökonomische Insuffizienz, Verwendung von 1,4-Bistrimethylsilylbenzol (**104**) als Startmaterial und Bortrichlorid und wasserfreies Pinakol als Reagenzien, sowie ihre mangelnde Selektivität, denn sowohl der Si/B-Austausch wie auch die Iodierung laufen jeweils an beiden Funktionalitäten ab, welches zu disubstituierten Nebenprodukten führt.



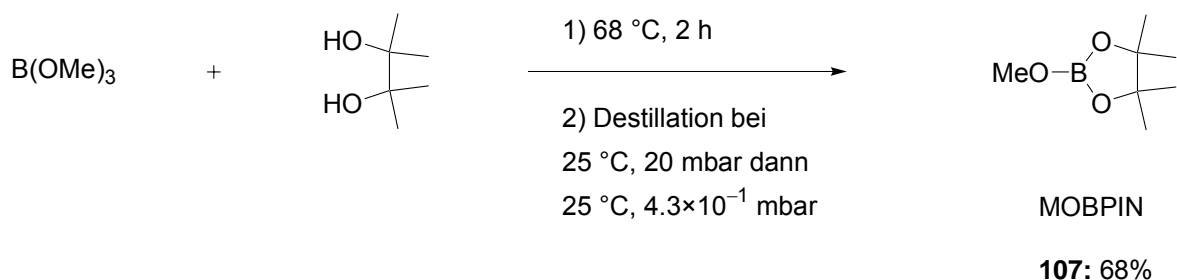
Schema 47: Darstellung von 2-(4-Iodphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (98a**) durch Si/B-Austausch.**

Da die literaturbekannten Synthesen und die in Schema 47 dargestellte nicht befriedigend waren, wurde mit dieser Arbeit eine neuartige, allgemeine einstufige Methode zur Generierung von Boronsäurepinakolestern entwickelt. Ziel war es, dabei eine Halogen-Magnesium-Austauschreaktion an Aromaten zu nützen, welche Zugang zu einer breiten Palette von polyfunktionellen magnesierten Substraten bietet. Die so erhaltenen magnesierten Arene sollten mit einem Borelektrophil abgefangen werden. Es war aus Arbeiten von *Hoffmann et al.* bekannt, dass Alkenylmagnesiumreagenzien mit 2-Methoxy-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**107**) reagieren (Schema 48).¹¹⁰ So konnte aus *E*-2-Brombuten (**108**) durch Insertion das magnesierte Alken **109** dargestellt werden, welches mit dem Borelektrophil **107** zum Borester **110** in 72% Ausbeute umgesetzt werden konnte (Schema 48).



Schema 48: Darstellung von Alkenylboronsäurepinakolestern durch direkte Magnesierung.

Es stellte sich die Frage, ob 2-Methoxy-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**107**) mit aromatischen *Grignard*-Verbindungen reagiert. Deswegen wurde Methoxyboronsäurepinakolester **107** auf eine neuartige Weise dargestellt. Literaturbekannte Synthesen¹¹¹ basieren auf Umsetzung von Pinakol mit Trimethoxyboran in Lösemitteln wie Benzol oder Toluol, welche mit dem bei der Reaktion freiwerdenden Methanol ein azeotropes Gemisch bilden, das durch Destillation entfernt werden kann. Die Überlegung war, die Darstellung atomökonomisch ohne zusätzliches Lösemittel nur mit den beiden Reagenzien durchzuführen. So wurde Trimethoxyboran mit einer äquimolaren Menge Pinakol versetzt und 2 h bei 68 °C gerührt (Schema 49).

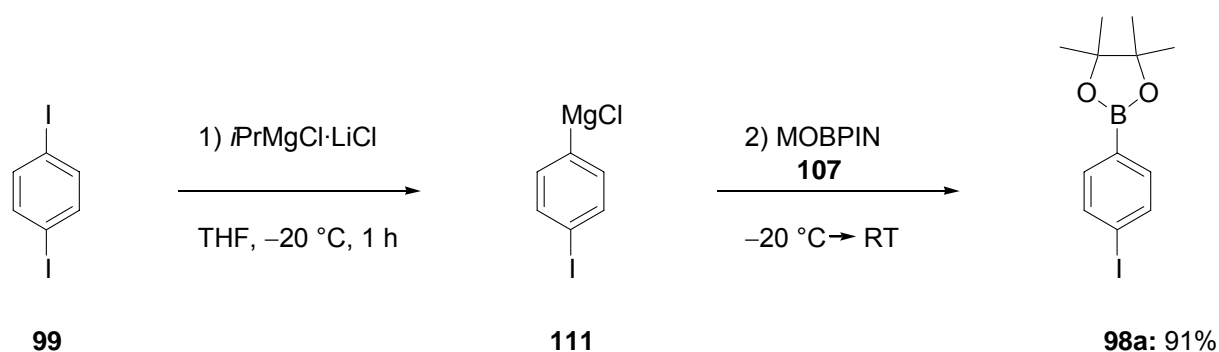


Schema 49: Darstellung von MOBPIN 107.

Aus der anfänglichen weißen Suspension entstand nach ca. einer halben Stunde eine klare Lösung, welche noch 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt wurde. Danach wurde zuerst bei 25 °C und 20 mbar, danach bei 25 °C und 4.3×10^{-1} mbar das ausgetretene Methanol durch Destillation abgetrennt; dabei wurde 2-Methoxy-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**107**) als klare Lösung in 68% Ausbeute erhalten (Schema 49). Durch ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Messungen, welche die in der Literatur bekannten spektralen Daten wiedergaben, sowie einer

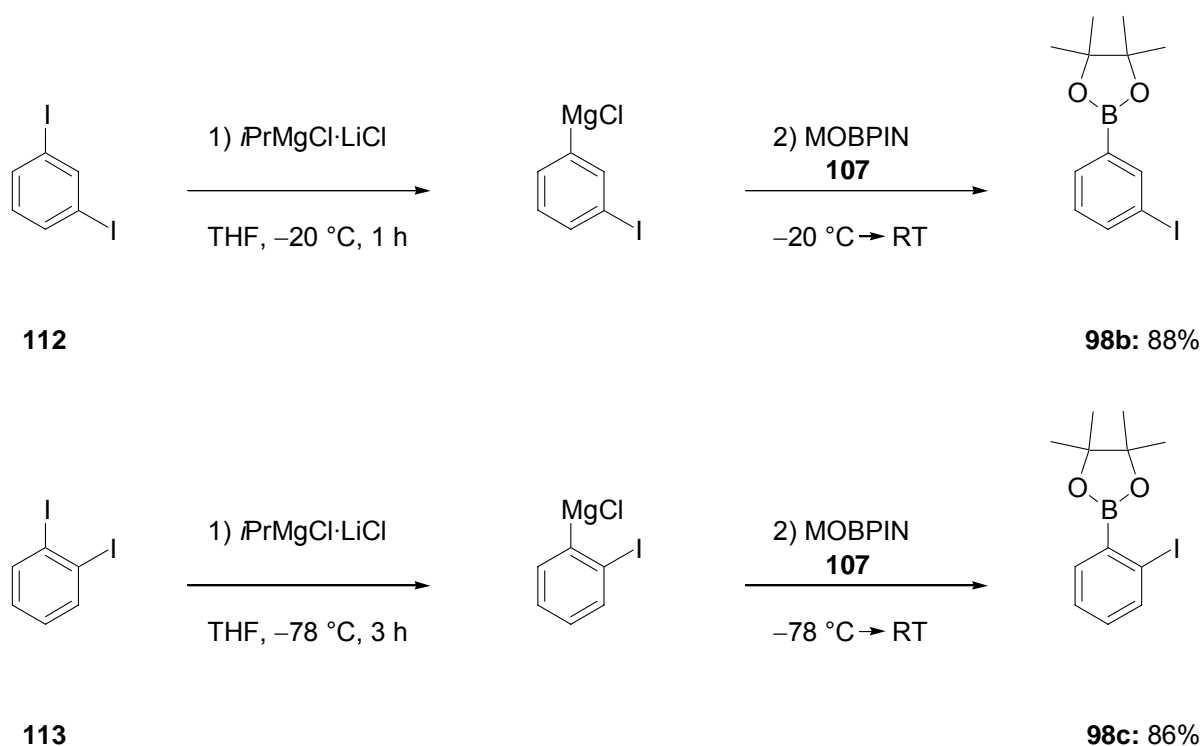
^{11}B -NMR-Messung, wofür es noch keine Referenzen gab, jedoch nur ein einzelnes plausibles Signal detektiert wurde, welches nicht dem von $\text{B}(\text{OMe})_3$ entsprach, wurde die Verbindung identifiziert. Zudem konnte eine saubere Elementaranalyse erhalten werden, welches bei den *Lewis*-aciden Bororganyleen nicht trivial ist. Desweiteren wurde für 2-Methoxy-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**107**) die Kurzform **MOBPIN** (**M**ethoxy-**B**oronsäure-**P**inakolester) aufgestellt.

Es stellte sich die Frage, ob magnesierte Aromaten reaktiv genug sind, um mit **MOBPIN 107** zu reagieren. So wurde durch I/Mg-Austausch an *para*-Diiodbenzol (**99**) das magnesierte Halogenaren **111** erhalten, welches bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ mit **MOBPIN 107** versetzt wurde (Schema 50). Nach Zugabe ließ man die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmen. Durch GC/MS-Analyse eines Reaktionsaliquotes konnte eine vollständige Umsetzung zum gewünschten 2-(4-Iodphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**98a**) detektiert werden. Nach Aufarbeitung und Umkristallisation aus Diethylether wurde Iodboronsäurepinakolester **98a** als farblos-er Feststoff in 91% Ausbeute isoliert (Schema 50 und Eintrag 1 in Tabelle 1).



Schema 50: Darstellung von 2-(4-Iodphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (98a**) durch I/Mg-Austausch und Umsetzung mit **MOBPIN**.**

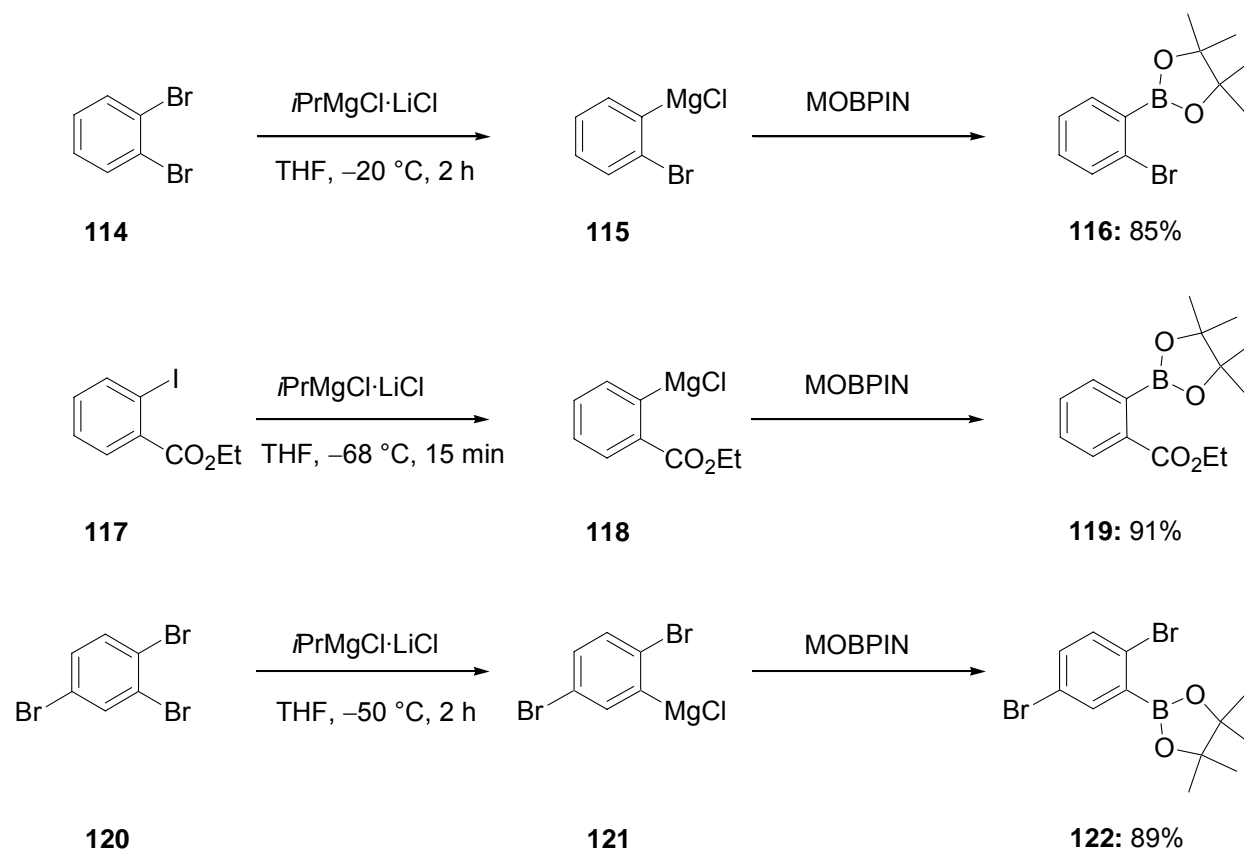
Es war also möglich, mit der entwickelten Methodik Iodpinakolboronsäureester **98a** in bester Ausbeute darzustellen. Daher galt es nun zu erforschen, wie generell dieses Verfahren ist. Dazu wurde an *meta*- und *ortho*-Diiodbenzol (**112** und **113**) ein I/Mg-Austausch vollzogen und die so erhaltenen magnesierten Verbindungen mit **MOBPIN** versetzt (Schema 51). Auch die *meta*- und *ortho*-substituierten Boronsäurepinakolester **98b** und **98c** konnten in guten Ausbeuten (88% und 86%) isoliert werden (Schema 51 und Einträge 2 und 3 in Tabelle 1).



Schema 51: Darstellung von *meta*-Boronsäurepinakolester **98b und *ortho*-Boronsäurepinakolester **98c** durch I/Mg-Austausch und Umsetzung mit MOBPIN.**

Nachdem die drei isomeren Iodbenzolboronsäurepinakolester **98a–c** mit diesem Verfahren erfolgreich dargestellt werden konnten, galt es herauszufinden, ob auch analog in Brombenzole oder funktionalisierte Aromaten eine Boronsäurepinakolestergruppe eingeführt werden kann. Die Verwendung von Bromiden weist wirtschaftliche Vorteile gegenüber Iodiden auf, deswegen wurde mit *iPrMgCl* · LiCl bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ aus 1,2-Dibrombenzol¹¹² (**114**) das *ortho*-magnesierte Brombenzol **115** dargestellt und dieses mit MOBPIN umgesetzt (Schema 52). Der 2-Bromborpinakolester **116** konnte in 85% Ausbeute isoliert werden (Schema 52 und Eintrag 4 in Tabelle 1). Es galt zudem zu zeigen, ob man mit diesem Verfahren auch Aromaten in Gegenwart von sensitiven funktionellen Gruppen, wie einer Estergruppe in *ortho*-Iodbenzoesäureethylester (**117**) umsetzen kann. Die Reaktion des 2-magnesierten Ethylbenzoates **118** mit MOBPIN verlief glatt zum Diester **119** in 91% Ausbeute (Schema 52 und Eintrag 5 in Tabelle 1). Die regioselektive Funktionalisierung von polyhalogenierten Brombenzolen ist durch Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungen, wie oben erwähnt, schwierig. Nicht so mit der in dieser Arbeit entwickelten Methodik, denn 1,2,4-Tribrombenzol (**120**) konnte selektiv zum 2-magnesierten Brombenzol **121** umgesetzt werden,¹¹² welches mit

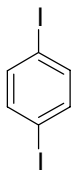
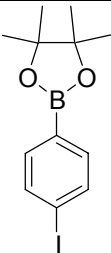
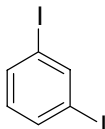
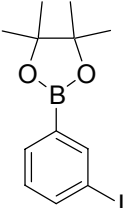
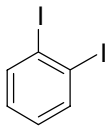
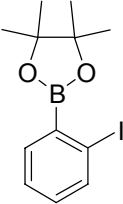
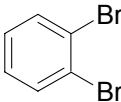
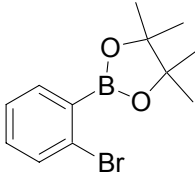
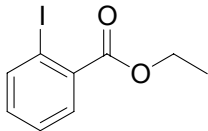
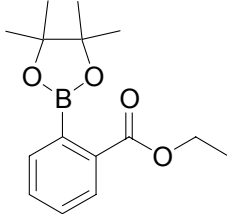
MOBPIN sauber zum Dibromboronsäurepinakolester **122** in 89% Ausbeute reagierte (Schema 52 und Eintrag 6 in Tabelle 1).

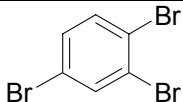
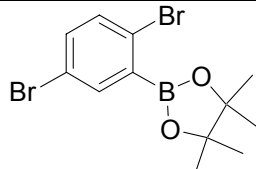
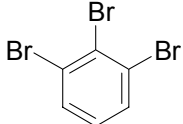
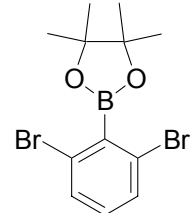
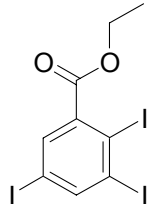
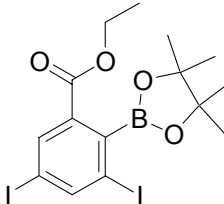


Schema 52: Umsetzung von magnesierten Brombenzolen 115, 121 und *ortho*-Ethylbenzoat 118 mit MOBPIN.

Desweiteren konnte ein Brom-Magnesium-Austausch an 1,2,3-Tribrombenzol (**123**) durchgeführt werden. Das erhaltene magnesierte Brombenzol reagierte glatt mit MOBPIN **107** zu dem gewünschten bromierten Boronsäurepinakolester **124** in 73% Ausbeute (Eintrag 7). Ebenso konnte 2,3,5-Triiodbenzoesäureethylester (**125**) zum polyfunktionellen Boronsäureester **126** in 63% Ausbeute umgesetzt werden (Eintrag 8).

Tabelle 1: Darstellung aromatischer Boronsäurepinakolester durch Halogen-Magnesium-Austausch und Umsetzung mit MOBPIN 107.

EINTRAG	STARTMATERIAL	BEDINGUNGEN ^[d]	PRODUKT	AUSBEUTE (%) ^[a]
1	 99	-20 °C, 1 h ^[b]	 98a	91
2	 112	-20 °C, 1 h ^[b]	 98b	88
3	 113	-78 °C, 3 h ^[b]	 98c	86
4	 114	-20 °C, 2 h ^[b]	 116	85
5	 117	-68 °C, 15 min ^[b]	 119	91

EINTRAG	STARTMATERIAL	BEDINGUNGEN ^[d]	PRODUKT	AUSBEUTE (%) ^[a]
6		-50 °C, 2 h ^[b]		89
7		-100 °C, 10 min ^[c]		73
8		-93 °C, 1 h ^[c]		63

[a] Ausbeute von analytisch reinem, isoliertem Produkt.

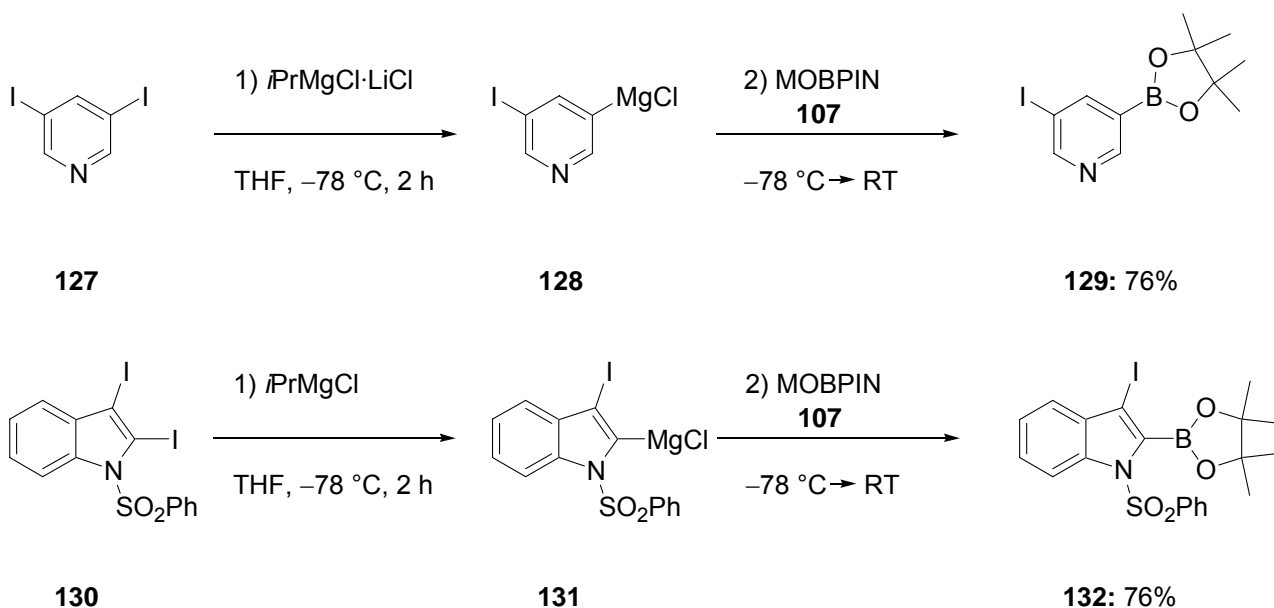
[b] Halogen-Magnesium-Austausch mit *i*PrMgCl · LiCl.

[c] Halogen-Magnesium-Austausch mit *i*PrMgCl.

[d] Für Stöchiometrie siehe experimenteller Teil.

3.2.2 Darstellung heterocyclischer Boronsäurepinakolester

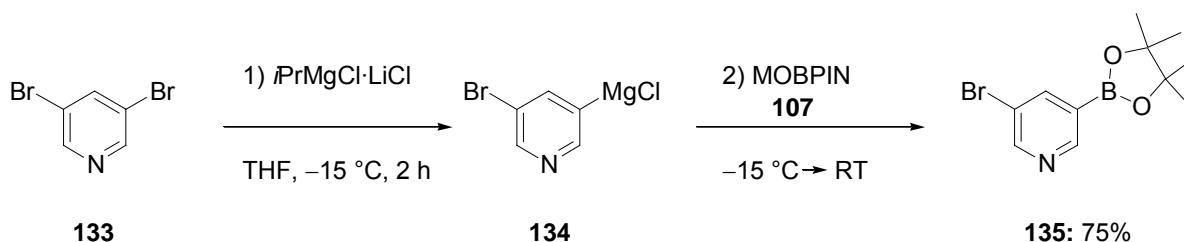
Die Adaption der in 3.2.1 entwickelten Methodik auf heterocyclische aromatische Verbindungen wäre von enormen Nutzen für die synthetische Chemie, da deren Anwendung in der Naturstoffsynthese sicherlich Gebrauch finden würde. Deswegen wurde 3,5-Diiodpyridin (**127**) mit *i*PrMgCl · LiCl versetzt und das nach zwei Stunden bei -78 °C erhaltene magnesiierte Pyridinderivat **128** mit MOBPIN **107** umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Umkristallisation aus Dichlormethan konnte der Pyridylboronsäurepinakolester **129** als farbloser Feststoff in 76% isoliert werden (Schema 53).



Schema 53: Darstellung von Pyridylboronsäurepinakolester **129 und Indolboronsäurepinakolester **132** durch I/Mg-Austausch und Umsetzung mit MOBPIN.**

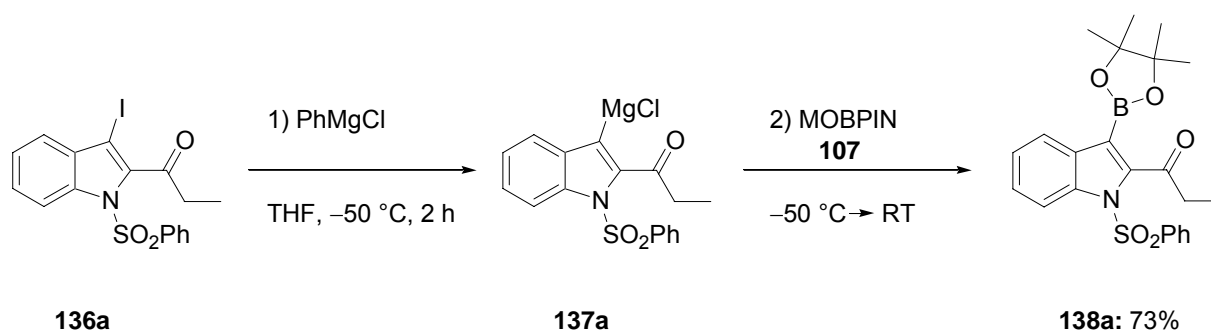
Um die Allgemeingültigkeit dieses Verfahrens zu erforschen, wurde neben Pyridin, als weiteren wichtigen Vertreter von Heterocyclen, Indol gewählt, dessen Grundgerüst Strukturmerkmal vieler bioaktiver Moleküle ist. So wurde an 2,3-Diiodindol **130** mit *i*PrMgCl bei -78 °C selektiv in 2-Stellung ein I/Mg-Austausch vollzogen (Schema 53). Das erhaltene magnesiierte Indol **131** war reaktiv genug, um mit MOBPIN **107** umgesetzt zu werden. Nach Aufarbeitung und Umkristallisation aus DCM konnte der Indolboronsäurepinakolester **132** als farbloser Feststoff isoliert werden (Schema 53).

Da der Einsatz von Bromiden, wie bereits erwähnt, von ökonomischem Vorteil ist, wurde natürlich auch versucht, diese Methodik auf heterocyclische Bromide auszuweiten. Der Brom-Magnesium-Austausch an 3,5-Dibrompyridin (**133**) verlief mit *i*PrMgCl · LiCl nach zwei Stunden bei -15 °C geschmeidig zum magnesiierten Pyridin **134**, welches mit MOBPIN sauber zum bromierten Pyridylboronsäurepinakolester **135** in 75% Ausbeute reagierte (Schema 54).



Schema 54: Darstellung des bromierten Pyridylboronsäurepinakolesters **135 durch Br/Mg-Austausch und Umsetzung mit MOBPIN.**

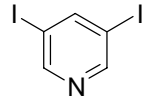
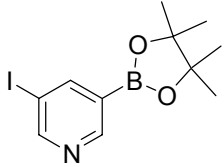
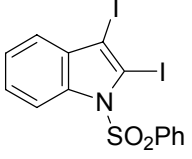
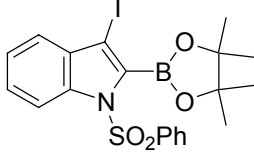
Die Toleranz von sensitiven funktionellen Gruppen ist gerade in der Heterocyclenchemie für ein Verfahren essenziell. Deswegen wurde das Keto-substituierte Indolderivat **136a** synthetisiert (Schema 55). Es stellte sich heraus, dass selbst in Gegenwart einer Ketogruppe ein Iod-Magnesium-Austausch mit PhMgCl möglich ist. Das so erhaltene magnesiierte Ketoindolderivat **137a** konnte mit MOBPIN **107** zum korrespondierenden Indolylboronsäureester **138a** in 73% Ausbeute umgesetzt werden (Schema 55).

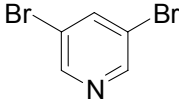
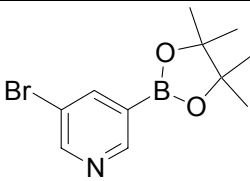
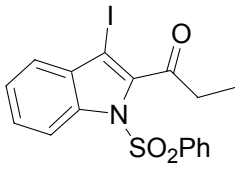
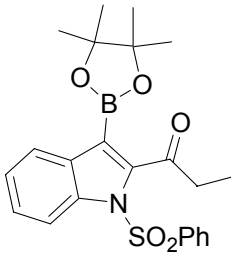
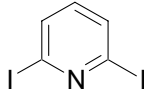
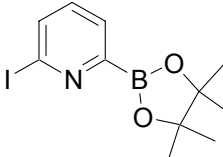
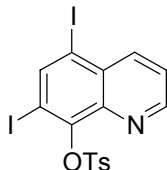
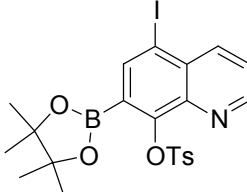


Schema 55: Darstellung des funktionalisierten Indolylboronsäurepinakolesters **138a durch I/Mg-Austausch und Umsetzung mit MOBPIN.**

In Tabelle 2 sind die durch Halogen-Magnesium-Austausch und Umsetzung mit MOBPIN dargestellten heterocyclischen aromatischen Verbindungen aufgeführt.

Tabelle 2: Darstellung heterocyclischer Boronsäurepinakolester durch Halogen-Magnesium-Austausch und Umsetzung mit MOBPIN **107.**

EINTRAG	STARTMATERIAL	BEDINGUNGEN ^[c]	PRODUKT	AUSBEUTE (%) ^[a]
1	 127	-78 °C, 2 h ^[b]	 129	76
2	 130	-78 °C, 2 h ^[b]	 132	76

EINTRAG	STARTMATERIAL	BEDINGUNGEN ^[e]	PRODUKT	AUSBEUTE (%) ^[a]
3	 133	-15 °C, 2 h ^[b]	 135	75
4	 136a	-50 °C, 2 h ^[d]	 138a	73
5	 139	-15 °C, 2 h ^[b]	 140	71
6	 141	-78 °C, 2 h ^[c]	 142	81

[a] Ausbeute von analytisch reinem, isoliertem Produkt.

[b] Halogen-Magnesium-Austausch mit *i*PrMgCl · LiCl.

[c] Halogen-Magnesium-Austausch mit *i*PrMgCl.

[d] Halogen-Magnesium-Austausch mit PhMgCl.

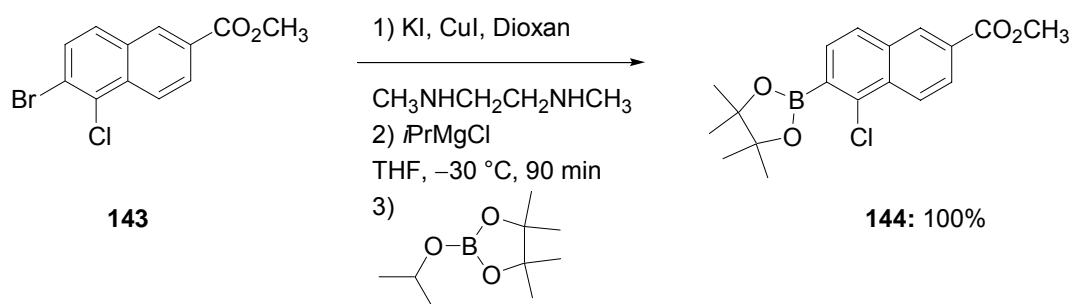
[e] Für Stöchiometrie siehe experimenteller Teil.

Mit der entwickelten Methodik konnten somit funktionalisierte carbocyclische und heterocyclische Aryliodide und -bromide bequem in die korrespondierenden Boronsäurepinakolester überführt werden. Sie stellt ein leistungsfähiges Verfahren dar, welches in Bezug auf Selektivität und Kosten der Übergangsmetallkatalyse überlegen ist. Für die Darstellung von einem Mol 2-(4-Iodphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**98a**) benötigt man nach dem Verfahren von *Strongin* (Schema 46),¹⁰⁹ der günstigsten auf Übergangsmetall-katalysierter

Basis fungierenden Methodik, 31804,64 €, währenddessen die Darstellung mit der hier vorgestellten Methode 771,23 € pro Mol Produkt kostet, also nur 2.4% des Preises.¹¹³

Die Stärke einer Methodik wird vor allem deutlich, wenn in anderen Arbeiten diese angewandt wird. So publizierten kürzlich *Drueckhammer et al.* eine Darstellung modularer molekularer Pinzetten, wobei bei der Einführung einer benötigten Boronsäurepinakolestergruppe die mit dieser Doktorarbeit entwickelte Methodik mit Erfolg aufgegriffen wurde.¹¹⁴ So wurde das Naphthylbromid **143** zuerst mit KI und CuI in das entsprechende Naphthyljodid umgewandelt und an diesem ein Iod-Magnesium-Austausch mit *i*PrMgCl vollzogen (Schema 56). Die so erhaltene magnesierte Spezies wurde folgend mit Isopropylpinakolester zum Boronsäurepinakolester **144** in quantitativer Ausbeute umgesetzt (Schema 56).

Molekulare Pinzetten sind Rezeptoren, welche speziell für aromatische Gruppen von Interesse sind, u.a. wegen ihrer biologischen und biomimetischen Anwendungen, sowie ihres Einsatzes als Komponenten für Chemosensoren.¹¹⁵

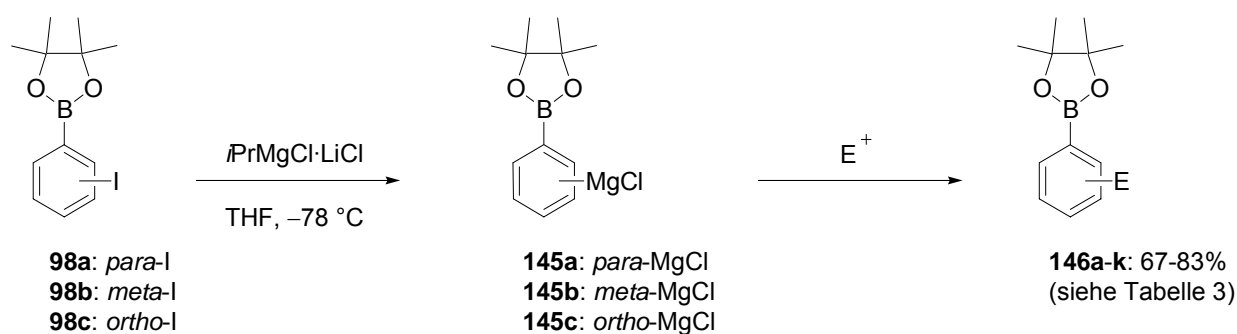


Schema 56: Anwendung, der mit dieser Doktorarbeit eingeführten Methodik zur Darstellung von Boronsäurepinakolestern durch Halogen-Magnesium-Austausch bei der Darstellung von molekularen Pinzetten durch *Drueckhammer et al.*

3.3 Magnesierung aromatischer und heterocyclischer Boronsäurepinakolester

3.3.1 Magnesierung aromatischer Boronsäurepinakolester

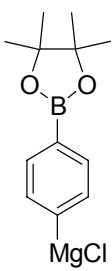
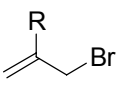
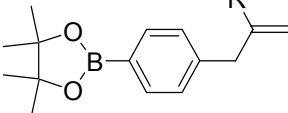
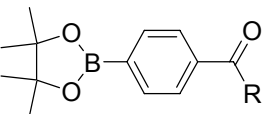
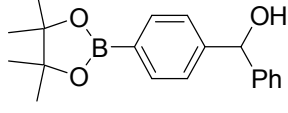
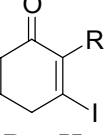
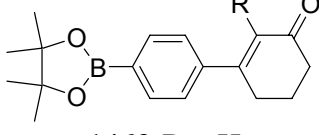
Da, wie in 3.2 beschrieben, ein eigener Zugriff zu (hetero-)aromatischen Borpinakolestern realisiert wurde, konnte nun erforscht werden, ob die so erhaltenen Verbindungen zu magnesieren sind und so ein Zugang zu einem gemischt bimetallischen System besteht. Leider ergab die Reaktion von Iodboronsäureester **98a** mit *i*PrMgCl nur das entsprechende Isopropylboronat, resultierend aus dem Angriff des *Grignard*-Reagenz an die Boronsäureesterfunktion. Allerdings lieferte die Umsetzung mit dem neuen Reagenz *i*PrMgCl · LiCl (−78 °C, 2 h) den gewünschten magnesierten Boronsäureester **145a**, der mit unterschiedlichen Elektrophilen abgefangen werden konnte; auf diese Weise wurden Boronsäureester vom Typ **146** in guten Ausbeuten dargestellt (Schema 57 und in Tabelle 3). Damit lieferte die Reaktion von **145a** mit Allylbromiden in Gegenwart katalytischer Mengen CuCN · 2LiCl¹¹⁶ die erwarteten allylierten Boronsäureester **146a** und **146b** in 77% und 67% Ausbeute (Eintrag 1 und 2 in Tabelle 3). Acylierungen wurden am effizientesten bei stöchiometrischer Transmetallierung der *Grignard*-Reagenzien **145a** und **145b** mit CuCN · 2LiCl durchgeführt. Aliphatische und aromatische Säurechloride reagierten glatt zu den Oxo-substituierten Boronsäureestern **146c**, **146d** und **146j** (72%, 73% bzw. 71%; Eintrag 3, 4 und 10). Die magnesierten Boronsäureester **145a-b** addierten ebenfalls direkt an Benzaldehyd zu den Hydroxy-substituierten Boronsäureestern **146e** und **146i** in 83% bzw. 71% Ausbeute (Eintrag 5 und 9).

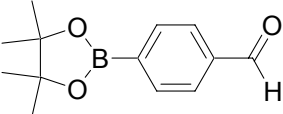
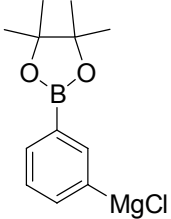
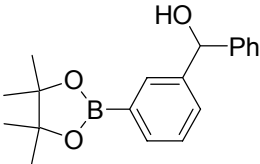
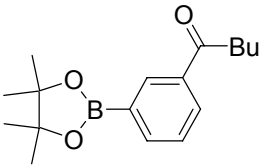
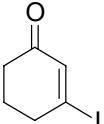
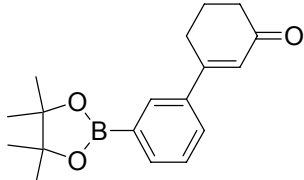
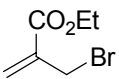
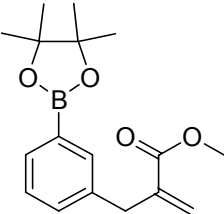
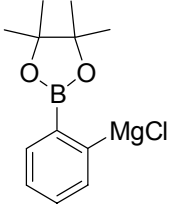
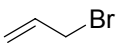
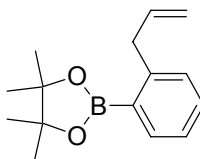


Schema 57: Synthese polyfunktioneller Boronsäureester vom Typ 146 durch Reaktion magnesierter Boronsäureester vom Typ 145 mit Elektrophilen.

Die cuprierten Boronsäureester gingen leicht Additions-Eliminierungs-Reaktionen mit 3-Iodcyclohexenonen zu den erwarteten β -substituierten ungesättigten Ketonen **146f**, **146g** und **146k** (78%, 79% bzw. 76%; Eintrag 6,7 und 11) ein. Der magnesiierte Boronsäurepinakolester **145a** erwies sich zudem als reaktiv genug, um direkt an DMF zum synthetisch wertvollen Boronsäureesteraldehydderivat **146h** in quantitativer Ausbeute zu addieren (Eintrag 8). Nach Transmetallierung auf Kupfer konnte der *meta*-Pinakolester **145b** ebenfalls mit dem *Villieras*-Elektrophil zum allylierten Boronsäureester **146l** in 66% Ausbeute umgesetzt werden (Eintrag 12). Der *ortho*-magnesiierte Boronsäureester **145c** zeigte geringere Reaktivität gegen Elektrophile auf; allerdings gelang seine Allylierung zum Boronsäureester **146m** in 71% Ausbeute (Eintrag 13).

Tabelle 3: Synthese von Boronsäureestern vom Typ 146 durch Reaktion magnesierter Arylboronsäureester 145a-c mit Elektrophilen.

EINTRAG	MAGNESIIERTE BORONSÄUREESTER VOM TYP 145	ELEKTROPHIL ^[c]	PRODUKT VOM TYP 146	AUSBEUTE (%) ^[a]
1 2	 145a 145a	 R = H R = CO ₂ Et	 146a : R = H 146b : R = CO ₂ Et	77 67
3 4	145a 145a	PhCOCl BuCOCl	 146c : R = Ph 146d : R = Bu	72 73
5	145a	PhCHO ^[b]	 146e	83
6 7	145a 145a	 R = H R = Me	 146f : R = H 146g : R = Me	78 79

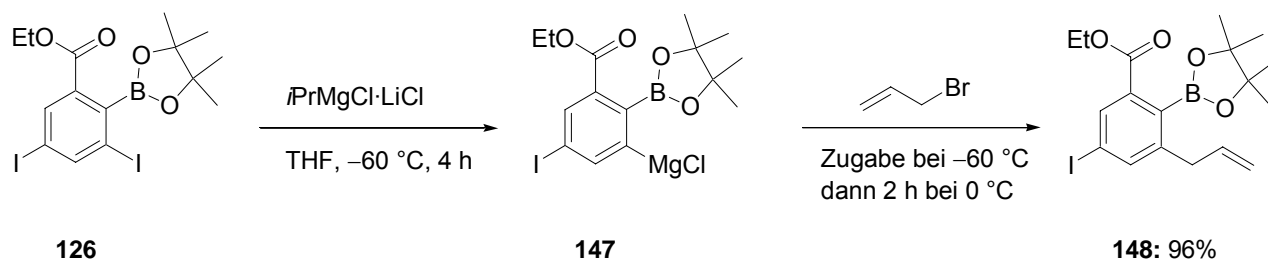
EINTRAG	MAGNESIERTE BORONSÄUREESTER VOM TYP 145	ELEKTROPHIL ^[c]	PRODUKT VOM TYP 146	AUSBEUTE (%) ^[a]
8	145a	DMF ^[b]	 146h	100
9	 145b	PhCHO ^[b]	 146i	71
10	145b	BuCOCl	 146j	71
11	145b		 146k	76
12	145b		 146l	66
13	 145c		 146m	71

[a] Ausbeute von analytisch reinem, isoliertem Produkt.

[b] Diese Reaktion benötigt keine Transmetallierung mit CuCN · 2LiCl.

[c] Für Stöchiometrie siehe experimenteller Teil.

Um die Allgemeinheit dieses Verfahrens in Bezug auf sensitive carbocyclische Verbindungen zu verdeutlichen, wurde der polyfunktionelle Dihalogenriester **126** einem Iod-Magnesium-Austausch mit $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ unterzogen (Schema 58). Der selektiv dargestellte magnesiierte Boronsäureester **147** konnte direkt mit Allylbromid zum allylierten Boronsäureester **148** in 96% Ausbeute umgesetzt werden (Schema 58). Dieses Beispiel zeigt, dass selbst Substrate mit empfindlichen Funktionalitäten, wie einer zusätzlichen Estergruppe, mit dieser Methodik umgesetzt werden können. Die Darstellung des erhaltenen Triesters **148** sollte zudem durch Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungen schwierig sein, aufgrund der Präsenz zweier Iodzentren, welche vermutlich beide gekuppelt werden würden, so dass leicht ein Produktgemisch entstehen könnte.



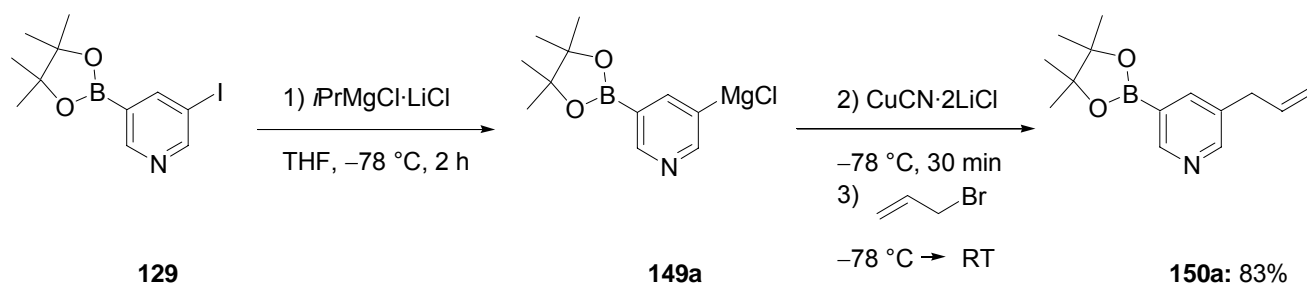
Schema 58: Magnesierung und Umsetzung des polyfunktionellen Boronsäureesters **126 mit Allylbromid.**

Mit dieser Doktorarbeit wurde somit der erste Halogen-Magnesium-Austausch in Gegenwart einer Borfunktionalität entwickelt und damit ein Zugang zu gemischt bimetallischen Reagenzien **145a-c** und **147** gegeben. Es konnte eine neuartige Reaktion von Bororganyle gefunden werden, in der die wertvolle Kohlenstoff-Bor-Bindung erhalten bleibt. Die durch Umsetzung mit Elektrophilen synthetisierten polyfunktionellen Boronsäureester **146a-m** und **148** stellen zudem neue Verbindungen dar, welche aufgrund der Borfunktionalität weiter elaboriert werden können.

3.3.2 Magnesierung heterocyclischer Boronsäurepinakolester

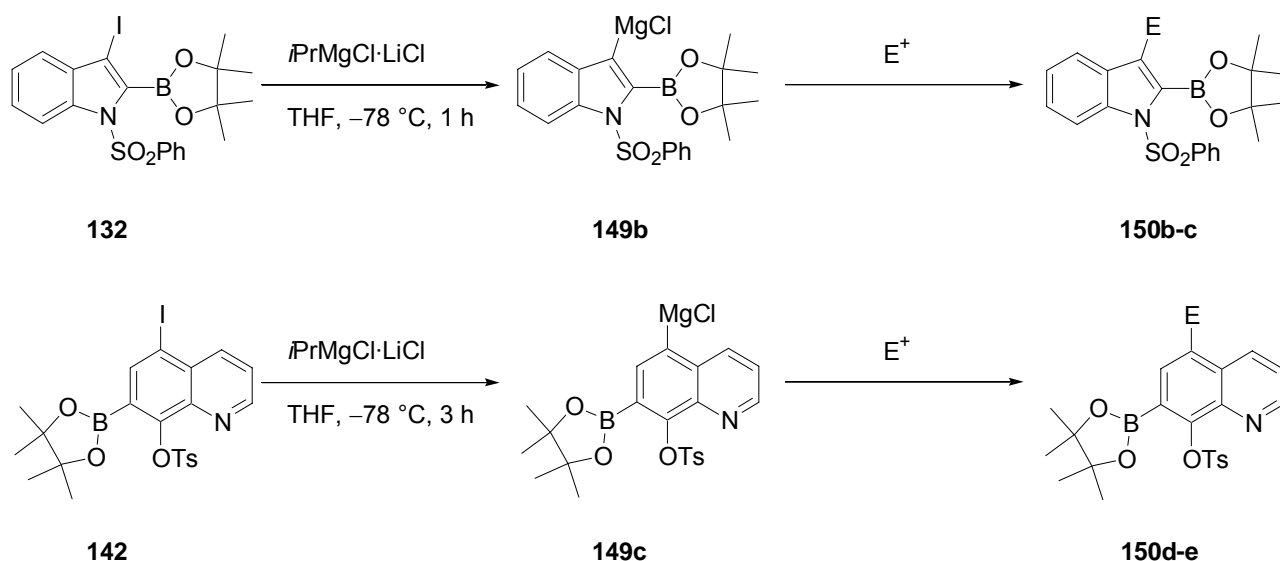
Es stellte sich die Frage, ob mit der in 3.2.1 entwickelten Methodik auch heterocyclische Bororganyle magnesiiert werden können und dadurch Zugang zu synthetisch wertvollen bimetallischen heteroaromatischen Bausteinen gegeben ist. So wurde Boronsäurepinakolester **129** bei

$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ versetzt (Schema 59). Das nach zwei Stunden vollständig magnesiierte Pyridinderivat **149a** wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ transmetalliert und mit Allylbromid umgesetzt. Der allylierte Pyridylboronsäureester **150a** konnte nach Aufarbeitung und Umkristallisation aus Dichlormethan als farbloser Feststoff in 83% Ausbeute isoliert werden (Schema 59).



Schema 59: Magnesierung, Cuprierung und Umsetzung von Pyridylboronsäureester 129 mit Allylbromid.

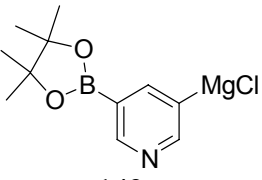
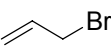
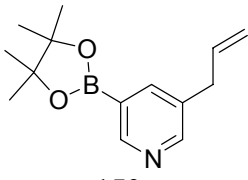
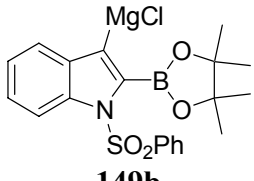
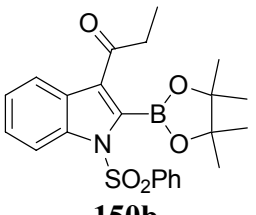
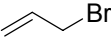
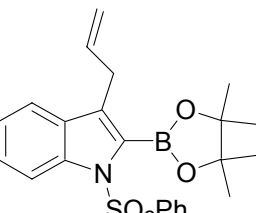
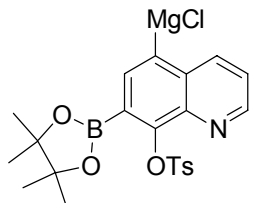
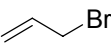
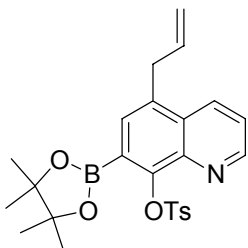
Analog zum Pyridinderivat **129** wurden die Iodheteroarylboronsäureester **132** und **142** mit $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in die entsprechenden magnesiierten Spezies **149b** und **149c** überführt (Schema 60). So dauerte die vollständige Iod-Magnesium-Austauschreaktion des Indolboronsäureesters **132** eine Stunde und die des Chinolinboronsäureesters **142** drei Stunden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Schema 60). Die erhaltenen magnesiierten heteroaromatischen Boronsäureester **149a-c** konnten analog den carbocyclischen Boronsäureestern **145a-c** und **147** mit verschiedenen Elektrophilen umgesetzt werden. Auf diese Weise führte die Kupfer(I)-katalysierte Allylierung von **149a-c** zu den allylierten heterocyclischen Boronsäureestern **150a, c** und **d** in 83%, 95% und 91% Ausbeute (Eintrag 1, 3 und 4 in Tabelle 4).

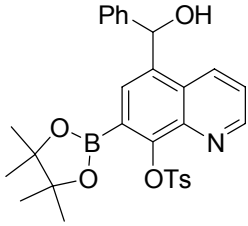


Schema 60: Magnesierung vom Indolboronsäureester 132 und Chinolinboronsäureester 142.

Die Transmetallierung des magnesierten 2-Indolboronsäureesters **149b** mit $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$, gefolgt von der Reaktion mit Propionylchlorid, lieferte den Oxo-substituierten Indolyllboronsäureester **150b** in 81% Ausbeute (Eintrag 2). Die Reaktion der magnesierten Spezies **149c** mit Benzaldehyd ergab direkt den entsprechenden Alkohol **150e** in 78% Ausbeute (Eintrag 5).

Tabelle 4: Darstellung polyfunktioneller heterocyclischer Boronsäureester vom Typ 150 durch Reaktion magnesierter heterocyclischer Boronsäureester vom Typ 149 mit Elektrophilen.

EINTRAG	MAGNESIERTE BORONSÄUREESTER VOM TYP 149	ELEKTROPHIL ^[c]	PRODUKT VOM TYP 150	AUSBEUTE (%) ^[a]
1	 149a		 150a	83
2	 149b	EtCOCl	 150b	81
3	149b		 150c	95
4	 149c		 150d	91

EINTRAG	MAGNESIERTE BORONSÄUREESTER VOM TYP 149	ELEKTROPHIL ^[c]	PRODUKT VOM TYP 150	AUSBEUTE (%) ^[a]
5	149c	PhCHO ^[b]	 150e	78

[a] Ausbeute von analytisch reinem, isoliertem Produkt.

[b] Diese Reaktion benötigt keine Transmetallierung mit CuCN · 2LiCl.

[c] Für Stöchiometrie siehe experimenteller Teil.

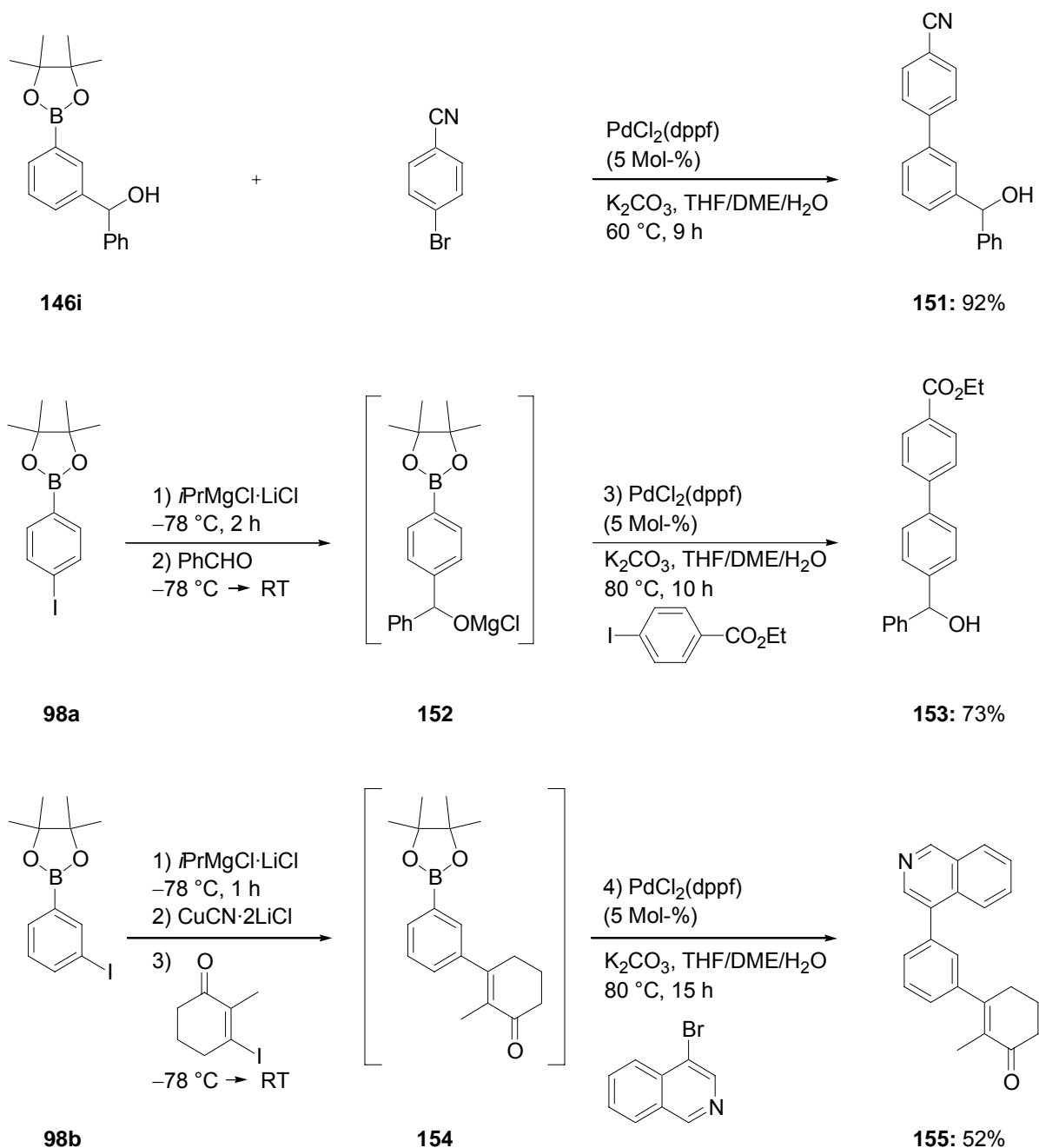
Die hier entwickelte Methodik gab somit Zugang zu magnesierten carbo- (**145a-c** und **147**) sowie heterocyclischen Boronsäureestern **149a-c** und ermöglichte so die erfolgreiche Umsetzung des avisierten bimetalischen Konzeptes. Es gelang die Darstellung und Umsetzung im kompletten Substitutionsmuster (*para*- **145a**, *meta*- **145b**, *ortho*- **145c**) sowie die Ausweitung auf ausgewählte wichtige Heteroaromaten (Pyridin **149a**, Indol **149b**, Chinolin **149c**). Das folgende Kapitel zeigt weiterführende Anwendungen dieses Konzeptes.

3.4 Anwendungen des bimetalischen Konzeptes

3.4.1 Multimetallische Transformationen

Alle neuen, unter 3.3 dargestellten polyfunktionellen Boronsäureester gingen glatte *Suzuki*-Kreuzkupplungsreaktionen ein (Schema 61). So reagierte der Boronsäureester **146i** (Eintrag 9 in Tabelle 3) in Gegenwart von [PdCl₂(dppf)] (5 Mol-%)¹¹⁷ und K₂CO₃ (drei Äquivalente) bereitwillig in THF bei 60 °C (9 h) mit 4-Brombenzonitril zum Kreuzkupplungsprodukt **151** in 92% Ausbeute (Schema 61). Ein Eintopf-Verfahren konnte bequem durchgeführt werden, indem man den Iodboronsäureester **98a** (Eintrag 1 in Tabelle 1) mit *i*PrMgCl · LiCl (−78 °C, 2 h) umsetzte, gefolgt von der Addition von Benzaldehyd zum Magnesiumalkoholat **152**, das direkt unter *Suzuki*-Kreuzkupplungsbedingungen weiterreagierte.¹¹⁸ Diese Sequenz lieferte

das Biphenyl **153** in 73% Ausbeute an isoliertem Produkt (Schema 61). Analog konnte der *meta*-substituierte Iodboronsäureester **98b** (Eintrag 2 in Tabelle 1) magnesiert, mit $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ transmetalliert und mit 3-Iod-2-methylcyclohexenon zum Boronsäureester **154** umgesetzt werden. Dieser reagierte mit 4-Bromisochinolin unter Palladium-Katalyse zum heterocyclischen Produkt **155** in 52% Gesamtausbeute (Schema 61).

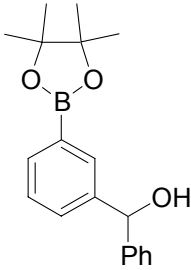
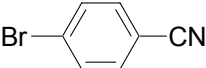
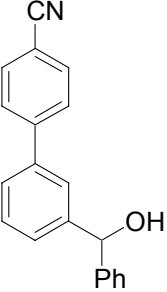
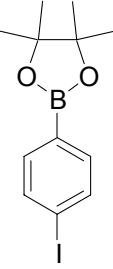
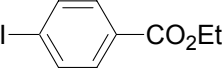
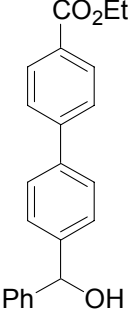
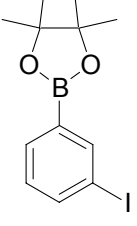
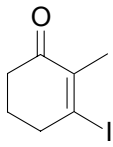
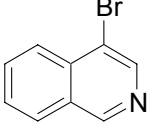
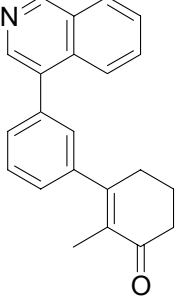


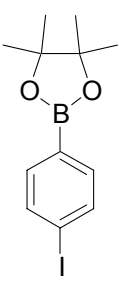
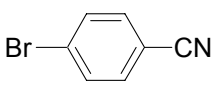
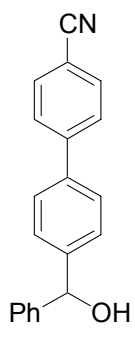
Schema 61: Eintopf-Magnesierung, Reaktion mit einem Elektrophil und Suzuki-Kupplung.

Diese drei und eine weitere Eintopf-Reaktionssequenz, welche in den ersten beiden Reaktionsschritten ausgehend vom Borester **98a** analog zur Darstellung von Verbindung **153** verlief, aber bei der in der dritten Stufe eine *Suzuki*-Kreuzkupplung mit *para*-Brombenzonitril

zum korrespondierenden Alkohol **156** (67% Ausbeute, Eintrag 4) durchgeführt wurde, sind in Tabelle 5 zusammengefasst

Tabelle 5: Eintopf-Magnesierung, Reaktion mit einem Elektrophil und *Suzuki*-Kreuzkupplung.

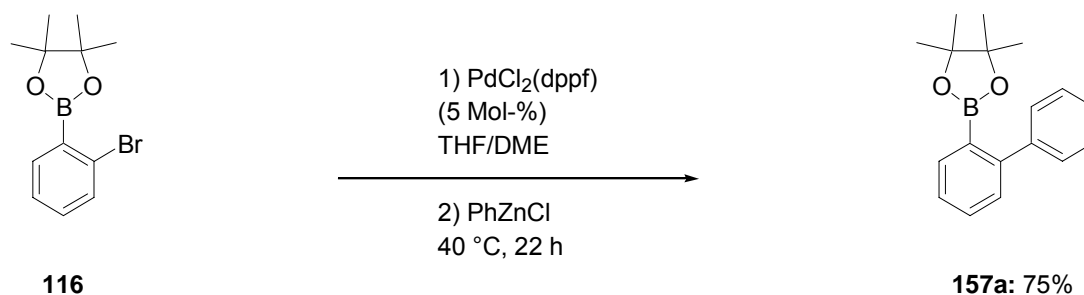
EINTRAG	STARTMATERIAL	REAGENZIEN UND REAKTIONSBEDINGUNGEN	PRODUKT	AUSBEUTE (%) ^[a]
1	 <p>146i</p>	<p>PdCl₂(dppf) (5 Mol-%) K₂CO₃, THF/DME/H₂O 60 °C, 9 h</p> 	 <p>151</p>	92
2	 <p>98a</p>	<p>1) <i>i</i>PrMgCl · LiCl, -78 °C, 2 h 2) PhCHO, -78 °C → RT 3) PdCl₂(dppf) (5 Mol-%) K₂CO₃, THF/DME/H₂O 80 °C, 10 h</p> 	 <p>153</p>	73
3	 <p>98b</p>	<p>1) <i>i</i>PrMgCl · LiCl, -78 °C, 1 h 2) CuCN · 2LiCl 3)</p>  <p>-78 °C → RT 4) PdCl₂(dppf), (5 Mol-%) K₂CO₃, THF/DME/H₂O, 80 °C, 15 h</p> 	 <p>155</p>	52

EINTRAG	STARTMATERIAL	REAGENZIEN UND REAKTIONSBEDINGUNGEN	PRODUKT	AUSBEUTE (%) ^[a]
4	 <p>98a</p>	1) <i>i</i> PrMgCl · LiCl, -78 °C, 2 h 2) PhCHO, -78 °C → RT 3) PdCl ₂ (dppf) (5 Mol-%) K ₂ CO ₃ , THF/DME/H ₂ O 80 °C, 10 h 	 <p>156</p>	67

[a] Ausbeute von analytisch reinem, isoliertem Produkt.

Es war somit möglich, das entwickelte bimetallische Konzept in komplexen Reaktionsabfolgen anzuwenden und damit die dargestellten Boronsäureester selektiv weiter zu elaborieren. So konnten bei der Synthese von Isochinolin **155** (Schema 61 und Eintrag 3 in Tabelle 5) vier verschiedene Metalle – Magnesium, Kupfer, Palladium und Bor – gezielt in einer sequenziellen multimetallischen Reaktion zur Transformation von Iodbenzol **98b** eingesetzt werden.

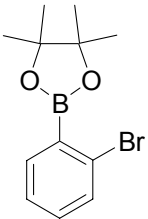
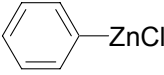
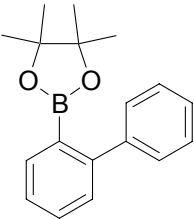
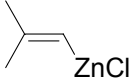
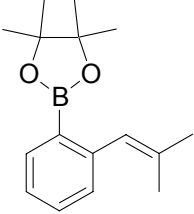
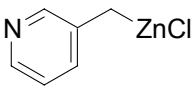
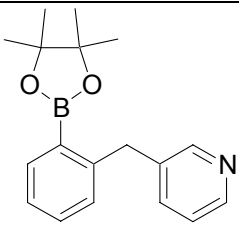
Es stellte sich die Frage, ob neben diesen sequenziellen multimetallischen Transformationen, welche die Bor-Kohlenstoff-Bindung elaborieren, auch analoge multimetallische Umwandlungen möglich sind, in denen die Borfunktionalität nicht partizipiert. Von besonderem Reiz war der Gedanke, eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung in Gegenwart einer Borfunktionalität durchzuführen, wobei im Produkt diese weiterhin existent sein sollte. So wurde *ortho*-Bromboronsäureester **116** mit PdCl₂(dppf) in einem THF/DME-Lösemittelgemisch mit Phenylzinkchlorid versetzt und 22 h bei 40 °C gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung wurde der Boronsäureester **157a** als farbloser Feststoff in 75% Ausbeute isoliert (Schema 62 und Eintrag 1 in Tabelle 6).

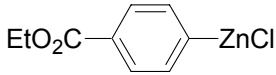
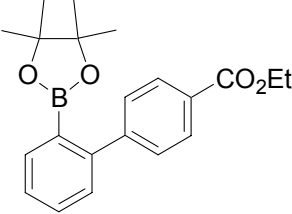
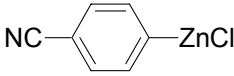
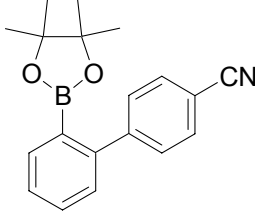


Schema 62: Palladium-katalysierte Kreuzkupplung in Gegenwart einer Boronsäureestergruppe.

Es war somit möglich, eine weitere multimetallische Reaktion eines Boronsäureesters zu etablieren, welche die Borgruppe intakt lässt und so diese für folgende Transformationen bewahrt. Neben dieser Arylierung konnte auch eine Alkenylierung des Bromboronsäureesters **116** unter *Negishi*-Kreuzkupplungsbedingungen¹¹⁹ durchgeführt werden, wobei der ungesättigte Boronsäureester **157b** in 71% Ausbeute isoliert werden konnte (Eintrag 2). Die Umsetzung mit einem heterocyclischen Zinkreagenz führte zum Pyridinboronsäureester **157c** in 86% Ausbeute (Eintrag 3). Auch Arylierungen in Gegenwart von funktionellen Gruppen waren möglich. So konnten der Biphenylester **157d** und das Nitril **157e** in 91% bzw. 93% Ausbeute erhalten werden (Eintrag 4 und 5).

Tabelle 6: Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen in Gegenwart einer Boronsäureestergruppe.

EINTRAG	STARTMATERIAL	REAGENZIEN UND REAKTIONSBEDINGUNGEN ^{[a][c]}	PRODUKT	AUSBEUTE (%) ^[b]
1	 116	 40 °C, 22 h	 157a	75
2	116	 40 °C, 18 h	 157b	71
3	116	 80 °C, 24 h	 157c	86

EINTRAG	STARTMATERIAL	REAGENZIEN UND REAKTIONSBEDINGUNGEN ^{[a][c]}	PRODUKT	AUSBEUTE (%) ^[b]
4	116	 40 °C, 18 h	 157d	91
5	116	 40 °C, 16 h	 157e	93

[a] PdCl₂(dppf) (5 Mol-%), THF/DME.

[b] Ausbeute von analytisch reinem, isoliertem Produkt.

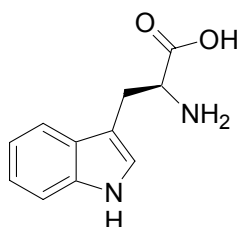
[c] Für Stöchiometrie siehe experimenteller Teil.

Es war somit möglich, Transformationen in Gegenwart von 3 Metallzentren – Bor, Palladium und Zink – selektiv durchzuführen. Damit wurde eine weitere erfolgreiche Reaktion zur Funktionalisierung von Bororganen entwickelt, wobei wirtschaftlich attraktive Bromide eingesetzt werden konnten. Das Verfahren ermöglicht eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung in Gegenwart einer Borfunktionalität, wobei diese dem Produkt erhalten bleibt und so weiteren Elaborierungen zur Verfügung steht.

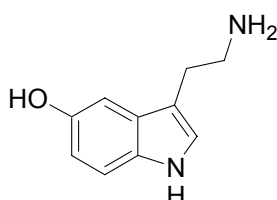
4 SELEKTIVE DARSTELLUNG UND UMSETZUNG ACYL-SUBSTITUIERTER INDOLDERIVATE

4.1 Einleitung

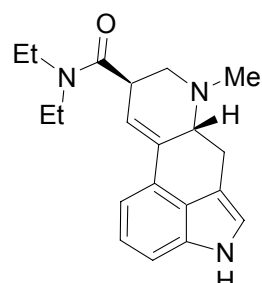
Indol gehört wahrscheinlich zu den ubiquitären Heterocyclen der Natur. Dank seiner vielseitigen strukturellen Diversität ist das Indol-Ringsystem eine wichtige Komponente in vielen pharmakologischen Präparaten.¹²⁰ Substituierte Indole werden zu den privilegierten Strukturen gezählt, da sie befähigt sind, sich mit hoher Affinität an eine Vielzahl von Rezeptoren zu binden.¹²¹ So ist die proteinogene essenzielle Aminosäure *L*-Tryptophan¹²² ein Indolderivat (Abbildung 1).¹²³ Aus ihr wird beim Menschen im Zentralnervensystem (ZNS) sowie in der Lunge, in der Milz und in den enterochromaffinen Zellen der Darmschleimhaut Serotonin¹²⁴ gebildet (Abbildung 1).¹²⁵



L-Tryptophan



Serotonin



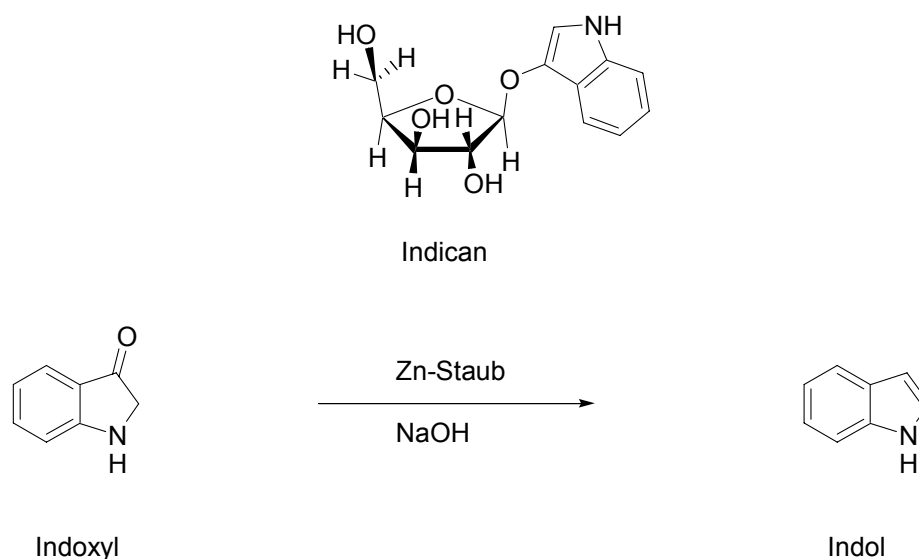
Lysergsäurediethylamid (LSD)

Abbildung 1: Indolderivate.

Serotonin ist ein Amin, das im Organismus als Gewebshormon bzw. als Neurotransmitter im ZNS, Darmnervensystem, Herz-Kreislauf-System und im Blut fungiert.¹²⁶ Ein weiteres Indolderivat ist das halluzinogene Ergolin Lysergsäurediethylamid (LSD) (Abbildung 1).¹²⁷

Die Basis für die Entwicklung der Indolchemie bildet das in einigen Indigopflanzen¹²⁸ und im Färberwaid vorkommende β -Glucosid Indican, das durch saure Hydrolyse oder enzymatisch

in Glucose und Indoxyl spaltbar ist (Schema 63).¹²⁹ Durch Reduktion von Indoxyl mit Zinkstaub und Alkali kann Indol dargestellt werden (Schema 63).¹³⁰



Schema 63: β -Glucosid Indican, Indoxyl und Indol.

In geringer Menge findet sich Indol im Steinkohlenteer,¹³¹ im Jasmin- und Orangenblütenöl, aber auch in den Blüten der falschen Akazie.¹³² In kleinen Konzentrationen vermittelt Indol einen typischen Blütenduft und wird daher auch Parfums zugesetzt.

4.2 Darstellung von Indolderivaten

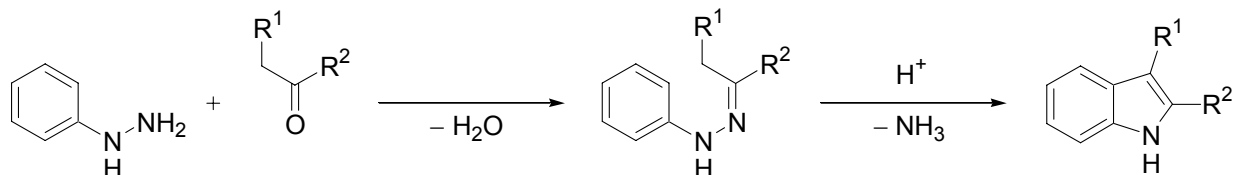
Die Synthese und Reaktivität von Indolderivaten ist seit den ersten Studien über Indigo,¹³³ Isatin¹³⁴ und verwandte Verbindungen von *von Baeyer*¹³⁵ und anderen Gegenstand aktueller Forschung, insbesondere in Bezug auf die Synthese und Funktionalisierung des Indol-Ringsystems (Abbildung 2).



Abbildung 2: Isatin und Indigo.

Indol wurde zuerst von *Adolf Ritter von Baeyer* 1866 dargestellt.¹³⁶ Durch Oxidation von Indigo mit Salpetersäure erhielt er Isatin (Diketodihydroindol), das er in Oxindol und durch die von ihm entwickelte Methode der Zinkstaubdestillation in Indol überführen konnte.¹³⁷

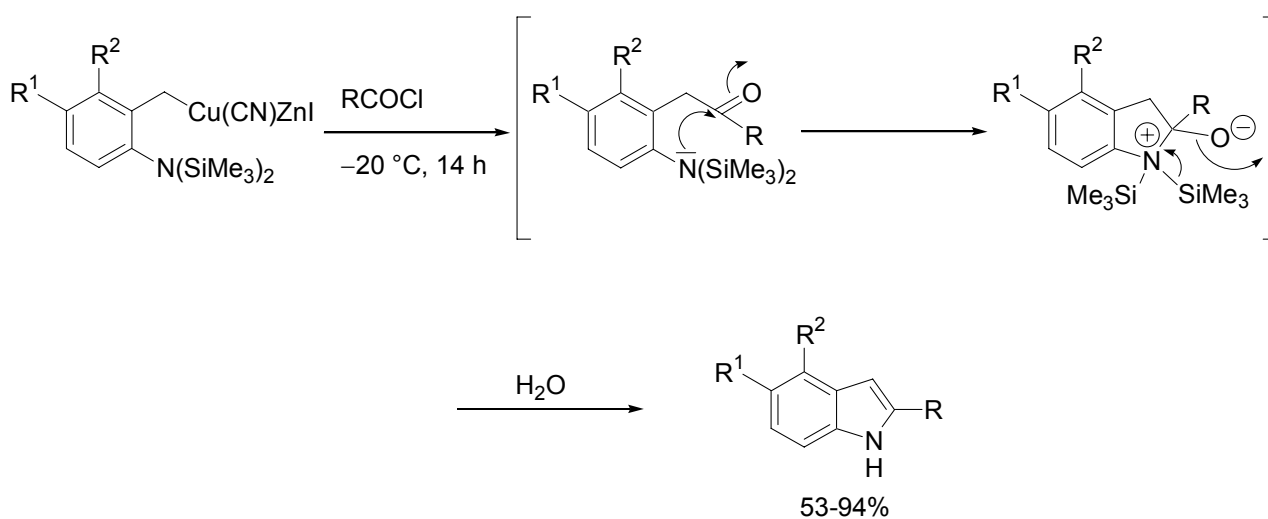
Hermann Emil Fischer zeigte 1883 die Darstellung von Indolderivaten durch Erhitzen des betreffenden Phenylhydrazones einer Ketoverbindung in Gegenwart von Zinkchlorid (Schwefelsäure oder Bortrifluorid) als Kondensationsmittel (Schema 64).¹³⁸



Schema 64: Fischersche Indolsynthese.

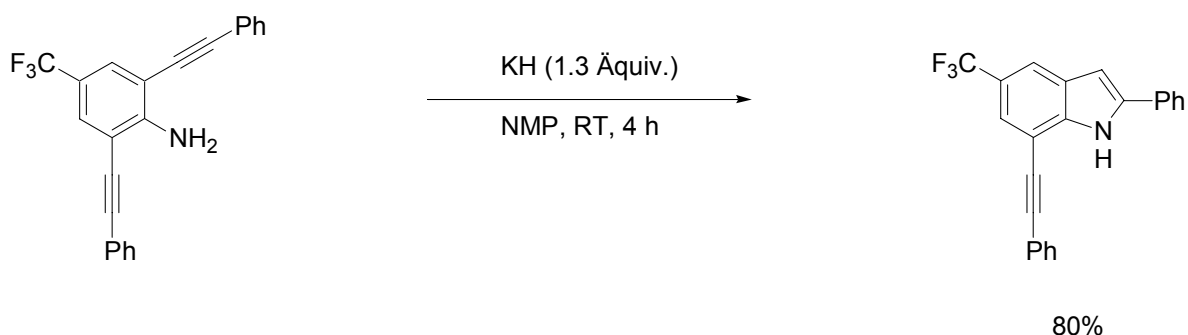
Seitdem wurde eine Vielzahl von Reaktionen zur Synthese und Funktionalisierung des Indol-systems entwickelt,¹²⁰ doch bis heute stellt die *Fischersche* Indolsynthese die leistungsfähigste aller Indolsynthesen dar.

Auch aus unseren Laboratorien stammen Indolsynthesen. So konnte *Knochel* interessante 2,4,5-substituierte Indole in guten Ausbeuten aus den entsprechenden gemischten benzylischen Kupfer-Zink-Organometallen durch Reaktion mit Acylchloriden darstellen (Schema 65).¹³⁹



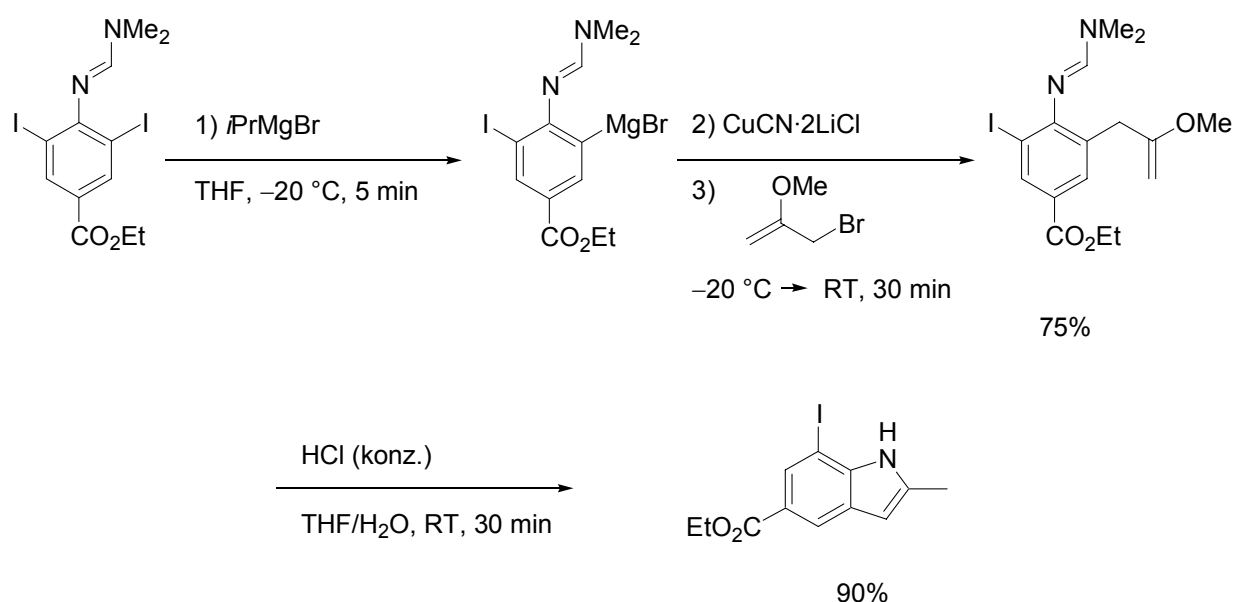
Schema 65: Darstellung von 2,4,5-substituierten Indolen aus gemischt benzylischen Kupfer-Zink-Organometallen.

Des Weiteren konnten 2-substituierte Indole durch Kalium- oder Caesiumbasen-vermittelte (KH, KO t Bu, CsO t Bu) 5-*endo-dig*-Cyclisierungen von 2-Alkinylanilinen¹⁴⁰ dargestellt werden (Schema 66).¹⁴¹



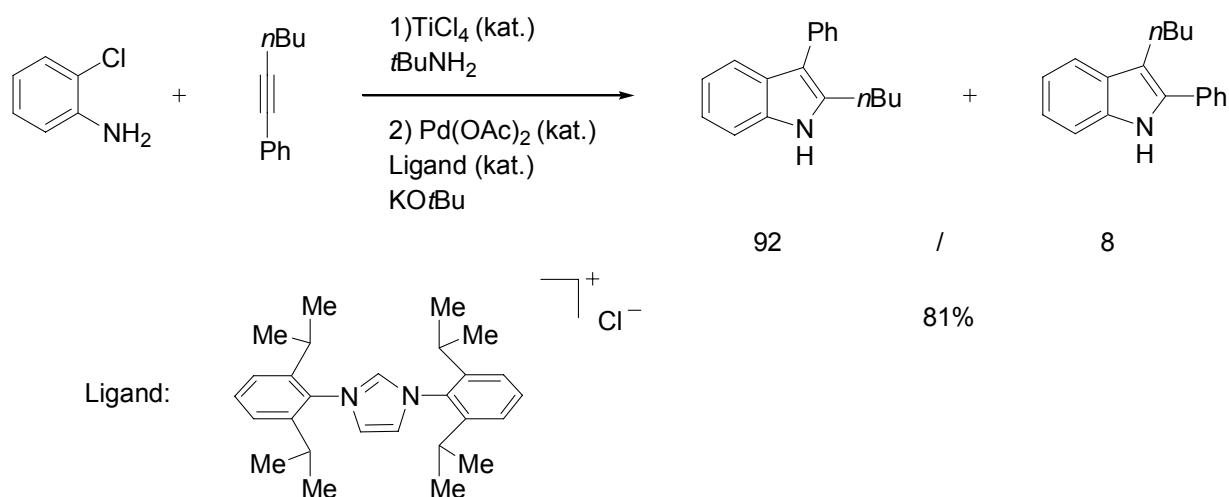
Schema 66: Basenvermittelte 5-*endo-dig*-Cyclisierung zur Darstellung eines Indols.

Die Darstellung von Indolen aus *ortho*-magnesiumierten Amidin-gesch\u00fctzten Anilinen ist m\u00f6glich. So konnten durch Iod-Magnesium-Austausch mit *i*PrMgBr bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ in 5 min erhaltene magnesiumierte Amidinderivate nach Transmetallierung durch CuCN \cdot 2LiCl und Allylierung mit 2-Methoxyallylbromid unter S\u00e4urekatalyse zu polyfunktionellen Indolen cyclisiert werden (Schema 67).¹⁴²



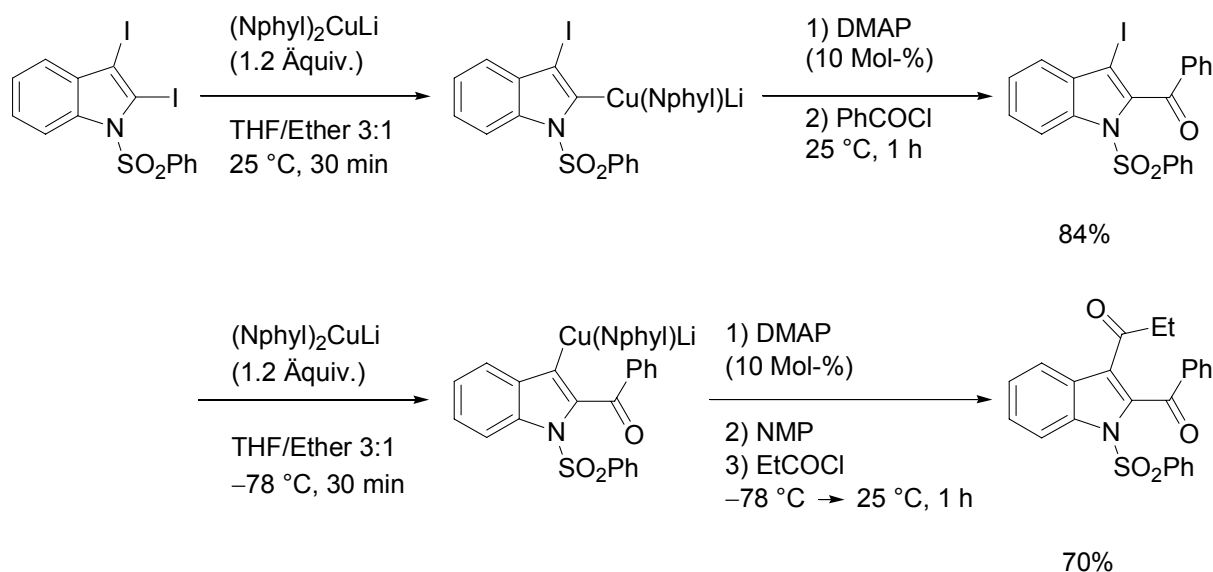
Schema 67: Darstellung eines polyfunktionellen Indols durch Umsetzung eines *ortho*-magnesiumierten Amidin-gesch\u00fctzten Anilinderivates mit 2-Methoxyallylbromid.

Ackermann und Kaspar publizierten eine effektive Darstellung von 2,3-disubstituierten Indolen.¹⁴³ In dieser Eintopf-Indol-Synthese kommt es zu einer regioselektiven TiCl_4 -katalysierten Hydroaminierung, gefolgt von einer 5-*endo*-Aza-Heck-Cyclisierung, ausgehend von *ortho*-Chloranilinen (Schema 68).



Schema 68: Indolsynthese ausgehend von *ortho*-Chloranilin.

Neben den vorgestellten Reaktionen zum Aufbau des Indol-Ringsystems sind vor allem auch Transformationen zu dessen Funktionalisierung wichtig. So wurde die direkte Lithiierung von Indolen in Stellung 2 und 3 beschrieben, doch sind die resultierenden lithiierten Indole nur mit wenigen schwach elektrophilen funktionellen Gruppen am Indolring kompatibel.¹⁴⁴



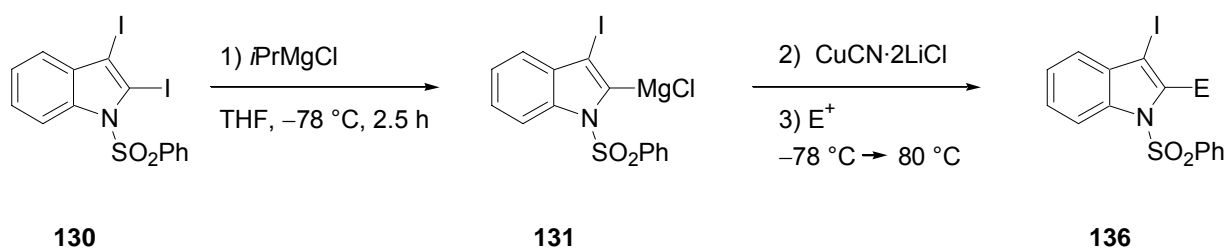
Schema 69: Selektive Funktionalisierung in Stellung 2 und 3 von Indol durch Iod-Kupfer-Austausch.

Jedoch konnten *Yang* und *Knochel* demonstrieren, dass eine milde Iod-Kupfer-Austauschreaktion mit dem gemischten Lithiumcuprat $(\text{Nphyl})_2\text{CuLi}$ $(\text{PhMe}_2\text{CCH}_2)_2\text{CuLi}$ ¹⁴⁵ an 2,3-Diiodindolen zur Darstellung von 2,3-funktionalisierten Indolen glatt verläuft (Schema 69).

4.3 Selektive Darstellung und Umsetzung 2-magnesierter Indolderivate

Es zeigte sich im Abschnitt 3.2.2 dieser Doktorarbeit, dass eine selektive Magnesierung von 2,3-Diiodindolen aufgrund des Metall-dirigierenden Effektes (DMG, *directing metallating group*)¹⁴⁶ der Phenylsulfonylschutzgruppe in 2-Stellung auch mit *i*PrMgCl erfolgt (Schema 53).³⁵ Falls diese Methodik allgemein anwendbar wäre, wäre sie von Vorteil gegenüber der soeben vorgestellten, da das gemischte Lithiumcuprat $(\text{Nphyl})_2\text{CuLi}$ jedes Mal erneut aus CuCN und Neophyllithium, welches selbst bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ nur begrenzte Zeit lagerbar ist, darzustellen ist. Ausserdem wäre ein Verfahren mit *i*PrMgCl, welches kommerziell erhältlich ist, aus wirtschaftlicher Sicht sinnvoll. Es galt also herauszufinden, wie allgemein diese Reaktion durchzuführen ist.

So wurde das nach ca. 2.5 h durch die Umsetzung vom Diiodindol **130** mit *i*PrMgCl erhaltene 2-magnesierte Indolderivat **131** mit verschiedenen Elektrophilen umgesetzt (Schema 70 und Tabelle 7).

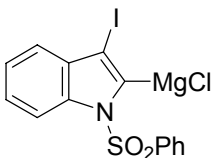
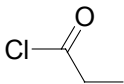
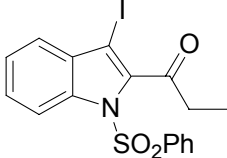
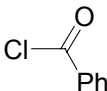
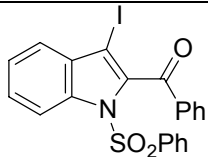
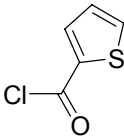
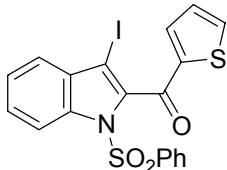
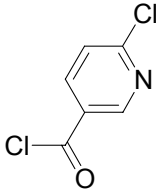
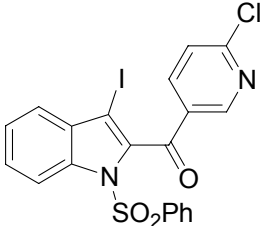


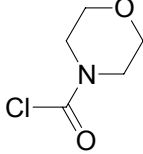
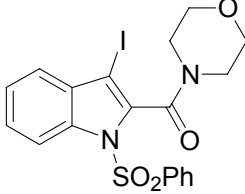
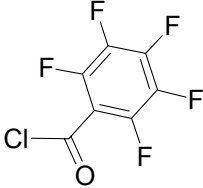
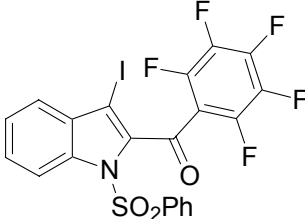
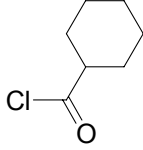
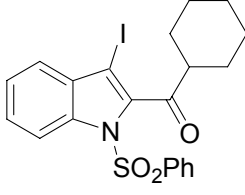
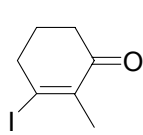
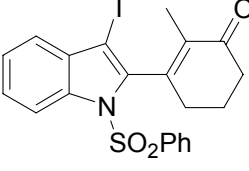
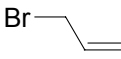
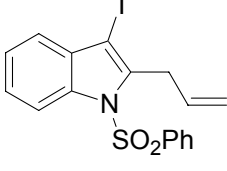
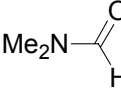
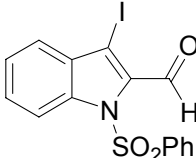
Schema 70: Darstellung und Umsetzung des 2-magnesierten Indols **131 mit Elektrophilen.**

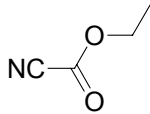
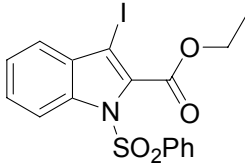
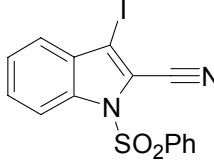
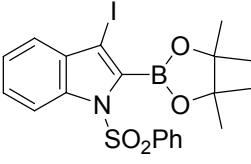
Durch Transmetallierung mit $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ des magnesierten Indols **131** auf Kupfer und Umsetzung mit aromatischen, heterocyclischen und aliphatischen Acylchloriden konnten die 2-acylierten Indole **136a–g** in 41–95% Ausbeute dargestellt werden (Eintrag 1–7 in Tabelle 7).

Das auf Kupfer transmetallierte Indol **131** ging ebenfalls geschmeidig eine 1,4-Addition mit 3-Iod-2-methylcyclohexanon ein. Das korrespondierende α,β -ungesättigte Ketoindol **136h** konnte in 71% Ausbeute isoliert werden (Eintrag 8). Die Umsetzung des auf Kupfer transmetallierten Indols **131** mit Allylbromid lieferte das allylierte Indol **136i** in 91% Ausbeute (Eintrag 9). Die direkte Reaktion des 2-magnesiumierten Indols **131** mit DMF ergab den Indolaldehyd **136j** in 32% Ausbeute (Eintrag 10). Durch direkte Umsetzungen mit Chlorameisensäureethylester und Tosylcyanid konnten der Indolester **136k** und das Indolnitril **136l** in 96% bzw. 84% Ausbeute isoliert werden (Eintrag 11 und 12). Wie bereits in Abschnitt 3.2.2 erwähnt, konnte der Indolylboronsäureester **132** durch die Umsetzung des 2-magnesiumierten Indols **131** mit MOBPIN in 76% Ausbeute dargestellt werden (Eintrag 13).

Tabelle 7: Darstellung und Umsetzung des 2-magnesiumierten Indols 131 mit Elektrophilen.

EINTRAG	2-MAGNESIERTES INDOL	ELEKTROPHIL/ BEDINGUNGEN ^[c]	PRODUKT	AUSBEUTE (%) ^[a]
1	 131	 80 °C, 2.5 h	 136a	71
2	131	 70 °C, 1.0 h	 136b	92
3	131	 80 °C, 10.0 h	 136c	95
4	131	 80 °C, 10.0 h	 136d	70

EINTRAG	2-MAGNESIERTES INDOL	ELEKTROPHIL/ BEDINGUNGEN ^[c]	PRODUKT	AUSBEUTE (%) ^[a]
5	131	 80 °C, 10.0 h	 136e	89
6	131	 80 °C, 10.0 h	 136f	41
7	131	 80 °C, 40 min	 136g	90
8	131	 80 °C, 10.0 h	 136h	71
9	131	 80 °C, 10.0 h	 136i	91
10	131	 RT, 10.0 h ^[b]	 136j	32

EINTRAG	2-MAGNESIERTES INDOL	ELEKTROPHIL/ BEDINGUNGEN ^[c]	PRODUKT	AUSBEUTE (%) ^[a]
11	131	 RT, 10.0 h ^[b]	 136k	96
12	131	Ts—C≡N 80 °C, 12.0 h ^[b]	 136l	84
13	131	MOBPIN RT, 10.0 h ^[b]	 132	76

[a] Ausbeute von analytisch reinem, isoliertem Produkt.

[b] Diese Reaktion benötigt keine Transmetallierung mit CuCN · 2LiCl.

[c] Für Stöchiometrie siehe experimenteller Teil.

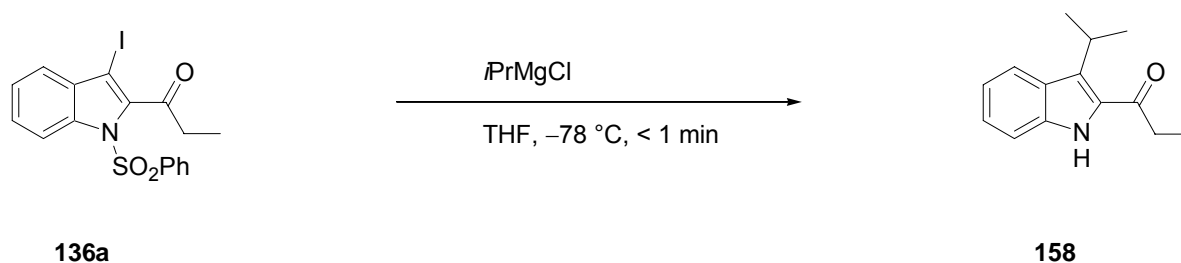
Es war also möglich, eine Reihe von 2-funktionalisierten Indolen **136a–l** bzw. **132** durch Iod-Magnesium-Austausch an 2,3-Diiodindolen mit *i*PrMgCl darzustellen. Dieses Verfahren lieferte bessere Ausbeuten und stellt allgemein eine leistungsfähigere Methodik dar als die bekannten Verfahren mit Lithiumreagenzien oder gemischten Lithiumcupraten.

4.4 Selektive Darstellung und Umsetzung 3-magnesierter 2-Acyl-substituierter Indolderivate

Das eigentliche Ziel dieser Arbeit über Indole war, magnesiierte Acyl-substituierte Indolderivate darzustellen, da ein Halogen-Magnesium-Austausch an aromatischen Ketonen nur durch spezielle, unökonomische Verfahren bekannt war.¹⁴⁷ Im ersten Teil dieser Doktorarbeit zeigte sich jedoch, dass das 2-Acyl-substituierte Indol **136a** mit Phenylmagnesiumchlorid zu magne-

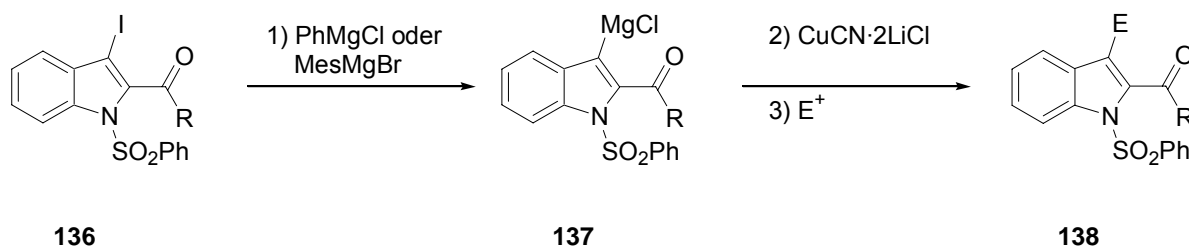
sieren und mit MOBPIN umzusetzen war (Schema 55). Hierbei gilt es zu vermerken, dass bei der Reaktion von Indol **136a** mit *i*PrMgCl bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sofort nach Zugabe des *Grignard*-Reagenzes ausschließlich das entschützte Indol **158** entstand, weshalb im Folgenden die weniger nucleophilen Magnesiumreagenzien PhMgCl oder MesMgBr zum Halogen-Magnesium-Austausch eingesetzt wurden (Schema 71).

So wurden die in Abschnitt 4.3 dargestellten 3-Iod-2-Acyl-substituierten Indole vom Typ **136** mit Phenylmagnesiumchlorid oder Mesitylmagnesiumbromid magnesiert, mit $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ auf Kupfer transmetalliert (außer bei der Umsetzung von **137a** mit MOBPIN und **137e** mit Cyanameisensäureethylester) und im Anschluss mit einem Elektrophil zu den 2,3-disubstituierten Acylindolen **138a–k** umgesetzt (Schema 72 und Tabelle 8).



Schema 71: Umsetzung des Acylindols 136a mit *i*PrMgCl bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.

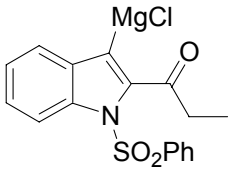
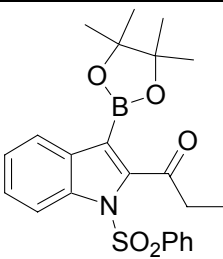
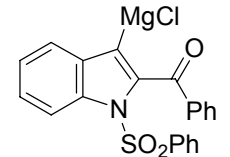
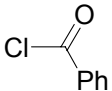
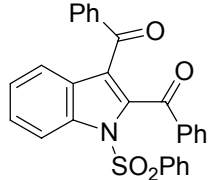
So reagierte, wie bereits beschrieben, das magnesierte Ethylketon **137a** direkt mit MOBPIN zum Indolboronsäureester **138a** in 73% Ausbeute (Eintrag 1 in Tabelle 8). Der Iod-Magnesium-Austausch verlief mit PhMgCl am Benzoylindol **136b** bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ in 4 h geschmeidig zum magnesierten Benzoylindol **137b**. Dessen Umsetzung mit Benzoylchlorid, nach Transmetallierung auf Kupfer, ergab das Diketon **138b** in 80% Ausbeute (Eintrag 2).

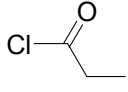
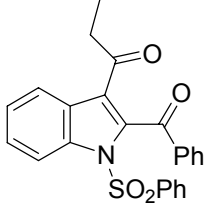
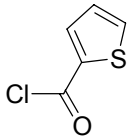
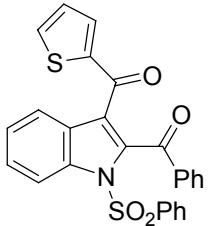
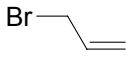
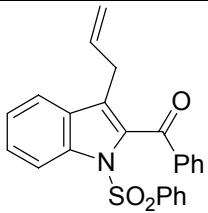
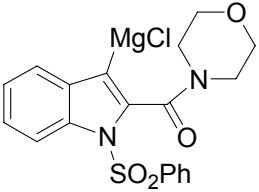
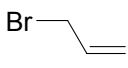
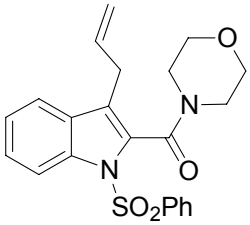
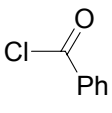
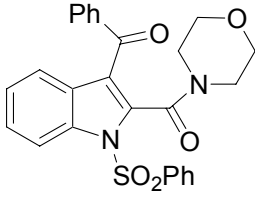
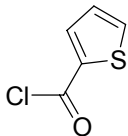
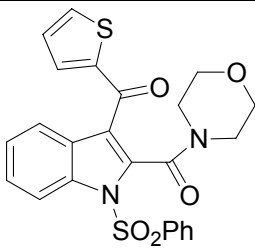


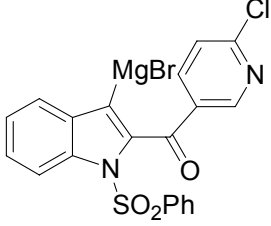
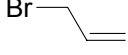
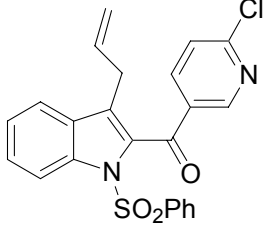
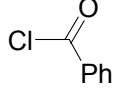
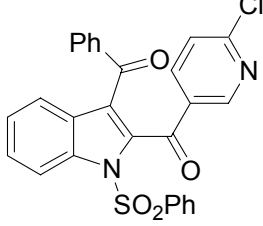
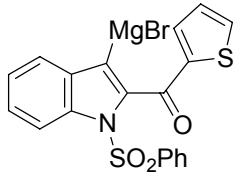
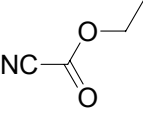
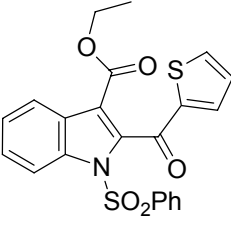
Schema 72: Darstellung magnesiierter Acylindole 137 und deren Umsetzung mit Elektrophilen.

Die Reaktion des magnesierten Benzoylindols **137b** mit Propionylchlorid und Thienylcarbon-säurechlorid gelang ebenfalls. So konnten die Indoldiketone **138c** und **138d** in 91% bzw. 44% Ausbeute isoliert werden (Eintrag 3 und 4). Nach Transmetallierung durch $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ reagierte Indol **137b** mit Allylbromid zum 3-allylierten Indol **138e** in 43% Ausbeute (Eintrag 5). Der Iod-Magnesium-Austausch am Morpholinoylindol **136e** dauerte mit PhMgCl bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ eine Stunde. Das erhaltene magnesierte Indol **137c** konnte nach Transmetallierung auf Kupfer mit Allylbromid zum allylierten Indol **138f** in 97% Ausbeute umgesetzt werden (Eintrag 6). Das auf Kupfer transmetallierte Morpholinoylindol **137c** konnte ebenfalls mit Benzoyl- und Thienylcarbon-säurechlorid zu den heterocyclischen Diacylen **138g** und **138h** in 79% bzw. 73% Ausbeute elaboriert werden (Eintrag 7 und 8). Ein vollständiger Iod-Magnesium-Austausch am Nicotinoylindol **136d** dauerte bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ mit Mesitylmagnesiumbromid 45 min. Das erhaltene magnesierte Nicotinderivat **137d** konnte nach Transmetallierung durch $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ mit Allylbromid und Benzoylchlorid zu den entsprechenden funktionalisierten Nicotinoylindolen **138i** und **138j** in 54% bzw. 64% Ausbeute umgesetzt werden (Eintrag 9 und 10). Die Iod-Magnesium-Austauschreaktion am Thiophenderivat **136c** war am besten mit Mesitylmagnesiumbromid durchzuführen. Ein vollständiger Austausch dauerte bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ eine Stunde. Das erhaltene magnesierte Indolderivat **137e** konnte direkt mit Cyanameisensäureethylester zum Thiophencarbon-säureester **138k** in 69% Ausbeute umgesetzt werden (Eintrag 11).

Tabelle 8: Darstellung magnesierter Acylindole 137 und deren Umsetzung mit Elektrophilen zu 2,3-disubstituierten Indolen 138.

EIN-TRAG	3-MAGNESIERTES ACYLINDOL	ELEKTROPHIL/ BEDINGUNGEN ^[e]	PRODUKT	AUSBEUTE (%) ^[c]
1	 <p>137a</p>	MOBPIN $-50\text{ }^\circ\text{C}, 2.0\text{ h}^{[a][d]}$	 <p>138a</p>	73
2	 <p>137b</p>	 $-50\text{ }^\circ\text{C}, 4.0\text{ h}^{[a]}$	 <p>138b</p>	80

EIN-TRAG	3-MAGNESIERTES ACYLINDOL	ELEKTROPHIL/ BEDINGUNGEN ^[e]	PRODUKT	AUSBEUTE (%) ^[c]
3	137b	 $-50\text{ }^{\circ}\text{C}, 4.0\text{ h}^{[a]}$	 138c	91
4	137b	 $-50\text{ }^{\circ}\text{C}, 4.0\text{ h}^{[a]}$	 138d	44
5	137b	 $-50\text{ }^{\circ}\text{C}, 4.0\text{ h}^{[a]}$	 138e	43
6	 137c	 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}, 1.0\text{ h}^{[a]}$	 138f	97
7	137c	 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}, 1.0\text{ h}^{[a]}$	 138g	79
8	137c	 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}, 1.0\text{ h}^{[a]}$	 138h	73

EIN-TRAG	3-MAGNESIERTES ACYLINDOL	ELEKTROPHIL/ BEDINGUNGEN ^[e]	PRODUKT	AUSBEUTE (%) ^[c]
9	 137d	 -40 °C, 45 min ^[b]	 138i	54
10	137d	 -40 °C, 45 min ^[b]	 138j	64
11	 137e	 -40 °C, 1.0 h ^{[b][d]}	 138k	69

[a] Iod-Magnesium-Austausch mit PhMgCl.

[b] Iod-Magnesium-Austausch mit MesMgBr.

[c] Ausbeute von analytisch reinem, isoliertem Produkt.

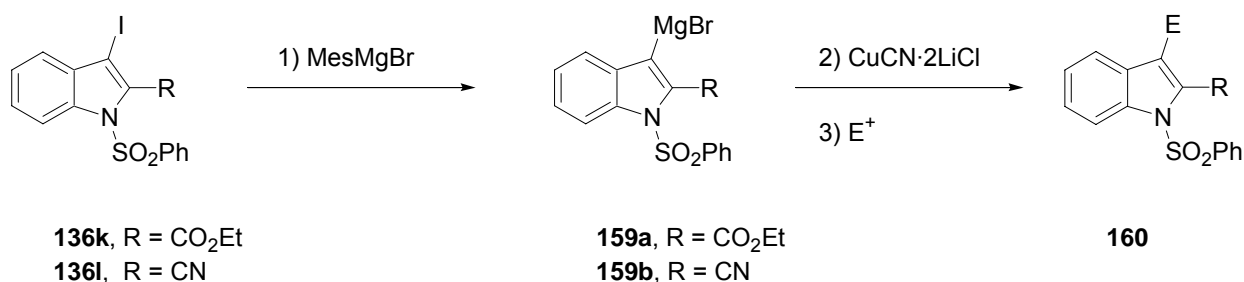
[d] Diese Reaktion benötigt keine Transmetallierung mit CuCN · 2LiCl.

[e] Für Stöchiometrie siehe experimenteller Teil.

Es gelang somit, eine Halogen-Magnesium-Austauschreaktion an einem Keton durchzuführen und die so erhaltenen magnesierte Ketone erfolgreich mit Elektrophilen umzusetzen. Dazu wurden die kommerziell erhältlichen Magnesiumreagenzien, PhMgCl und MesMgBr eingesetzt. Diese Methodik toleriert höchst sensitive funktionelle Gruppen und ermöglicht eine äußerst ökonomische Darstellung von 2,3-disubstituierten Indolen.

4.5 Selektive Darstellung und Umsetzung 3-magnesierter 2-Ester- und 2-Cyano-substituierter Indolderivate

Da es möglich war, wie im vorigen Kapitel gezeigt, eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion in Gegenwart einer Ketogruppe durchzuführen, stellte sich die Frage, ob auch andere sensitive Gruppen bei diesen Verfahren toleriert werden. So ergab die Reaktion des 3-Iodindolesters **136k** mit Phenylmagnesiumchlorid nicht das gewünschte magnesiierte Austauschprodukt. Jedoch durch Umsetzung mit Mesitylmagnesiumbromid konnte der magnesiierte Indolester **159a** bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ in 10 min erhalten werden. Durch direkte Reaktion mit Cyanameisensäureethylester konnte der Indoldiester **160a** in 59% Ausbeute isoliert werden (Schema 73 und Eintrag 1 in Tabelle 9).



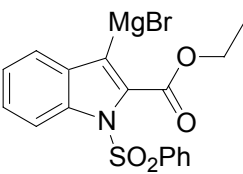
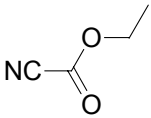
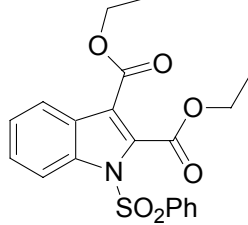
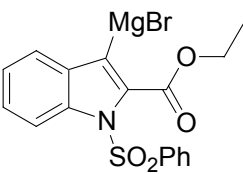
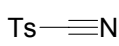
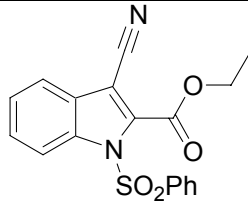
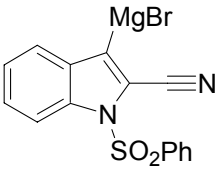
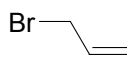
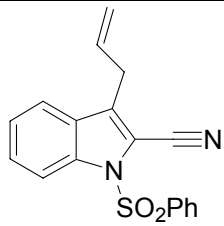
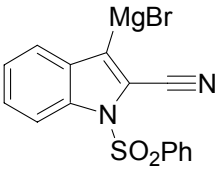
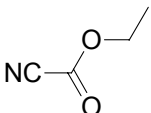
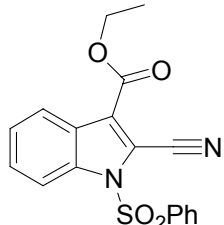
Schema 73: Darstellung und Umsetzung magnesierter Ester- und Cyanoindole.

Auch die direkte Umsetzung des magnesiierten Esters **159a** mit Tosylcyanid gelang und lieferte das Cyanoindol **160b** in 85% Ausbeute (Eintrag 2). Der Iod-Magnesium-Austausch am Cyanoindol **136l** konnte ebenfalls erfolgreich mit Mesitylmagnesiumbromid vollzogen werden und lieferte nach 45 min bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ das vollständig magnesiierte Cyanoindol **159b**. Dieses konnte nach Transmetallierung auf Kupfer und Reaktion mit Allylbromid in das allylierte Indol **160c** in 61% Ausbeute überführt werden (Eintrag 3). Das magnesiierte Nitril **159b** reagierte auch direkt mit Cyanameisensäureethylester zum Indolylcarbonsäureester **160d** in 85% Ausbeute (Eintrag 4).

Dieses Verfahren erlaubt also einen Halogen-Magnesium-Austausch, neben Ketonen auch bei Estern und Nitrilen. Die so erhaltenen magnesiierten Indole konnten erfolgreich mit verschiedenen Elektrophilen zu 2,3-disubstituierten Indolen umgesetzt werden. Insgesamt betrachtet

ist diese Methodik, basierend auf Phenylmagnesiumchlorid und Mesitylmagnesiumbromid, leistungsfähiger als bereits bekannte Verfahren.

Tabelle 9: Darstellung und Umsetzung magnesierter Ester- und Cyanoindole mit Elektrophilen zu den disubstituierten Indolen 160.

EINTRAG	3-MAGNESIERTES INDOL	ELEKTROPHIL/ BEDINGUNGEN ^[e]	PRODUKT	AUSBEUTE (%) ^[c]
1	 <p>159a</p>	 <p>–40 °C, 10 min^{[b][d]}</p>	 <p>160a</p>	59
2	 <p>159a</p>	 <p>–40 °C, 10 min^{[b][d]}</p>	 <p>160b</p>	85
3	 <p>159b</p>	 <p>–40 °C, 45 min^[b]</p>	 <p>160c</p>	61
4	 <p>159b</p>	 <p>–40 °C, 45 min^{[b][d]}</p>	 <p>160d</p>	85

[a] Iod-Magnesium-Austausch mit PhMgCl.

[b] Iod-Magnesium-Austausch mit MesMgBr.

[c] Ausbeute von analytisch reinem, isoliertem Produkt.

[d] Diese Reaktion benötigt keine Transmetallierung mit CuCN · 2LiCl.

[e] Für Stöchiometrie siehe experimenteller Teil.

5 SELEKTIVE DARSTELLUNG UND UMSETZUNG DIREKT MONO- UND MULTIPEL-MAGNESIERTER ARENE

5.1 Einleitung

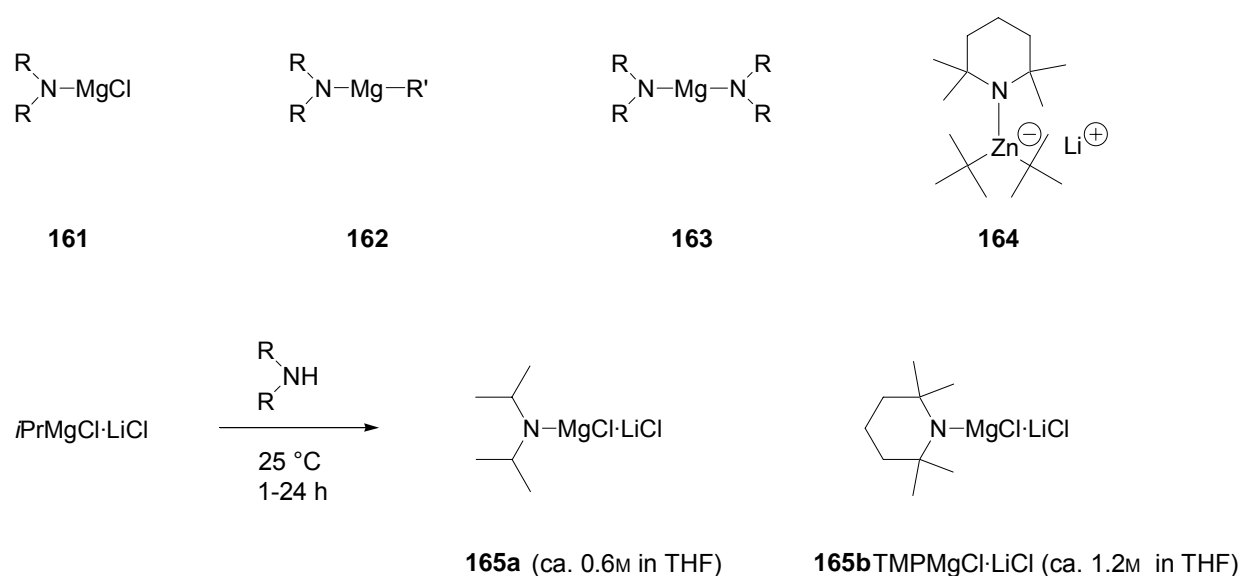
Die direkte Metallierung ist eine der effizientesten Transformationen in der organischen Synthese, da sie die regioselektive Funktionalisierung verschiedenster Carbo- und Heteroarene ermöglicht und dabei nur das geringste und deswegen weitverbreitetste Strukturmerkmal organischer Verbindungen fordert, eine Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindung.¹⁴⁸

Bisher wurden für derartige Deprotonierungen Organolithiumreagenzien (wie z.B. *s*BuLi) oder Lithiumamide (vom Typ R₂NLi) eingesetzt,¹⁴⁹ die allerdings wegen ihrer hohen Reaktivität und starken Nucleophilie zum einen oft unerwartete Nebenreaktionen verursachen (z.B. *Chichibabin*-Addition)¹⁵⁰ und zum anderen sensitive funktionelle Gruppen wie Ester oder Ketone nicht tolerieren.¹⁵¹ Des Weiteren erfordert die Instabilität von Lithiumamiden in THF bei Raumtemperatur eine *In-Situ*-Generierung dieser Reagenzien, was ihre Verwendung in der Synthese einschränkt. Zusätzlich benötigt die Deprotonierung aromatischer Substrate mit Lithiumbasen sehr niedrige Temperaturen (−70 bis −90 °C), was eine Reaktionsführung im großen Maßstab erschwert. Eine weitere Einschränkung besteht darin, dass für regioselektive direkte Metallierungen in den meisten Fällen Metall-dirigierende Gruppen eingesetzt werden müssen, wobei diese mit der hohen Reaktivität der eingesetzten Lithiumbase kompatibel sein sollten, und so die Auswahl dementsprechend eingeschränkt ist.¹⁵² So wurden alternative Methoden unter Verwendung von Magnesiumamiden¹⁵³ vom Typ **161–163**, Amidozinkaten vom Typ **164** oder *n*BuLi/Lithiumaminoalkoxid-Aggregaten entwickelt (Schema 74), die es ermöglichen, Heterocyclen in α -Stellung zum Heteroatom zu deprotonieren.¹⁵⁴ *Eaton et al.* beschäftigten sich mit der niedrigen Löslichkeit der Magnesiumamide R₂NMgCl (**161**) und entwickelten Anwendungen für Magnesiumamide des Typs R₂NMgR' (**162**) und (R₂N)₂Mg (**163**).⁵¹ Für hohe Umsätze muss man allerdings normalerweise einen großen Überschuss der Magnesiumamide einsetzen (2–12 Äquiv.), was in der Folge die Reaktion mit Elektrophilen erschwert. Es werden unter Umständen bis zu zehn Äquivalente des Elektrophils benötigt. In

ähnlicher Weise erfordern Amidozinkate vom Typ **164** den Einsatz von 3.5–4 Äquivalenten eines Elektrophils in nachfolgenden Abfangreaktionen.

Die Entwicklung einer kostengünstigen, leicht löslichen Magnesiumbase mit hoher kinetischer Aktivität wäre somit wünschenswert.

In unseren Laboratorien wurde kürzlich herausgefunden (siehe Kapitel 3), dass die Zugabe von Lithiumchlorid zu Alkylmagnesiumchloriden hochaktive Reagenzien des Typs $\text{RMgCl}_2 \cdot \text{Li}^+$ ^{+88,112,155} und $\text{R}_2\text{MgCl} \cdot \text{Li}^+$ ⁺¹⁵⁶ ergibt, die in Brom-Magnesium-Austauschreaktionen deutlich schneller reagieren als ihre Analoga RMgX und R_2Mg ohne Zusatz von Lithiumchlorid.

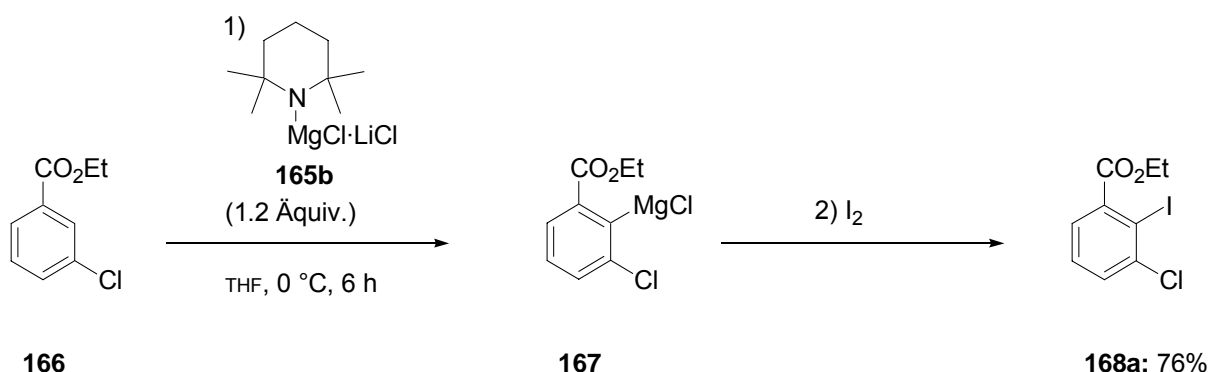


Schema 74: Typische Magnesium-Basen für die Metallierung von Arenen und Heteroarenen und Synthese gemischter Mg/Li-Amide.

Es wurden daher die entsprechenden gemischten Magnesium-Lithium-Amide des Typs $\text{R}_2\text{NMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**165**) durch Reaktion von $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ mit Diisopropylamin oder 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (TMPH) in THF ($25\text{ }^\circ\text{C}$, 1–24 h) dargestellt (Schema 74).¹⁵⁷ Wie sich herausstellte, haben die resultierenden Mg/Li-Reagenzien **165a** und **165b** sowohl eine ausgezeichnete Löslichkeit in THF (0.6 M bzw. 1.2 M) als auch eine gesteigerte Basizität und Regio-selektivität hinsichtlich der Magnesierung von Heteroarenen.

5.2 Selektive Darstellung und Umsetzung direkt mono- und multipel-magnesierter Arene

Es stellte sich die Frage, ob neben Heteroaromaten auch die weniger aciden, carbocyclischen Aromaten mit $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**165b**) zu magnesieren sind. Auf der Suche nach geeigneten Substraten wurde u.a. Ethylbenzoat stöchiometrisch mit $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**165b**) versetzt. Es zeigte sich jedoch, dass eine Esterfunktionalität nur eine unzureichend aktivierende Metall-dirigierende Gruppe ist, da keine *ortho*-Magnesierung durchzuführen war.¹⁵⁸ Jedoch trat in Gegenwart eines *meta*-Chloratoms mit 1.2 Äquivalenten $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**165b**) eine geschmeidige Magnesierung von 3-Chlorethylbenzoat (**166**) bei 0 °C in 6 h ein. Die erhaltene Arylmagnesiumspezies **167** ergab nach Iodolyse das erwartete Aryliodid **168a** in 76% Ausbeute (Schema 75 und Eintrag 1 in Tabelle 10). Dieses Experiment bestätigt, dass die Elektronendichte aromatischer Ringe natürlich auch von Bedeutung ist und Elektronen-arme Benzole leichter eine Magnesierung eingehen.¹⁵⁹

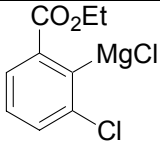
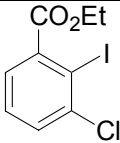
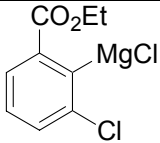
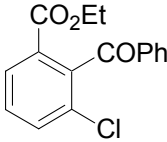
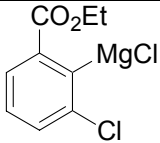
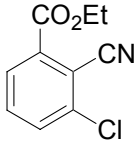
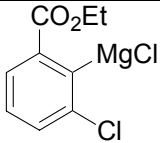
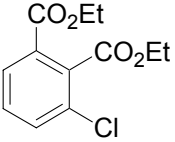
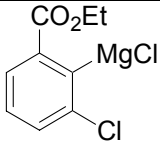
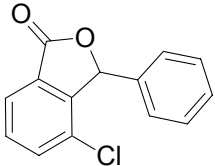


Schema 75: Direkte Magnesierung des Benzoessäureesters 166 mit $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (165b) und nachfolgende Iodolyse.

Das mit $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ direkt metallierte Benzolderivat **167** konnte ebenso mit $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ auf Kupfer transmetalliert werden und in Folge mit Benzoylchlorid zum polyfunktionellen Keton **168b** in 81% Ausbeute umgesetzt werden (Eintrag 2). Die direkte Umsetzung des *Grignard*-Reagenzes **167** mit Tosylcyanid und Cyanameisensäureethylester führte zu dem Esternitril **168c** und dem Diester **168d** in 76% bzw. 79% Ausbeute (Eintrag 3 und 4). Bei der Umsetzung des magnesierten Esters **167** mit Benzaldehyd kam es zu einer sponta-

nen intramolekularen Cyclisierung. Das so erhaltene Lacton **168e** konnte in 77% Ausbeute isoliert werden (Eintrag 5). Die Bildung des Lactons **168e** bestätigt eine Magnesierung in α -Stellung zur Ethylestergruppe.

Tabelle 10: Direkte Magnesierung des carbocyclischen Aryls 166 mit $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (165b**) zum magnesierten Ester **167** und nachfolgende Umsetzung mit einem Elektrophil zum polyfunktionalen Aryl **168**.**

EINTRAG	GRIGNARD-REAGENZ	ELEKTROPHIL/BEDINGUNGEN FÜR METALLIERUNG ^[d]	PRODUKT	AUSBEUTE (%) ^[b]
1	 167	I_2 $0\text{ }^\circ\text{C}, 6\text{ h}^{\text{[a][c]}}$	 168a	76
2	 167	PhCOCl $0\text{ }^\circ\text{C}, 6\text{ h}^{\text{[a]}}$	 168b	81
3	 167	TsCN $0\text{ }^\circ\text{C}, 6\text{ h}^{\text{[a][c]}}$	 168c	76
4	 167	EtOCOCl $0\text{ }^\circ\text{C}, 6\text{ h}^{\text{[a][c]}}$	 168d	79
5	 167	PhCHO $0\text{ }^\circ\text{C}, 6\text{ h}^{\text{[a][c]}}$	 168e	77

[a] Metallierung mit 1.2 Äquiv. $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$.

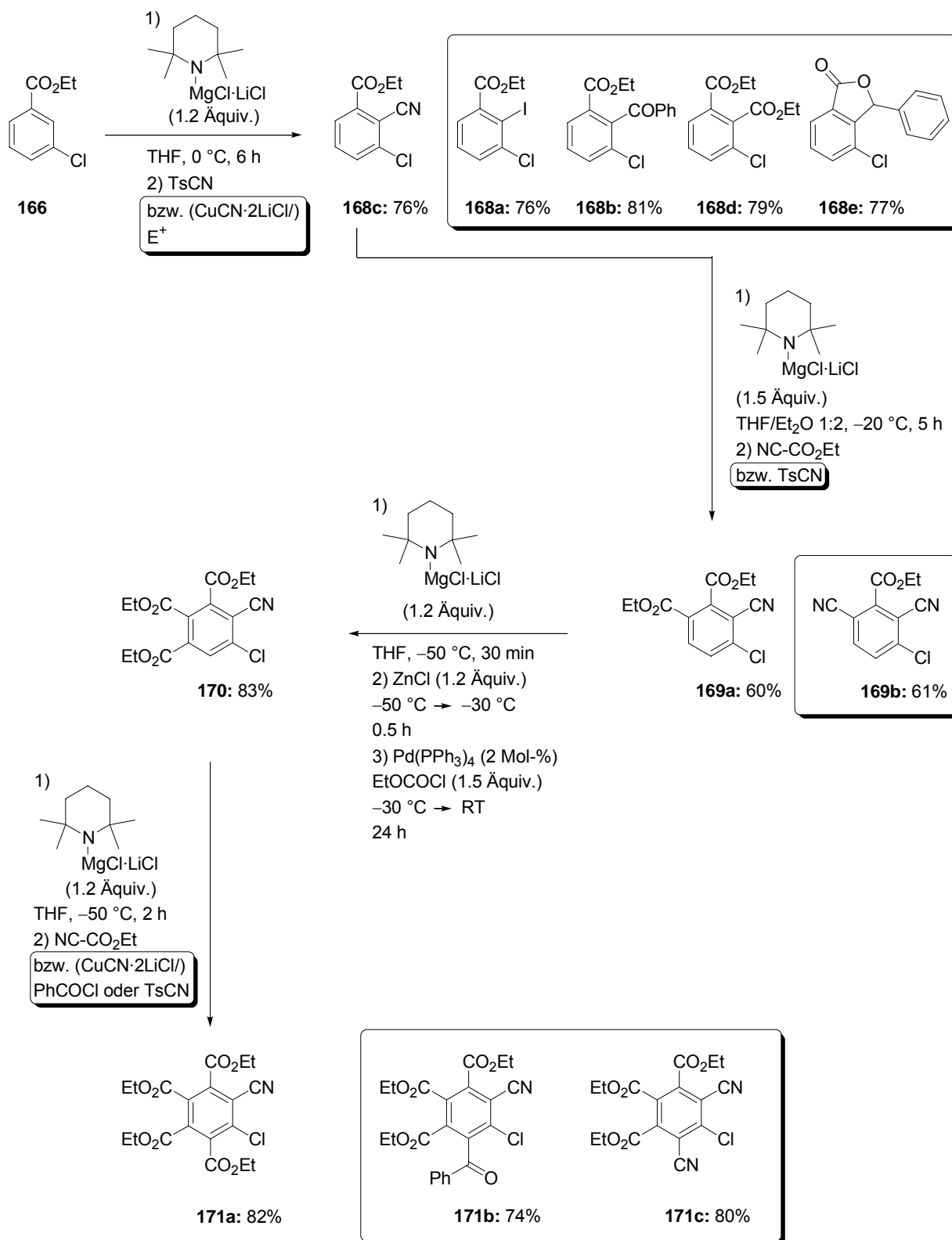
[b] Ausbeute von analytisch reinem, isoliertem Produkt.

[c] Diese Reaktion benötigt keine Transmetallierung mit $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$.

[d] Für Stöchiometrie siehe experimenteller Teil.

Es galt zu erforschen, ob eine sukzessive Funktionalisierung von 3-Chlorethylbenzoat **166** durch ein Protokoll, bestehend aus sequenzieller direkter Magnesierung mit $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**165b**) und nachfolgender Umsetzung mit einem Elektrophil, möglich ist, und so im perfekten Falle eine Methodik entwickelt werden könnte, welche die Synthese von hexa-substituierten Benzolen ermöglicht. Demzufolge wurden die durch Mono-Magnesierung und Umsetzung mit einem Elektrophil dargestellten tri-substituierten Benzole **168a–e** (Einträge 1–5 in Tabelle 10) erneut einer direkten Magnesierung mit $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**165b**) unterzogen. Bei den Chlorbenzolen **168a–b** und **168d–e** war dies unter keinen Reaktionsbedingungen möglich, doch die Reaktion von Benzotrinitril **168c** mit $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**165b**) ließ eine weitere regioselektive Magnesierung in α -Stellung zur Carbonsäureestergruppe zu und führte nach Umsetzung mit Cyanameisensäureethylester (1.7 Äquivalenten) zum Diester **169a** in 60% Ausbeute (Schema 76). Die Verwendung eines THF/Et₂O (1:2) Lösemittelgemisches war essenziell zur Kontrolle der Regioselektivität der Magnesierung (> 95% regioselektiv). Bei Reaktionsführung in reinem THF war eine kompetitive Metallierung in α -Position zum Chlorsubstituenten von **168c** zu beobachten (ca. 10% relativ zu **169a** durch GC-Analyse). Die Magnesierung des Esternitrils **168c** mit $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**165b**) und nachfolgende Umsetzung des erhaltenen magnesierten Nitrils mit Tosylcyanoformat führte zum tetra-substituierten Dinitril **169b** in 61% Ausbeute (Schema 76).

Der Diester **169a** und das Dinitril **169b** wurden erneut einer direkten Magnesierung mit $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**165b**) unterzogen, wobei nur der Diester **169a** regioselektiv zu magnesieren war. Das Dinitril **169b** wurde je in α -Stellungen zu den beiden Substituenten, Cyanogruppe und Chloratom, magnesiert. Dieses Experiment verdeutlicht, wie sinnvoll das Konzept einer Komplex-induzierten Näherung, ausgelöst hier durch die hervorragenden dirigierenden-Eigenschaften der Ethylestergruppe, in der metallorganischen Synthese eingesetzt werden kann. Der nach bereits einer halben Stunde bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durch Magnesierung von **169a** mit $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**165b**) erhaltene metallierte Diester konnte auf Zink transmetalliert werden, und in einer Palladium-katalysierten Acylierung mit Chlorameisensäureethylester¹⁶⁰ zum Triester **170** in 83% Ausbeute umgesetzt werden (Schema 76). Die direkte Umsetzung des magnesierten Diesters **169a** mit Cyanameisensäureethylester führte auch zum Triester **170**, doch war hierbei das Nebenprodukt¹⁶¹ aus der Reaktion von überschüssigen $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**165b**) mit Cyanameisensäureethylester nicht vom Triester **170** zu trennen, weswegen das Verfahren über die Zinkspezies entwickelt wurde.



Schema 76: Sukzessive Magnesierungen von 3-Chlorbenzoes\u00e4ureethylester (166), gefolgt von Umsetzungen mit Elektrophilen, welche zu hexa-substituierten Benzolen vom Typ 171 f\u00fchren.

Der erhaltene Triester **170** konnte erneut erfolgreich nach zwei Stunden bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**165b**) magnesiert werden und lieferte durch die Umsetzung mit Cyanameisensäureethylester den gewünschten Tetraester **171a** in 82% Ausbeute (Schema 76). Es gelang auch, den magnesierten Triester **170** mit $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ auf Kupfer transzumetallieren und in Folge mit Benzoylchlorid zum penta-substituierten Benzophenonderivat **171b** in 74% Ausbeute umzusetzen (Schema 76).

Um die beschriebene Regioselektivität der sequenziellen Magnesierungen, ausgehend vom 3-Chlorbenzoesäureethylester (**166**) zu den hexa-substituierten Benzolen **171**, zu bestätigen, wurde der magnesierte Triester **170** mit Tosylcyanid versetzt. Das symmetrische Dinitril **171c** konnte in 80% Ausbeute isoliert werden (Schema 76). Auf Grund der C_2 -Symmetrie¹⁶² vom hexa-substituierten Aryl **171c** sind im ^{13}C -NMR-Spektrum 11 Kohlenstoffsignale zu erwarten, was durch das zugehörige Spektrum bestätigt wurde (siehe experimenteller Teil).¹⁶³ Des Weiteren wurden HMBC-Spektren der Ethylester **166**, **168c**, **169a** und **170** aufgenommen (siehe experimenteller Teil).

In Abbildung 3 ist der Diethylester **169a** abgebildet, wobei die Kohlenstoffatome mit den Zahlen 1–13 und die Wasserstoffatome mit den kleinen Buchstaben a–f beschriftet sind.

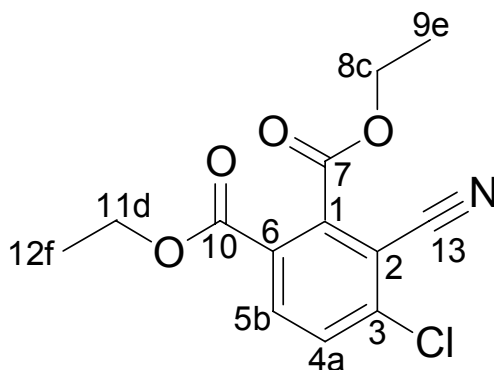


Abbildung 3: Diethylester 169a. Beschriftung: Kohlenstoffatome (1–13), Wasserstoffatome a–f.

In Abbildung 4 ist das ^1H -NMR-Spektrum und in Abbildung 5 das ^{13}C -NMR-Spektrum des Diethylesters **169a** mit der jeweiligen Zuordnung der Kohlenstoff- bzw. Wasserstoffatome wiedergegeben.

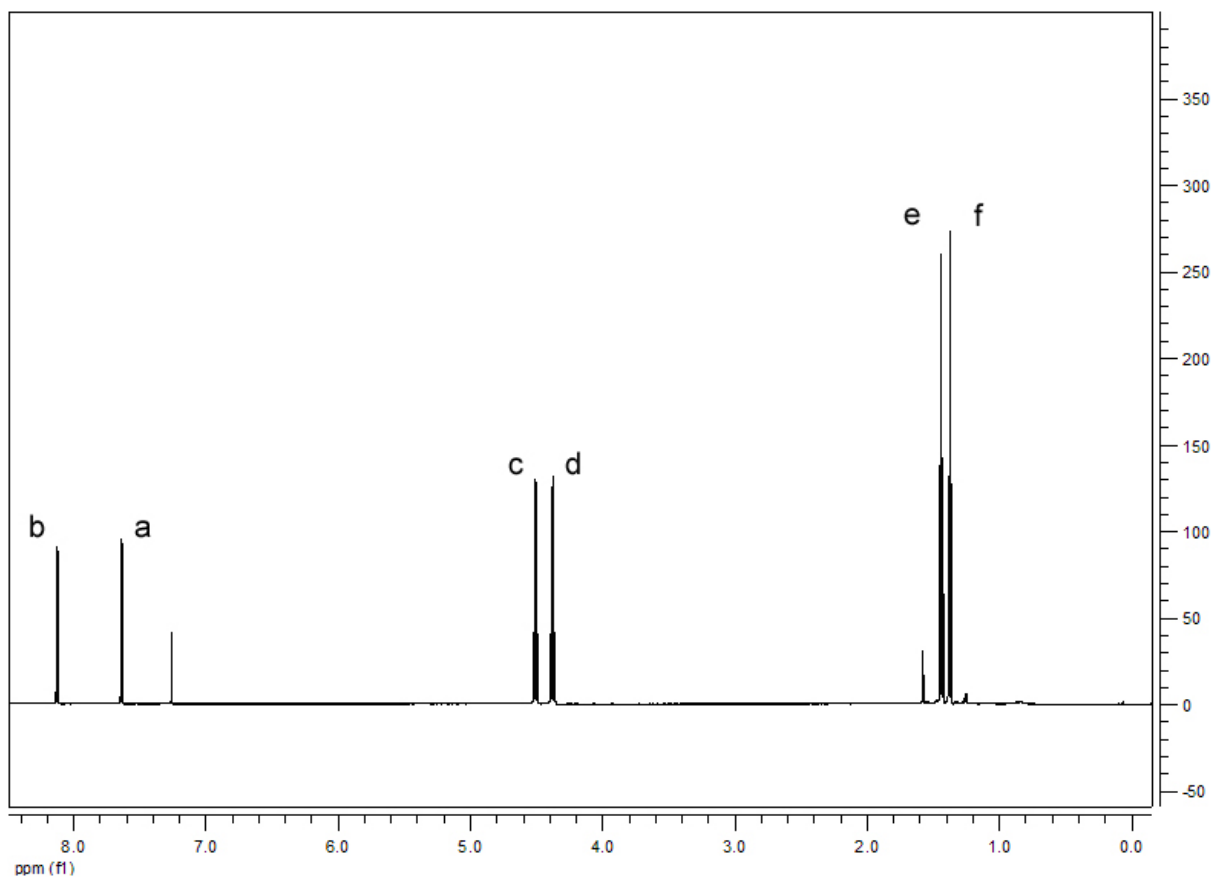


Abbildung 4: ¹H-NMR-Spektrum des Diethylesters 169a.

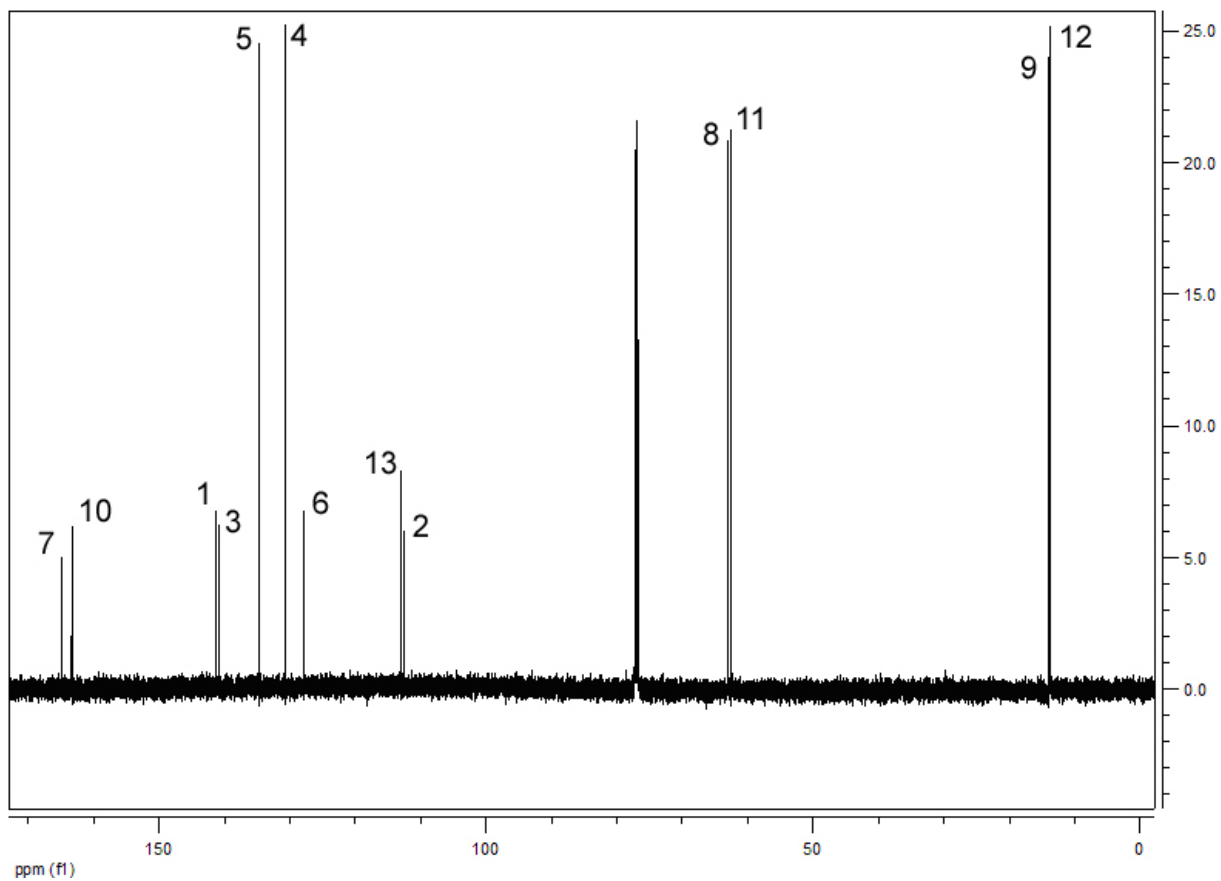


Abbildung 5: ¹³C-NMR-Spektrum des Diethylesters 169a.

Abbildung 6 zeigt das HMBC-Spektrum des Diethylesters **169a**. Auf der Horizontalen ist das ^{13}C -NMR-Spektrum und auf der Vertikalen das ^1H -NMR-Spektrum wiedergegeben. Man sieht, dass beide Carbonylkohlenstoffatome 7 und 10 mit den jeweiligen Protonen der CH_2 -Estergruppe c und d koppeln (7c und 10d in Abbildung 6). Jedoch tritt nur eine $^3J_{(\text{C,H})}$ -Kopplung der beiden Carbonylkohlenstoffatome 7 und 10 zu den aromatischen Protonen a und b auf (10b in Abbildung 6).

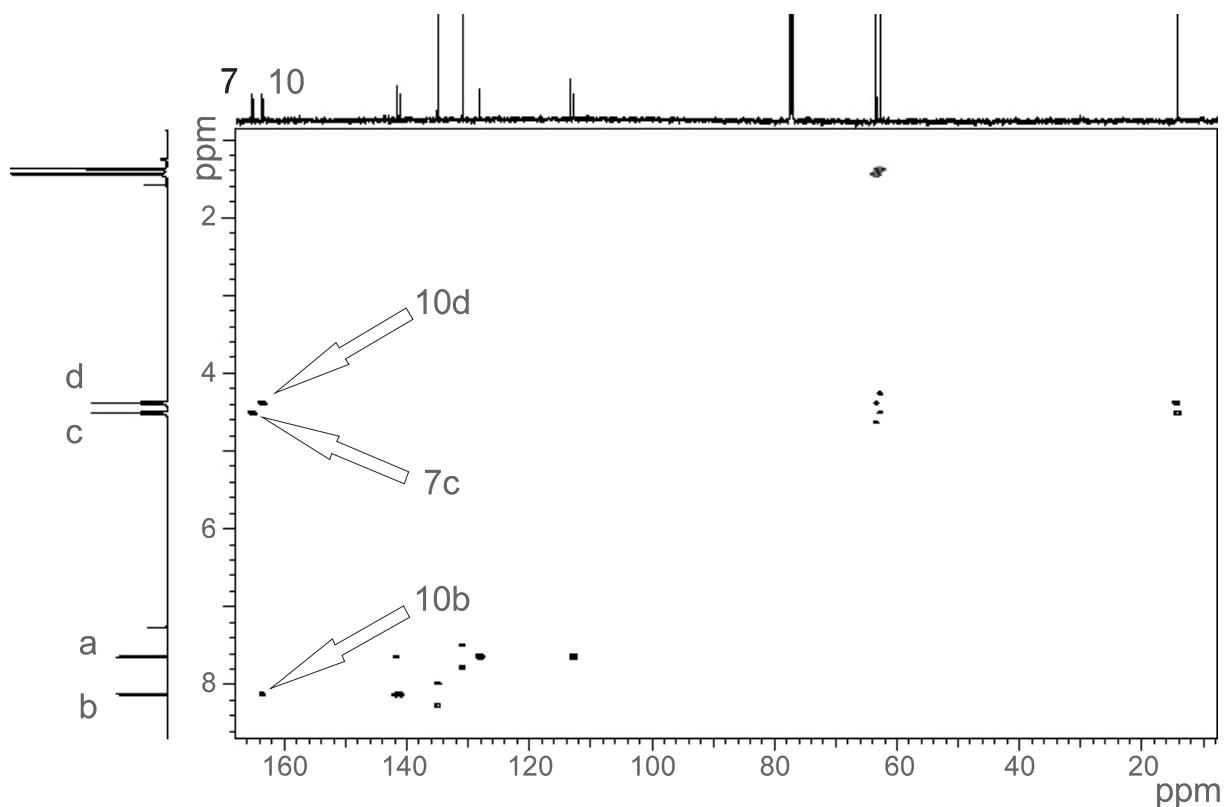
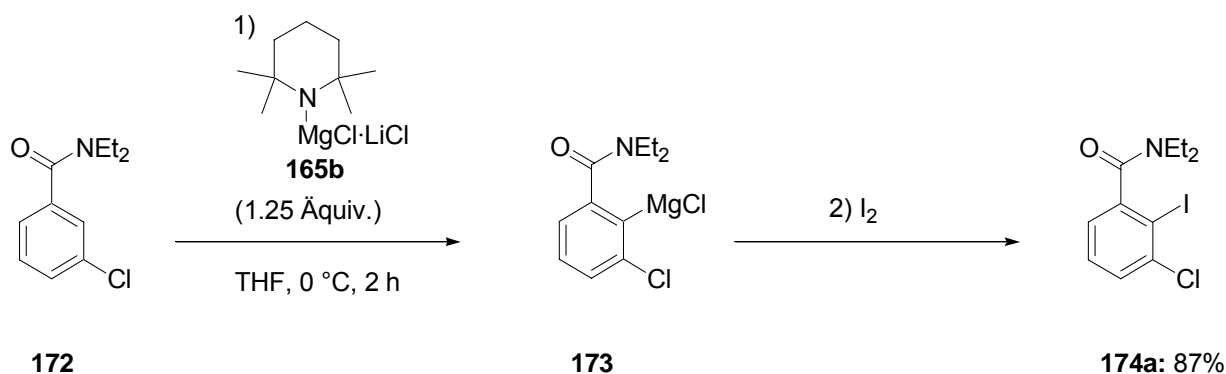


Abbildung 6: HMBC-Spektrum des Diethylesters 169a.

Dies zeigt, dass nur das Carbonylkohlenstoffatom 10 mit dem aromatischen Wasserstoff b koppelt und somit beide Estergruppen in Nachbarstellung zueinander positioniert sein müssen. Da es zudem bei der Umsetzung vom magnesiumierten 3-Chlorbenzoat (**167**) mit Benzaldehyd zur Cyclisierung zum Lacton **168e** kam, muss die erste Magnesierung am Kohlenstoffatom 2 und die zweite am Kohlenstoffatom 6 stattgefunden haben (Schema 76).

Es war somit möglich, ein regioselektives Verfahren, bestehend aus direkter multipler Magnesierung mit $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**165b**) und anschließender Umsetzung mit Elektrophilen, zu entwickeln, welches eine sequenzielle Funktionalisierung zu hexa-funktionalisierten carbocyclischen Aromaten erfolgreich gestattet.

In analoger Weise wurde das Diethylesteramidderivat **172** mit $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**165b**) versetzt. Hierbei kam es bereits nach zwei Stunden bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ zur vollständigen direkten Magnesierung, was die bekannten guten Metall-dirigierenden Eigenschaften der Diethylamidgruppe bestätigt. Das so erhaltene magnesierte Amid **173** konnte durch Iodolyse in das trisubstituierte Aryliodid **174a** in 87% Ausbeute überführt werden (Schema 77 und Eintrag 1 in Tabelle 11).

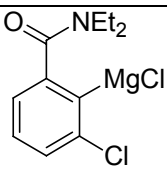
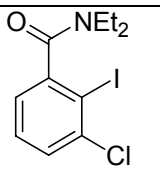
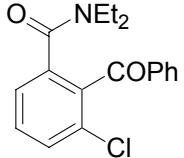
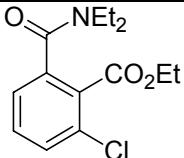
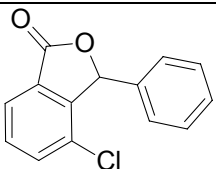


Schema 77: Direkte Magnesierung des carbocyclischen Amides **172 mit $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**165b**) und nachfolgende Iodolyse.**

Das magnesierte 3-Chloramid **173** konnte ebenfalls erfolgreich mit $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ auf Kupfer transmetalliert werden und nachfolgend mit Benzoylchlorid zum substituierten Benzophenonderivat **174b** in 79% Ausbeute umgesetzt werden (Eintrag 2). Durch direkte Umsetzung des magnesierten Amides **173** mit Cyanameisensäureethylester war es möglich, das Esteramid **174c** in 91% Ausbeute zu isolieren (Eintrag 3). Die Reaktion des *Grignard*-Reagenzes **173** mit Benzaldehyd führte, wie beim magnesierten Esterderivat **167** (Eintrag 5 in Tabelle 10), unter spontaner Cyclisierung zum Chlorlacton **168e** in 83% Ausbeute (Eintrag 4).

Es war also analog zum 3-Chlorbenzoat **166** auch am entsprechenden Diethylamidreagenz **172** eine direkte Magnesierung mit $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**165b**) durchzuführen. Die so erhaltenen magnesierten Amide **173** reagierten bereitwillig mit Elektrophilen zu den gewünschten trisubstituierten Arylamiden **174** und **168e** (Einträge 1–4 in Tabelle 11).

Tabelle 11: Direkte Magnesierung des carbocyclischen Aryls 172 mit TMPMgCl · LiCl (165b) zum magnesierten Amid 173 und nachfolgende Umsetzung mit einem Elektrophil zum polyfunktionellen Aryl 174/168e.

EIN-TRAG	GRIGNARD-REAGENZ	ELEKTROPHIL/BEDINGUNGEN FÜR METALLIERUNG ^[d]	PRODUKT	AUSBEUTE (%) ^[b]
1	 173	I ₂ 0 °C, 2 h ^{[a][c]}	 174a	87
2	173	PhCOCl 0 °C, 2 h ^[a]	 174b	79
3	173	EtOCOCN 0 °C, 2 h ^{[a][c]}	 174c	91
4	173	PhCHO 0 °C, 2 h ^{[a][c]}	 168e	83

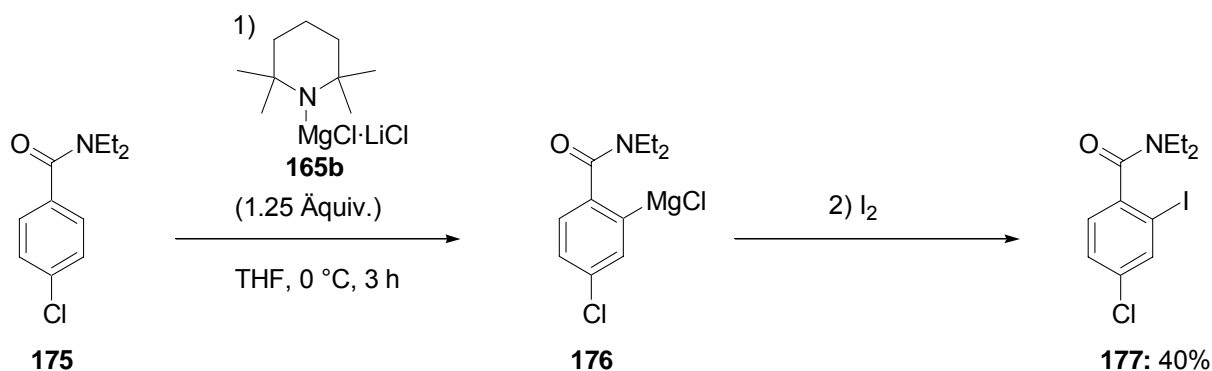
[a] Metallierung mit 1.25 Äquiv. TMPMgCl · LiCl.

[b] Ausbeute von analytisch reinem, isoliertem Produkt.

[c] Diese Reaktion benötigt keine Transmetallierung mit CuCN · 2LiCl.

[d] Für Stöchiometrie siehe experimenteller Teil.

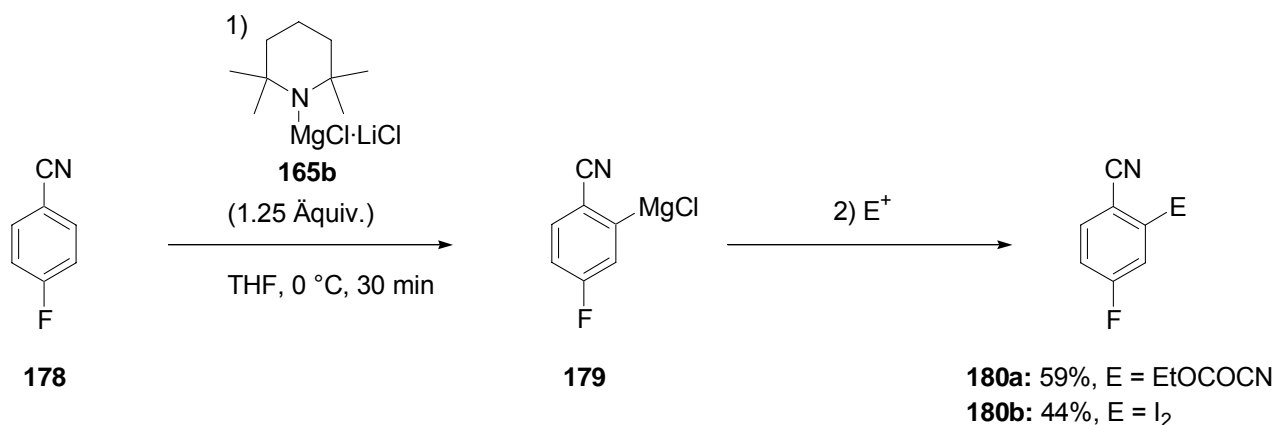
Direkte Metallierungen durch Organometallreagenzien werden hauptsächlich an 1,3-disubstituierten aromatischen Substraten durchgeführt, da so die regioselektive Deprotonierung in 2-Stellung gegenüber denen in den anderen beiden α -Positionen favorisiert wird. Deswegen wurde 4-Chloramid **175** mit TMPMgCl · LiCl (**165b**) versetzt (Schema 78).



Schema 78: Direkte Magnesierung des 4-Chloramides **175 mit TMPMgCl · LiCl (**165b**) und nachfolgende Iodolyse.**

Nach drei Stunden Rühren bei 0 °C wurde das magnesiierte Amid **176** mit Iod umgesetzt. Das Iodaren **177** konnte in 40% Ausbeute isoliert werden, wobei kein Startmaterial oder andere niedermolekulare Reaktionsprodukte detektiert werden konnten (Schema 78).¹⁶⁴

An 4-Fluorbenzonnitril (**178**) war es ebenfalls möglich, mit TMPMgCl · LiCl (**165b**) eine Magnesierung durchzuführen (Schema 79).¹⁶⁵ Das nach bereits 30 min bei 0 °C erhaltene magnesiierte Nitril **179** konnte direkt mit Cyanameisensäureethylester zum Cyanoester **180a** in 59% Ausbeute umgesetzt werden. Durch Iodolyse des magnesiierten Fluorides **179** konnte das Iodnitril **180b** in 44% Ausbeute dargestellt werden (Schema 79).



Schema 79: Direkte Magnesierung von 4-Fluorbenzonnitril (178**) mit TMPMgCl · LiCl (**165b**) und nachfolgende Umsetzung mit einem Elektrophil.**

Es gelang also ebenfalls, 1,4-disubstituierte carbocyclische Aromaten direkt zu magnesieren. Dabei wurde sogar eine Magnesierung in Gegenwart einer Cyanogruppe vollzogen, welche nur selten kompatibel bei direkten Magnesierungen ist.

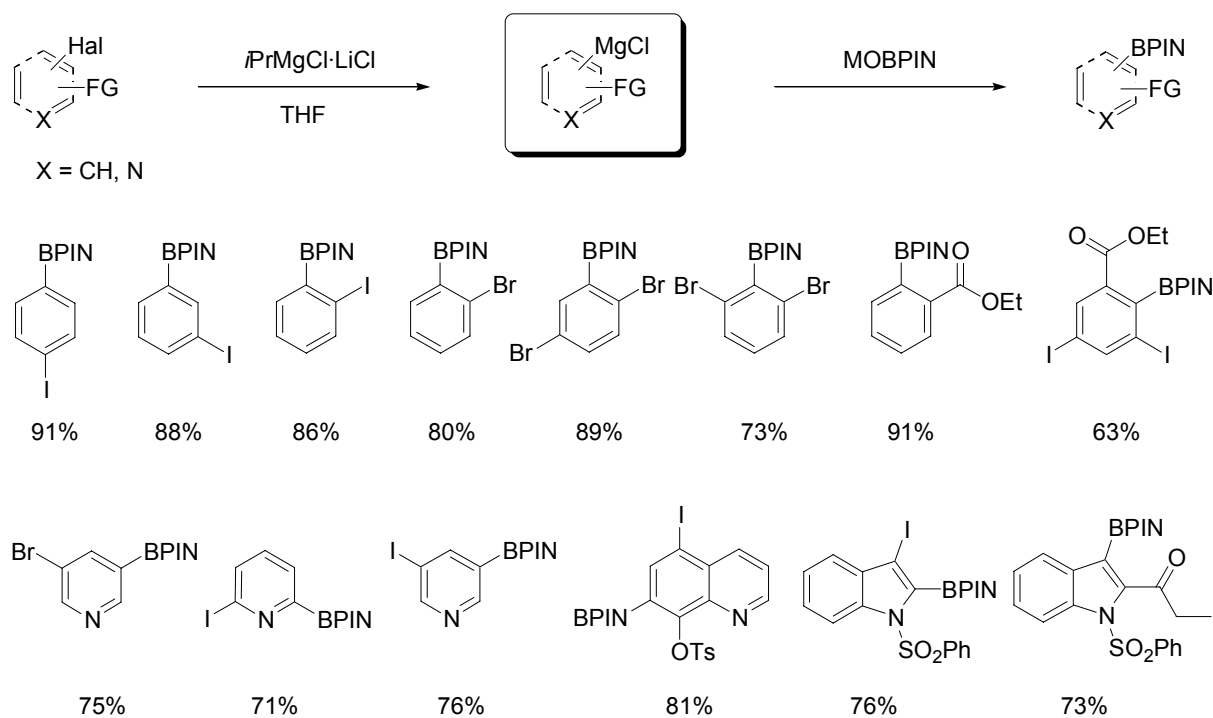
6 ZUSAMMENFASSUNG

Mit dieser Dissertation sollten neue funktionalisierte Organomagnesiumreagenzien synthetisiert werden.

6.1 Selektive Darstellung und Umsetzung gemischt bimetallischer aromatischer und heterocyclischer Reagenzien

6.1.1 Darstellung aromatischer und heterocyclischer Boronsäureester

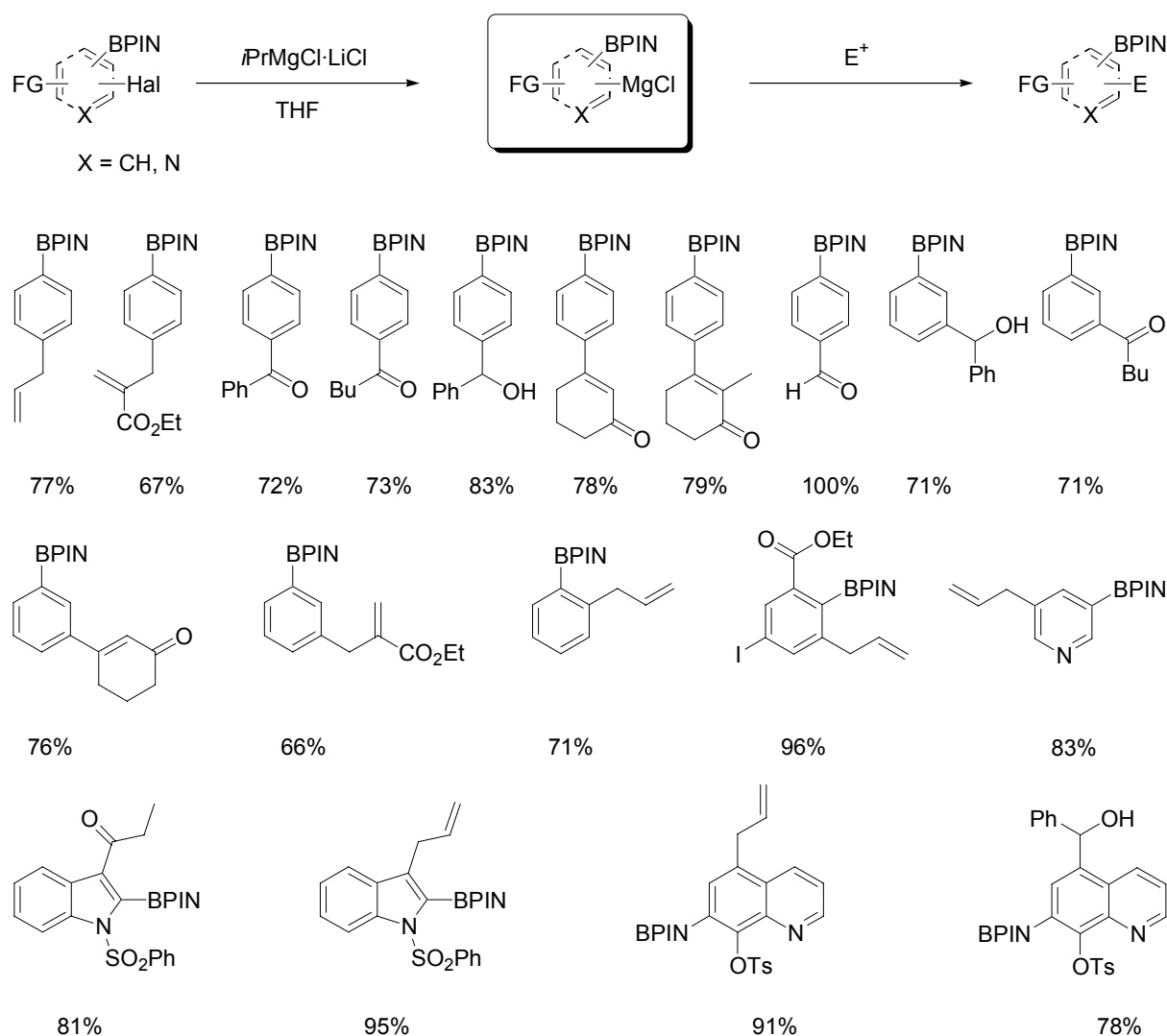
Im ersten Projekt dieser Doktorarbeit wurde eine neue Methodik zur Darstellung von aromatischen und heterocyclischen Boronsäureestern durch eine Halogen-Magnesium-Austauschreaktion etabliert, welche leistungsfähiger als bekannte Verfahren ist (Schema 80).



Schema 80: Selektive Darstellung aromatischer und heterocyclischer Boronsäureester durch Hal/Mg-Austausch und Umsetzung mit MOBPIN.

6.1.2 Darstellung magnesierter aromatischer und heterocyclischer Boronsäureester

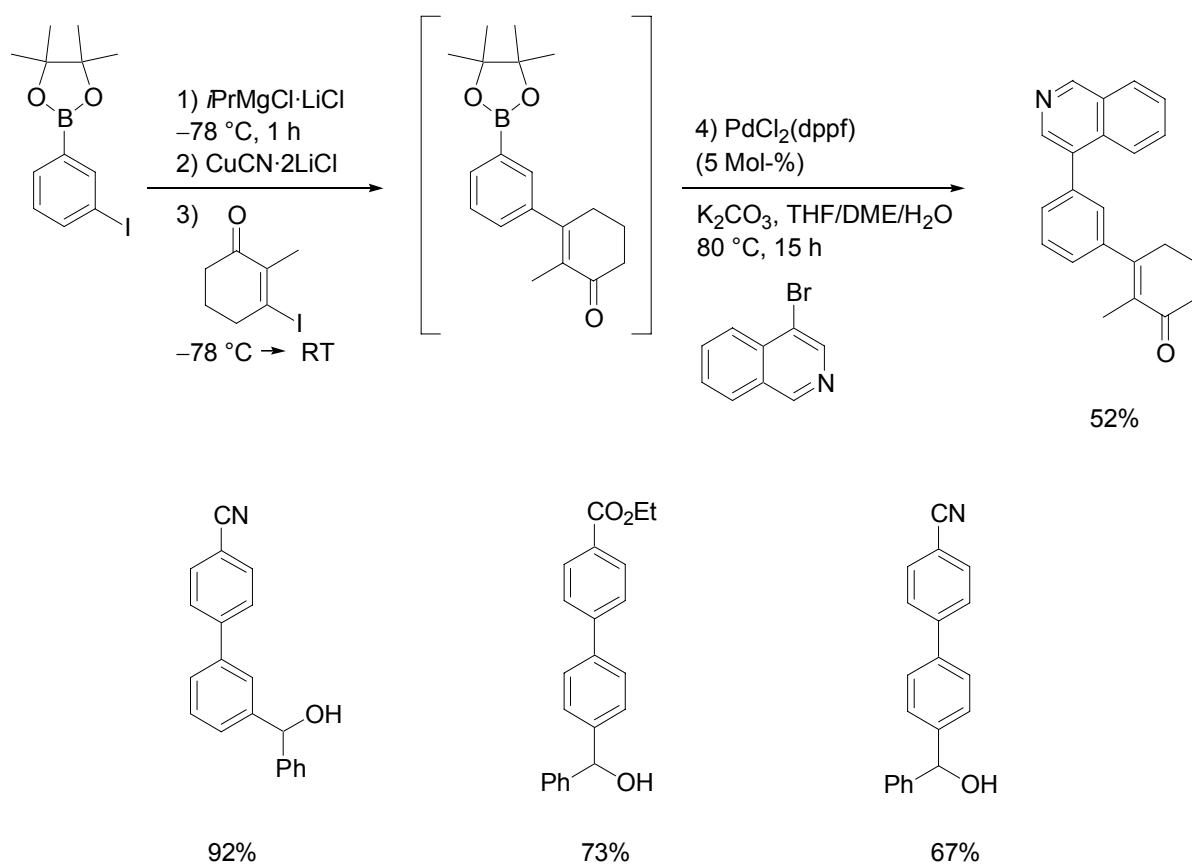
Das Ziel, gemischt bimetallische aromatische und heterocyclische Reagenzien darzustellen, wurde erreicht. Mit dieser Doktorarbeit gelang der erste Metall-Halogen-Austausch in Gegenwart einer Borfunktionalität. Die dargestellten magnesierten Boronsäureester konnten erfolgreich mit einer Vielzahl von Elektrophilen umgesetzt werden (Schema 81). Mit dieser neuen Methodik wurde eine von wenigen Reaktionen von Bororganylen etabliert, bei der die wertvolle Bor-Kohlenstoff-Bindung unversehrt bleibt und so folgenden Transformationen zur Verfügung steht. Die hier eingeführte Methodik wurde bereits erfolgreich von anderen Forschungsgruppen angewandt.



Schema 81: Selektive Darstellung magnesierter aromatischer und heterocyclischer Boronsäureester.

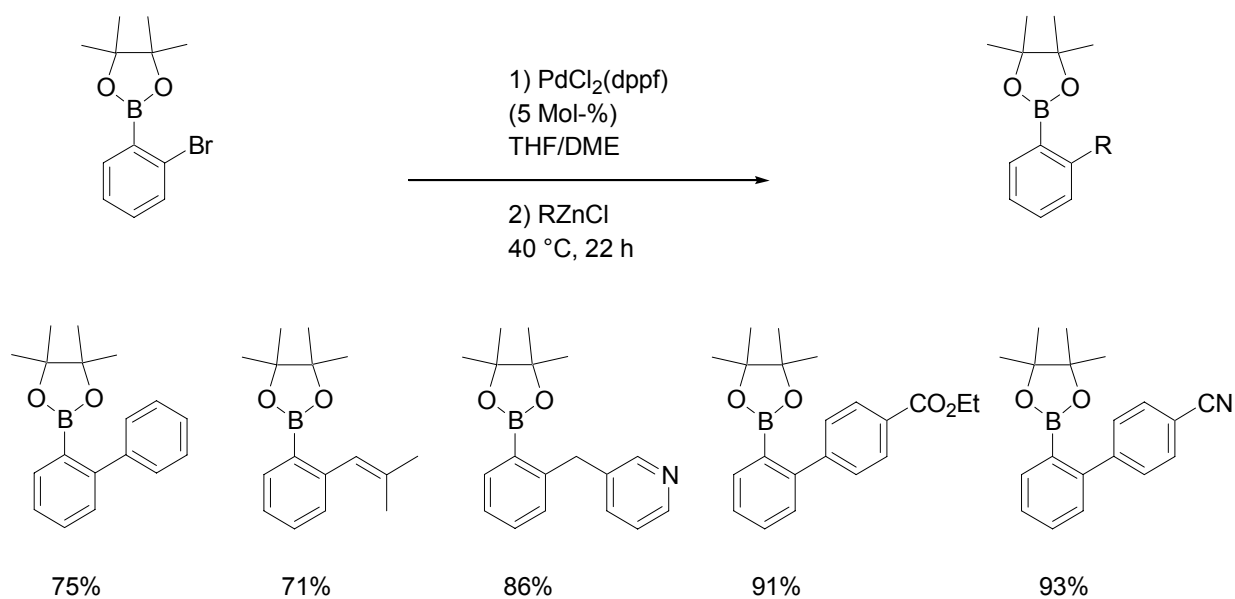
6.1.3 Multimetallische Transformationen

Es wurde gezeigt, dass das entwickelte bimetallische Konzept in komplexen Reaktionsabfolgen erfolgreich angewandt werden kann. So konnten kontinuierliche multimetallische Transformationen zur Elaborierung von Bororganyle durchgeföhrt werden (Schema 82). Zum Beispiel wurden bei der Synthese eines polyfunktionellen Isochinolinderivates vier verschiedene Metalle – Magnesium, Kupfer, Palladium und Bor – gezielt in einer sequenziellen multimetallischen Reaktion zur Transformation vom *meta*-Iodboronsäureester eingesetzt (Schema 82).



Schema 82: Eintopf-Magnesierung, Reaktion mit einem Elektrophil und *Suzuki*-Kupplung.

Des Weiteren konnten selektive multimetallische Transformationen ohne Partizipation der Borfunktionalität an wirtschaftlich attraktiven Brombenzolen durchgeföhrt werden. Das Verfahren ermöglichte eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung in Gegenwart einer Borfunktionalität, wobei diese dem Produkt erhalten bleibt und so weiteren Elaborierungen zur Verfügung steht (Schema 83).

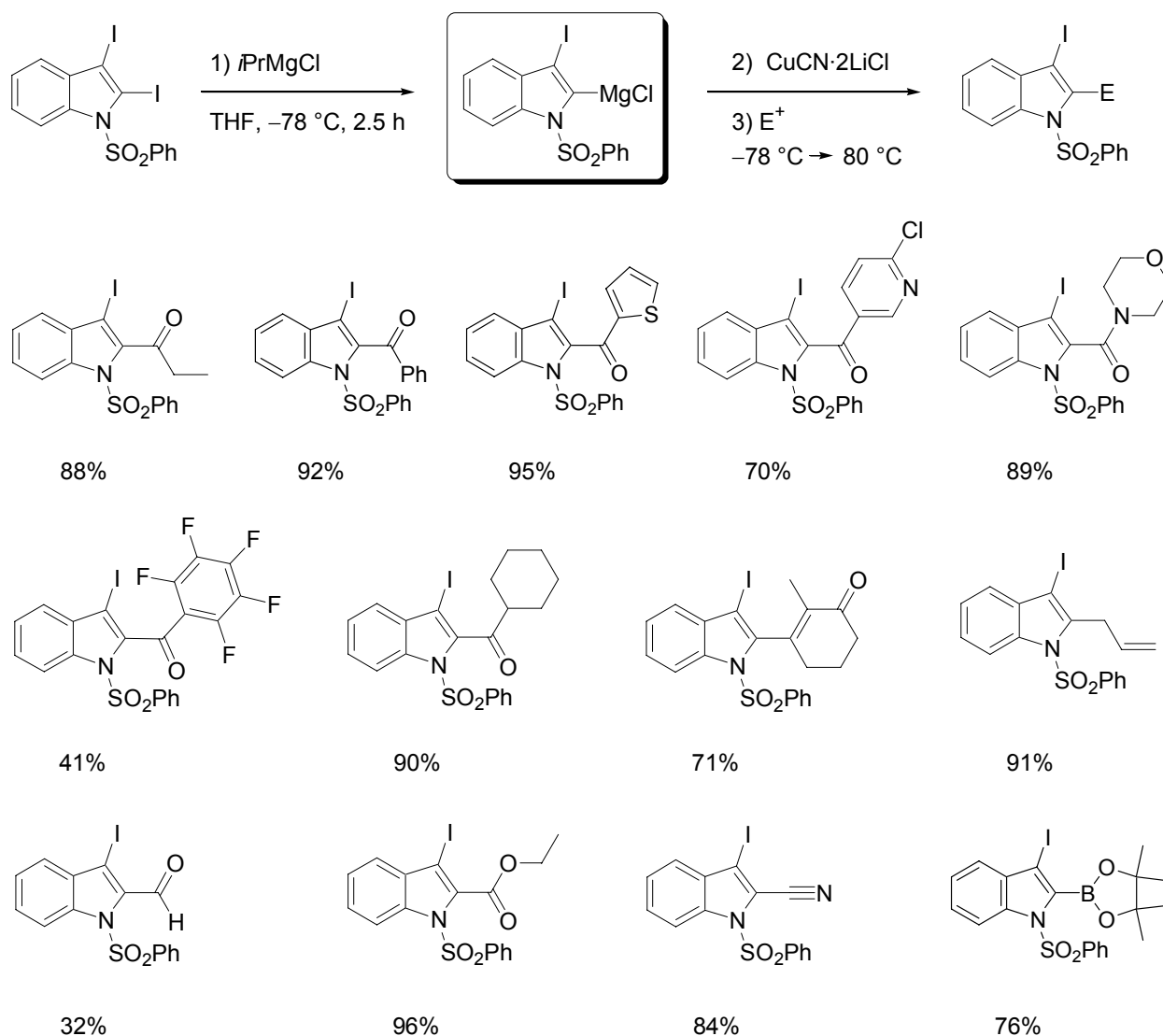


Schema 83: Palladium-katalysierte Kreuzkupplung in Gegenwart einer Boronsäureestergruppe.

6.2 Selektive Darstellung und Umsetzung magnesiierter Acyl-substituierter Indolderivate

6.2.1 Selektive Darstellung und Umsetzung 2-magnesiierter Indolderivate

Es war möglich, eine Reihe von 2-funktionalisierten Indolen durch Iod-Magnesium-Austausch an 2,3-Diodindolen darzustellen (Schema 84). Dieses Verfahren lieferte bessere Ausbeuten und stellt allgemein eine leistungsfähigere Methodik dar als die bekannten Verfahren mit Lithiumreagenzien oder gemischten Lithiumcupraten.

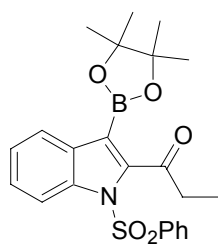
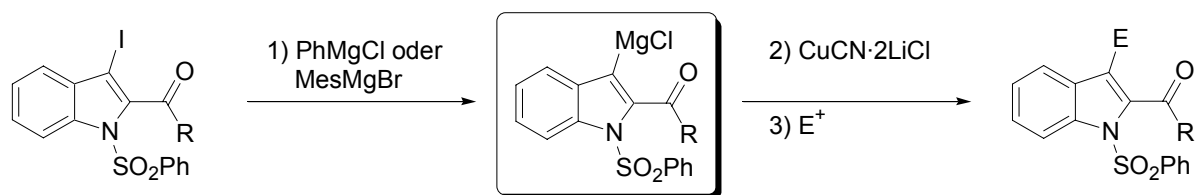


Schema 84: Selektive Darstellung und Umsetzung eines 2-magnesierten Indols mit Elektrophilen.

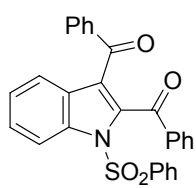
6.2.2 Selektive Darstellung und Umsetzung 3-magnesierter 2-Acyl-substituierter Indolderivate

In dieser Dissertation gelang es, eine Halogen-Magnesium-Austauschreaktion an einem Keton durchzuführen und die so erhaltenen magnesierten Ketone erfolgreich mit Elektrophilen umzusetzen (Schema 85). Dazu wurden die kommerziell erhältlichen Magnesiumreagenzien PhMgCl und MesMgBr eingesetzt. Diese Methodik toleriert höchst sensitive funktionelle

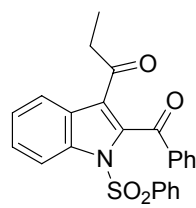
Gruppen und ermöglicht eine äußerst ökonomische Darstellung von 2,3-disubstituierten Indolen.



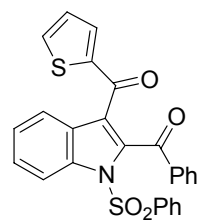
73%



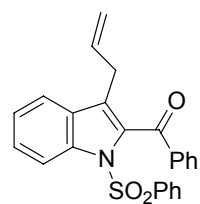
80%



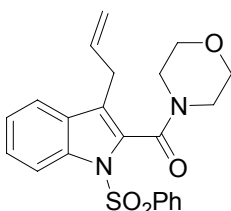
91%



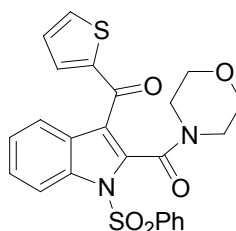
44%



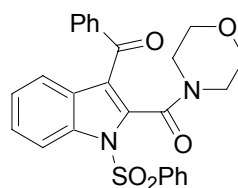
43%



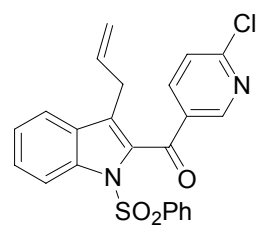
97%



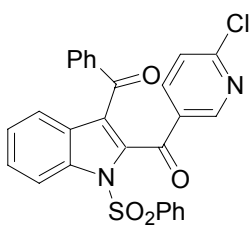
73%



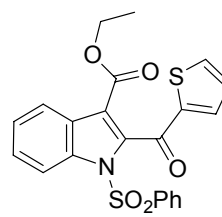
64%



54%



64%

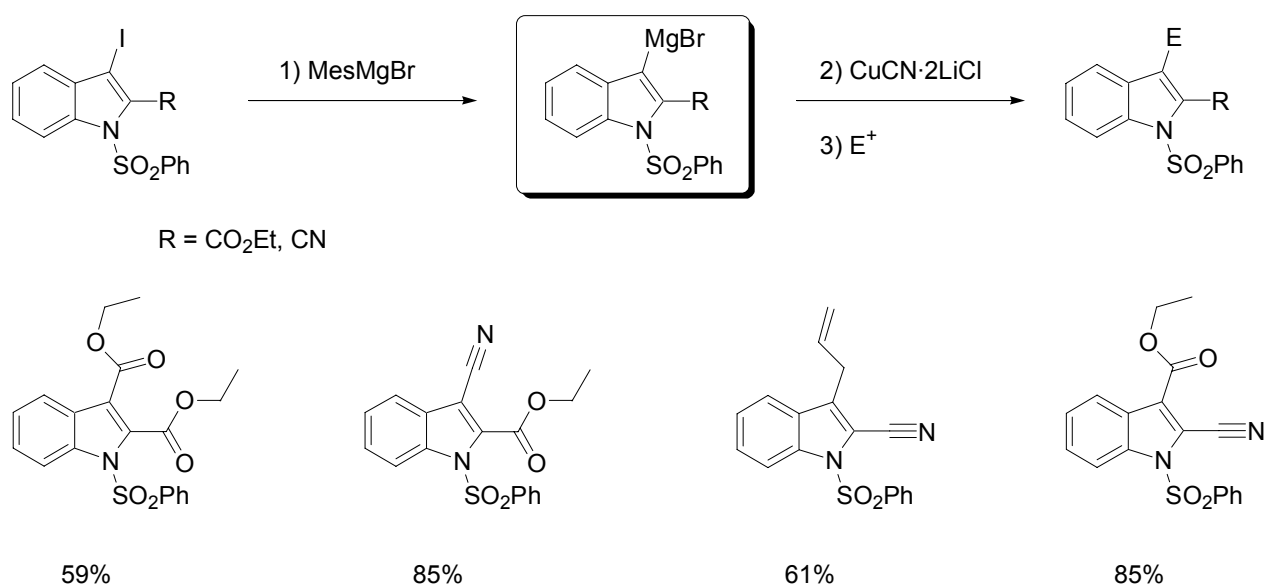


69%

Schema 85: Selektive Darstellung und Umsetzung magnesiierter Acylindole.

6.2.3 Selektive Darstellung und Umsetzung 3-magnesierter 2-Ester- und 2-Cyano-substituierter Indolderivate

Es konnte eine Halogen-Magnesium-Austauschreaktion nicht nur in Gegenwart von Ketonen, sondern auch von 2-Ester- und 2-Cyano-substituierten Indolen entwickelt werden. Die so erhaltenen magnesiierten Indole konnten erfolgreich mit verschiedenen Elektrophilen zu 2,3-disubstituierten Indolen umgesetzt werden. Insgesamt betrachtet ist diese Methodik, basierend auf Phenylmagnesiumchlorid und Mesitylmagnesiumbromid, leistungsfähiger als bereits bekannte Verfahren.

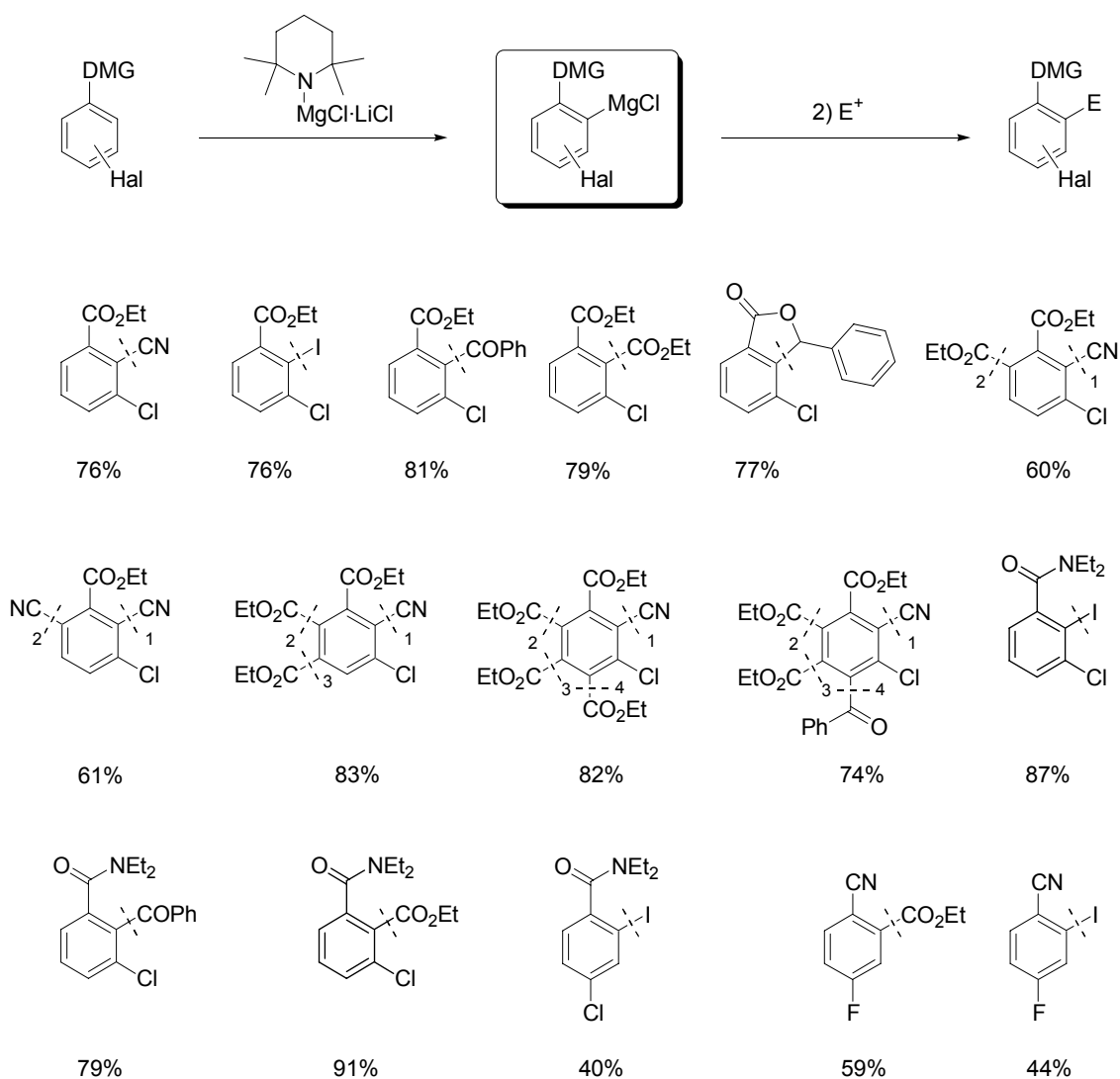


Schema 86: Selektive Darstellung und Umsetzung magnesierter Ester- und Cyanoindole.

6.3 Selektive Darstellung und Umsetzung direkt mono- und multipel-magnesierter Arene

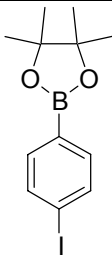
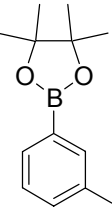
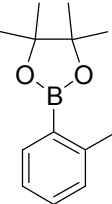
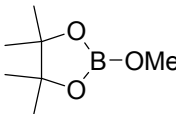
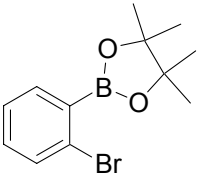
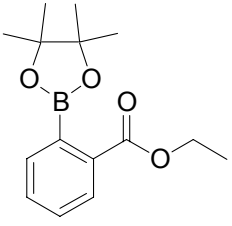
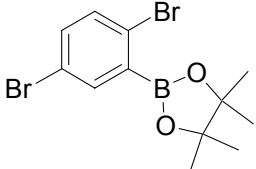
In dieser Dissertation wurde ein regioselektives Verfahren, bestehend aus direkter multipler Magnesierung mit $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ und anschließender Umsetzung mit Elektrophilen ent-

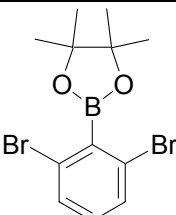
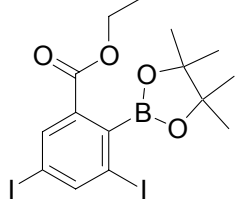
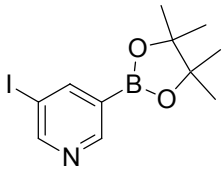
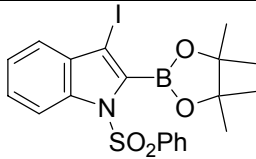
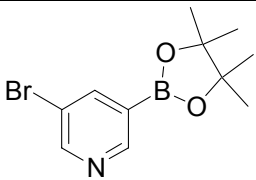
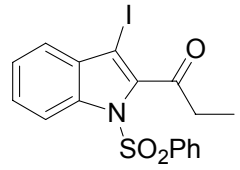
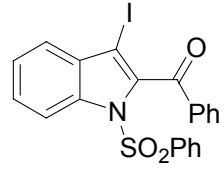
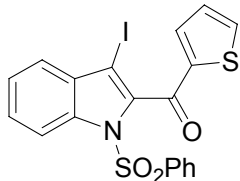
wickelt, welches eine sequenzielle Funktionalisierung carbocyclischer Aromaten gestattet. So gelang es, durch gezielte direkte Magnesierung und nachfolgende Umsetzung mit einem Elektrophil hexa-substituierte Benzole darzustellen (Schema 87). Diese Methodik erlaubte direkte Magnesierungen in Gegenwart höchst sensitiver funktioneller Gruppen, wie Ester- oder Cyanogruppen, und konnte selbst bei 1,4-disubstituierten carbocyclischen Aromaten erfolgreich angewandt werden (Schema 87).



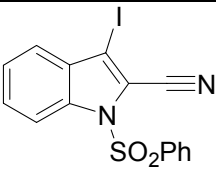
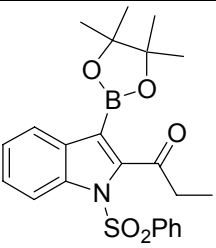
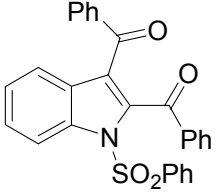
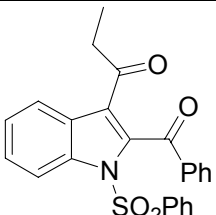
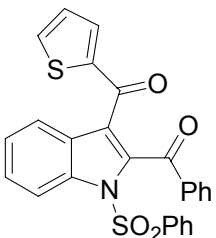
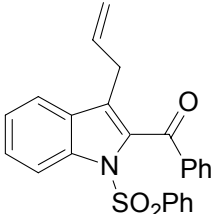
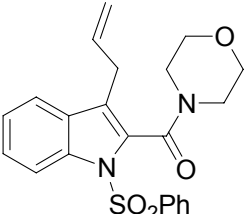
Schema 87: Selektive Darstellung und Umsetzung direkt mono- und multipel-magnesierter Benzole.

7 DARGESTELLTE ZIELMOLEKÜLE

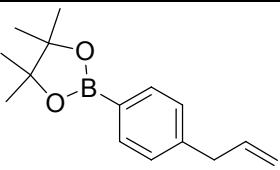
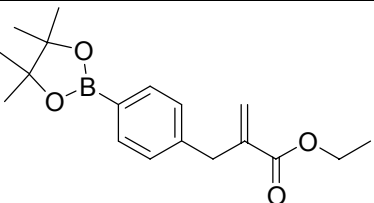
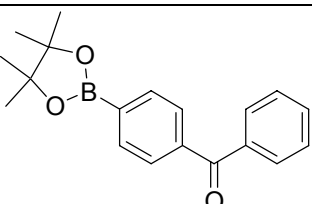
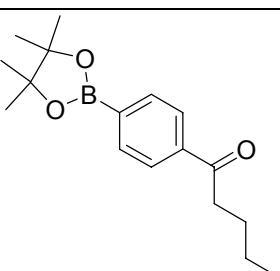
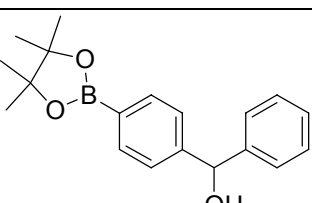
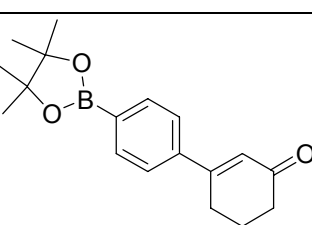
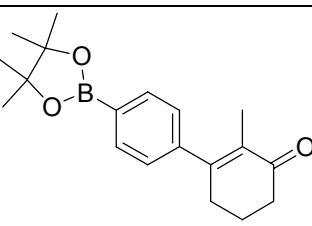
EINTRAG	STRUKTUR	NAME	ZIFFER
1		2-(4-Iodphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan	98a
2		2-(3-Iodphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan	98b
3		2-(2-Iodphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan	98c
4		2-Methoxy-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (MOBPIN)	107
5		2-(2-Bromphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan	116
6		2-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)ethylbenzoat	119
7		2-(2,5-Dibromphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan	122

EINTRAG	STRUKTUR	NAME	ZIFFER
8		2-(2,6-Dibromphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan	124
9		3,5-Diod-2-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzoesäureethylester	126
10		3-Iod-5-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)pyridin	129
11		1-Benzolsulfonyl-3-iod-2-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1 <i>H</i> -indol	132
12		3-Brom-5-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)pyridin	135
13		1-(1-Benzolsulfonyl-3-iod-1 <i>H</i> -indol-2-yl)propan-1-on	136a
14		(1-Benzylsulfonyl-3-iod-1 <i>H</i> -indol-2-yl)phenylmethanon	136b
15		(1-Benzolsulfonyl-3-iod-1 <i>H</i> -indol-2-yl)thiophen-2-yl-methanon	136c

EINTRAG	STRUKTUR	NAME	ZIFFER
16		(6-Chlorpyridin-3-yl)(3-iod-1-(phenylsulfonyl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)-methanon	136d
17		(1-Benzolsulfonyl-3-iod-1 <i>H</i> -indol-2-yl)morpholin-4-yl-methanon	136e
18		(1-Benzolsulfonyl-3-iod-1 <i>H</i> -indol-2-yl)pentafluorophenyl-methanon	136f
19		(1-Benzolsulfonyl-3-iod-1 <i>H</i> -indol-2-yl)cyclohexylmethanon	136g
20		3-(1-Benzolsulfonyl-3-iod-1 <i>H</i> -indol-2-carbonyl)-2-methyl-cyclohex-2-enon	136h
21		2-Allyl-1-benzosulfonyl-3-iod-1 <i>H</i> -indol	136i
22		3-Iod-1-(phenylsulfonyl)-1 <i>H</i> -indol-2-carbaldehyd	136j
23		1-Benzolsulfonyl-3-iod-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäureethylester	136k

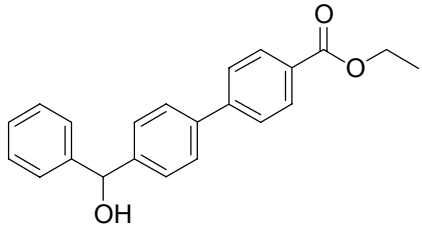
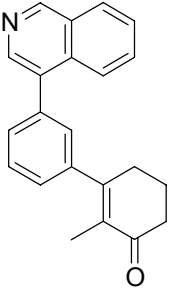
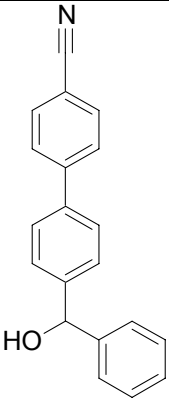
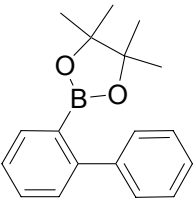
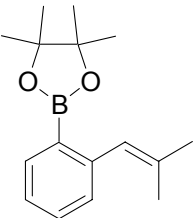
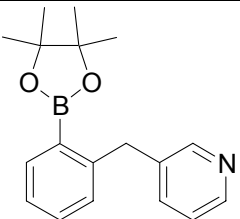
EINTRAG	STRUKTUR	NAME	ZIFFER
24		1-Benzolsulfonyl-3-iodo-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäurenitril	136l
25		1-[1-Benzolsulfonyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl]propan-1-on	138a
26		(1-Benzolsulfonyl-2-benzoyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)phenylmethanon	138b
27		1-(1-Benzolsulfonyl-2-benzoyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)propan-1-on	138c
28		(1-Benzolsulfonyl-2-benzoyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)thiophen-2-ylmethanon	138d
29		(3-Allyl-1-benzolsulfonyl-1 <i>H</i> -indol-2-yl)phenylmethanon	138e
30		(3-Allyl-1-benzolsulfonyl-1 <i>H</i> -indol-2-yl)morpholin-4-ylmethanon	138f

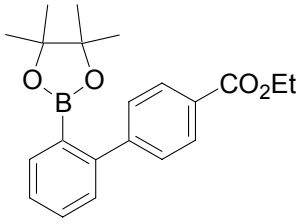
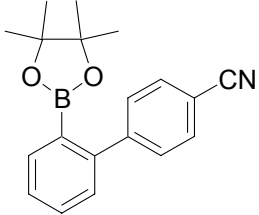
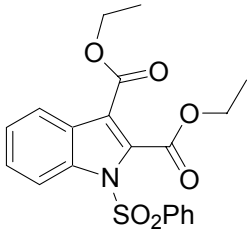
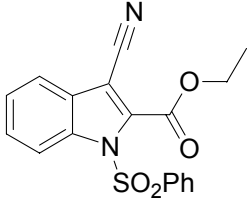
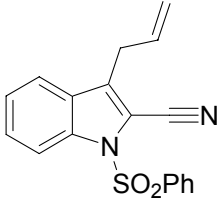
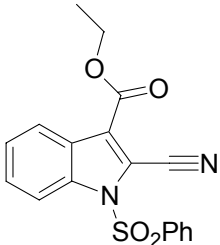
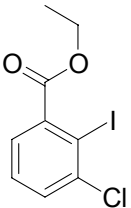
EINTRAG	STRUKTUR	NAME	ZIFFER
31		[1-Benzolsulfonyl-2-(morpholin-4-carbonyl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-phenylmethanon	138g
32		[1-Benzolsulfonyl-2-(morpholin-4-carbonyl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-thiophen-2-yl-methanon	138h
33		(3-Allyl-1-benzolsulfonyl-1 <i>H</i> -indol-2-yl)(6-chlorpyridin-3-yl)-methanon	138i
34		[1-Benzolsulfonyl-2-(6-chlorpyridin-3-carbonyl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl]phenylmethanon	138j
35		1-Benzolsulfonyl-2-(thiophen-2-carbonyl)-1 <i>H</i> -indol-3-carbonsäureethylester	138k
36		2-Iod-6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)pyridin	140
37		5-Iod-7-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-chinolin-8-yl-4-methylbenzolsulfonat	142

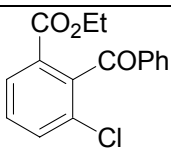
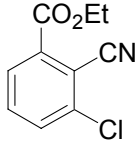
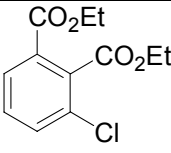
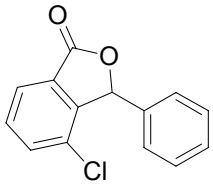
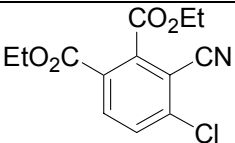
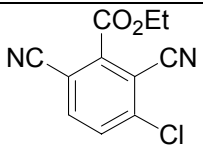
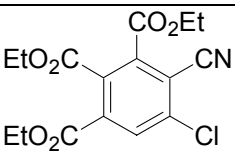
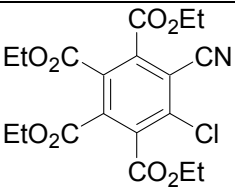
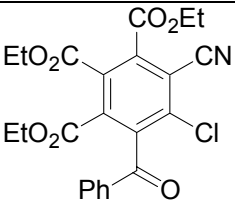
EINTRAG	STRUKTUR	NAME	ZIFFER
38		2-(4-Allylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan	146a
39		2-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)benzyl]acrylsäureethylester	146b
40		Phenyl[4-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]methanon	146c
41		1-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]pentan-1-on	146d
42		Phenyl[4-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]methanol	146e
43		3-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]cyclohex-2-en-1-on	146f
44		2-Methyl-3-[4-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]cyclohex-2-en-1-on	146g

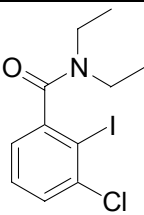
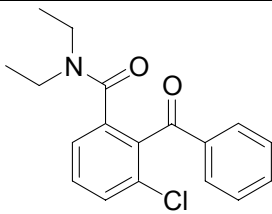
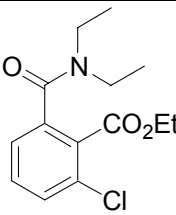
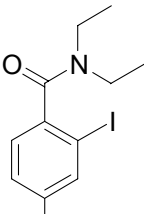
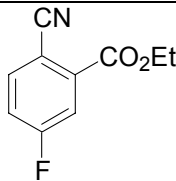
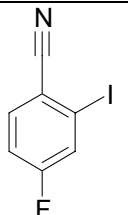
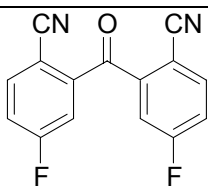
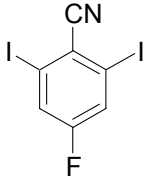
EINTRAG	STRUKTUR	NAME	ZIFFER
45		4-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)benzaldehyd	146h
46		Phenyl[3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]methanol	146i
47		1-[3-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]pentan-1-on	146j
48		3-[3-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]cyclohex-2-en-1-on	146k
49		2-[3-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzyl]acrylsäureethylester	146l
50		2-(2-Allylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan	146m

EINTRAG	STRUKTUR	NAME	ZIFFER
51		3-Allyl-5-iod-2-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)benzoesäureethylester	148
52		3-Allyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)pyridin	150a
53		1-[1-(Benzolsulfonyl)-2-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl]propan-1-on	150b
54		3-Allyl-1-benzolsulfonyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)-1 <i>H</i> -indol	150c
55		5-Allyl-7-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-chinolin-8-yl-4-methylbenzolsulfonat	150d
56		5-[Hydroxyl(phenyl)methyl]-7-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)chinolin-8-yl-4-methylbenzolsulfonat	150e
57		3'-[Hydroxy(phenyl)methyl]-biphenyl-4-carbonsäurenitril	151

EINTRAG	STRUKTUR	NAME	ZIFFER
58		4'-[Hydroxy(phenyl)methyl]- biphenyl-4-carbonsäureethylester	153
59		3-(3-Isochinolin-4-yl-phenyl)-2- methylcyclohex-2-en-1-on	155
60		4'-[Hydroxy(phenyl)methyl]- biphenyl-4-carbonsäurenitril	156
61		2-Biphenyl-2-yl-4,4,5,5- tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan	157a
62		4,4,5,5-Tetramethyl-2-[2-(2- methylpropenyl)phenyl][1,3,2]- dioxaborolan	157b
63		3-[2-(4,4,5,5-Tetramethyl- [1,3,2]dioxaborolan-2-yl)- benzyl]pyridin	157c

EINTRAG	STRUKTUR	NAME	ZIFFER
64		2'-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)biphenyl-4-carbonsäureethylester	157d
65		2'-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)biphenyl-4-carbonsäurenitril	157e
66		1-Benzolsulfonyl-1 <i>H</i> -indol-2,3-dicarbonsäurediethylester	160a
67		1-Benzolsulfonyl-3-cyano-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäureethylester	160b
68		3-Allyl-1-benzolsulfonyl-1 <i>H</i> -indol-3-carbonsäurenitril	160c
69		1-Benzolsulfonyl-2-cyano-1 <i>H</i> -indol-3-carbonsäureethylester	160d
70		3-Chlor-2-iodbenzoesäureethylester	168a

EINTRAG	STRUKTUR	NAME	ZIFFER
71		2-Benzoyl-3-chlorbenzoessäureethylester	168b
72		3-Chlor-2-cyanobenzoessäureethylester	168c
73		3-Chlorphthalsäurediethylester	168d
74		4-Chlor-3-phenyl-3 <i>H</i> -isobenzofuran-1-on	168e
75		4-Chlor-3-cyanophthalsäurediethylester	169a
76		3-Chlor-2,6-dicyanobenzoessäureethylester	169b
77		5-Chlor-4-cyano-benzol-1,2,3-tricarbonsäuretriethylester	170
78		5-Chlor-6-cyano-benzol-1,2,3,4-tetracarbonsäuretetraethylester	171a
79		4-Benzoyl-5-chlor-6-cyanobenzol-1,2,3-tricarbonsäuretriethylester	171b

EINTRAG	STRUKTUR	NAME	ZIFFER
80		3-Chlor- <i>N,N</i> -diethyl-2-iodobenzamid	174a
81		2-Benzoyl-3-chlor- <i>N,N</i> -diethylbenzamid	174b
82		3-Chlor- <i>N,N</i> -diethylphthalsäureethylester	174c
83		4-Chlor- <i>N,N</i> -diethyl-2-iodobenzamid	177
84		2-Cyano-5-fluorbenzoesäureethylester	180a
85		4-Fluor-2-iodbenzonitril	180b
86		Bis-(4-fluor-2-cyanophenyl)-methanon	180c
87		4-Fluor-2,6-diiodbenzonitril	180d

EXPERIMENTELLER TEIL

8 VORBEMERKUNGEN

ALLGEMEINES

Sämtliche Reaktionen wurden, soweit nicht anders beschrieben, in ausgeheizten und mit Schutzgas (Argon oder Stickstoff) befüllten Glasapparaturen durchgeführt. Die zum Transfer von Reagenzien und Lösemitteln verwendeten Spritzen und Kanülen wurden vor Gebrauch mit Schutzgas gespült.

VAKUUMPUMPEN

Für die verwendeten Vakuumpumpen wurden folgende nicht-korrigierte Enddrücke gemessen:

- Membranpumpenvakuum: $p = 9 \text{ mbar}$ (MPV)
- Ölpumpenvakuum: $p = 10^{-2} \text{ mbar}$ (ÖPV).

LÖSEMITTEL

Mit Hilfe der unten angegebenen Standardverfahren wurden die Lösemittel, die zur Ausführung hydrolyseempfindlicher Reaktionen benötigt wurden, getrocknet und unter Schutzgasatmosphäre aufbewahrt:

THF wurde über Calciumhydrid vorgetrocknet und anschließend über Natrium und Benzophenon unter Rückfluss erhitzt.

Et₂O wurde über Calciumhydrid vorgetrocknet und anschließend über Natrium und Benzophenon unter Rückfluss erhitzt oder mit dem Lösemittelreinigungssystem *SPS-400-2* der Firma *Innovative Technologies Inc.* getrocknet.¹⁶⁶

DCM wurde über Calciumhydrid vorgetrocknet und nach Zusatz von frischem Calciumhydrid unter Rückfluss erhitzt.

DME wurde über Calciumhydrid vorgetrocknet und anschließend über Natrium und Benzophenon unter Rückfluss erhitzt.

DMF wurde über Calciumhydrid refluxiert (14 h) und anschließend im MPV destilliert.

REAGENZIEN

Kommerziell erhältliche Chemikalien wurden bei einer Reinheit von > 97% ohne weitere Reinigung eingesetzt. Acylchloride, Aldehyde und Allylbromid wurden vor Gebrauch destilliert.

Die Gehaltsbestimmung von Lösungen von Organomagnesium- und Organolithiumverbindungen erfolgte nach der Methode von *Paquette*¹⁶⁷ durch Titration.

*i*PrMgCl · LiCl

In einem mit Tropftrichter versehenen 500-mL-Dreihalskolben wurden unter Argongegenstrom Magnesiumspäne (3.7 g, 150 mmol) und Dibromethan (0.5 mL) vorgelegt. Man bedeckte die Späne mit THF (10 mL). Isopropylmagnesiumchlorid (10.3 g, 100 mmol), gelöst in THF (180 mL), wurde über einen Zeitraum von 1 h zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde die Lösung weitere 10 h bei Raumtemperatur gerührt. Das überschüssige Magnesium wurde durch Kanülieren der Lösung in einen Schlenkkolben entfernt. In diesem befand sich bereits am ÖPV für 6 h bei 120 °C getrocknetes LiCl (4.3 g, 100 mmol). Die erhaltene Suspension wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

*i*PrMgCl

Isopropylmagnesiumchlorid wurde analog zu *i*PrMgCl · LiCl durch Insertion dargestellt.

MesMgBr

Mesitylmagnesiumbromid wurde analog zu *i*PrMgCl · LiCl durch Insertion dargestellt.

CuCN · 2LiCl

Ein Gemisch von Kupfercyanid (0.90 g, 10 mmol) und Lithiumchlorid (0.85 g, 20 mmol) wurde unter Rühren im ÖPV für 3 h auf 120 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde THF (10 mL) zugegeben.

TMPMgCl · LiCl (165b)

In einem trockenen, mit Argon gefluteten 250-mL-Schlenk-Kolben mit magnetischem Rührkern und Septum wurde bei Raumtemperatur *i*PrMgCl · LiCl (92.0 mL, 0.148 mol, 1.61 M in THF) vorgelegt und mit 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (20.9 g, 0.148 mol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Der Reaktionsfortschritt wurde durch Entnahme eines Reaktionsaliquotes und dessen Umsetzung mit Benzaldehyd mittels Nachweis der Reaktionsprodukte durch GC/MS verfolgt. Zur Gehaltsbestimmung wurde in einem 10-mL-Schlenk-Rohr Benzoesäure (0.122 g, 1.00 mmol) und *para*-Anilinoazobenzol (1 Spatelspitze) in Tetrahydrofuran (2.0 mL) unter Argon so lange bei Raumtemperatur mit Reaktionslösung versetzt, bis sich die gelbe Lösung violett färbte. Die violette Färbung schlug nach etwa einer Minute nach gelb um. Die Konzentration wurde nach 30 h zu 1.25 M bestimmt.

Bei Verwendung von *i*PrMgCl · LiCl mit einem nichtstöchiometrischen Magnesium-Lithium-Verhältnis wurde zusätzlich eine entsprechende Menge an wasserfreien Lithiumchlorids als Lösung in Tetrahydrofuran zugegeben, da bei Lithiumchlorid-Unterschuss TMPMgCl aus der Lösung ausfiel und so eine Suspension resultierte.

PhMgCl

Phenylmagnesium wurde als ca. 1.5 M Lösung in THF eingesetzt.

***n*BuLi**

*n*Butyllithium wurde als ca. 1.6 M Lösung in *n*Hexan eingesetzt.

***t*BuLi**

tert-Butyllithium wurde als ca. 1.6 M Lösung in *n*Pentan eingesetzt.

LDA

Lithiumdiisopropylamin wurde frisch aus *n*BuLi und Diisopropylamin bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in THF bereitet.

ZnBr₂

Zinkdibromid wurde als 1.7 M Lösung in THF eingesetzt. Wasserfreies ZnBr₂ (3.78 g, 15.0 mmol) wurde im ÖPV 6 h bei 140 °C getrocknet. Das wieder abgekühlte Salz wurde in THF (8.8 mL) gelöst.

Folgende Reagenzien wurden nach Literaturvorschriften dargestellt:

3-Iod-1*H*-indol,¹⁶⁸ 1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol,¹⁶⁷ 1-Benzolsulfonyl-2,3-diod-1*H*-indol.¹⁶⁷

CHROMATOGRAPHIE

SÄULENCHROMATOGRAPHIE

Zur säulenchromatographischen Trennung von Produktgemischen wurde Kieselgel 60 (Korngröße 0.040–0.063 mm, 230–400 mesh ASTM) der Firma *Merck* verwendet. Die Kieselgelmengen und Säulendurchmesser wurden nach den von *Still* ausgearbeiteten Parametern be-

stimmt.¹⁶⁹ Die verwendeten Laufmittel wurden vor Gebrauch am Rotationsverdampfer destilliert.

DÜNNSCHICHTCHROMATOGRAPHIE

Für die Dünnschichtchromatographie wurden DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F-254 der Firma Merck eingesetzt. Die Analyse der Chromatogramme erfolgte durch:

- Bestrahlen mit UV-Licht (Wellenlänge $\lambda = 254$ nm) und Beobachtung von auftretenden Fluoreszenzlösungen.
- Eintauchen der DC-Platte in eine basische Kaliumpermanganat-Lösung (3.0 g KMnO_4 , 20 g K_2CO_3 und 0.3 g KOH in 300 mL Wasser) und anschließendem Erwärmen mit einem Heißluftgebläse (Steinel HL2000LE) auf 250 °C.
- Eintauchen der DC-Platte in eine saure Cer(IV)-Lösung (15 g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$, 19 g $\text{H}_3[\text{P}(\text{Mo}_3\text{O}_{10})_4] \cdot x \text{H}_2\text{O}$ und 45 mL konz. H_2SO_4 in 700 mL Wasser) und anschließendem Erwärmen mit einem Heißluftgebläse (Steinel HL2000LE) auf 350 °C.

ANALYTISCHE METHODEN

SCHMELZPUNKTE

Schmelzpunkte wurden mit einer Apparatur nach Tottoli der Firma Büchi (Melting Point B-540) gemessen. Die angegebenen Temperaturen sind nicht korrigiert.

¹H-KERNSPINRESONANZ-SPEKTROSKOPIE (¹H-NMR)

¹H-NMR-Spektren wurden auf den Geräten VARIAN Mercury 200 (199.98 MHz), BRUKER ARX 300 (300.13 MHz), VARIAN VXR 400 S (399.92 MHz) und BRUKER AMX 600

(599.88 MHz) aufgenommen. Das deuterierte Lösemittel (bzw. die darin enthaltenen Spuren der undeuterten Verbindung) diene als interner sekundärer Standard für die Referenzierung der isotropen chemischen Verschiebung δ . Verwendet wurden: Chloroform-*d*1 (7.26 ppm), Benzol-*d*6 (7.16 ppm) und Aceton-*d*6 (2.04 ppm).

Zur Charakterisierung der Signale wurden folgende Abkürzungen bzw. deren Kombinationen verwendet:

Multiplizität: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), sept (Septett) und m (Multipllett); br (breites Signal).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -KERNSPINRESONANZ-SPEKTROSKOPIE ($^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren wurden auf den Geräten *VARIAN Mercury 200* (50.89 MHz), *BRUKER ARX 300* (75.47 MHz), *VARIAN VXR 400 S* (100.56 MHz) und *BRUKER AMX 600* (150.84 MHz) aufgenommen. Das deuterierte Lösemittel diene als interner sekundärer Standard für die Referenzierung der isotropen chemischen Verschiebung δ .

Verwendet wurden: Chloroform-*d*1 (t, 77.0 ppm), Benzol-*d*6 (t, 128.0 ppm) und Aceton-*d*6 (206.7 ppm).

^{11}B -KERNSPINRESONANZ-SPEKTROSKOPIE (^{11}B -NMR)

^{11}B -NMR-Spektren wurden auf dem Gerät *Jeol Eclipse 270* (270 MHz) aufgenommen. Das deuterierte Lösemittel diene als interner sekundärer Standard für die Referenzierung der isotropen chemischen Verschiebung δ .

INFRAROT-SPEKTREN

IR-Spektren wurden mit einem *PERKIN ELMER 1420 Infrared Spectrometer* aufgenommen. Die Wellenzahl ist in cm^{-1} angegeben. Feststoffe wurden als Preßlinge einer KBr-Verreibung, Öl und Flüssigkeiten als Filme zwischen KBr-Platten gemessen.

Des Weiteren wurden IR-Spektren in Substanz mit der ATR-Einheit *Spectrum BX-59343* der Firma *PERKIN ELMER* mit dem Detektor *DuraSampl IR II* der Firma *SMITHS DETECTION* aufgenommen. Der Messbereich umfasst 4500 bis 650 cm^{-1} .

Zur Charakterisierung der beobachteten Banden wurden die folgenden Abkürzungen benutzt: vs (sehr stark), s (stark), m (mittel), w (schwach) und br (breites Signal).

MASSENSPEKTREN

EI-Messungen wurden an einem *Finnigan MAT 95* durchgeführt (*Finnigan MAT*, Bremen, Deutschland). Die Auflösung war bei Niederauflösung auf etwa 1000 und bei Hochauflösung auf etwa 5000 eingestellt. Je nach Methode wurden Massenbereiche von 40 bis 3040 u aufgenommen. Elektronenstoß-Ionisation (EI) und Chemische-Ionisation (CI) wurde bei einer Quelltemperatur von 250 °C und einer Elektronenenergie von 70 eV durchgeführt. Direktverdampfungsproben wurden auf einem Platinfaden von 20 bis 1600 °C mit einer Rate von 120 °C/min geheizt, Direktinsertionsproben in einem Aluminiumtiegel von 20 bis 400 °C mit einer Rate von 60 °C/min.

GASCHROMATOGRAPHIE

Zur Reaktionsverfolgung mittels Gaschromatographie stand ein Gaschromatograph *5890 Series II* der Firma *Hewlett & Packard* mit FI-Detektor zur Verfügung. Säule: *HP Ultra-2* (12 m x 0.2 mm x 0.33 μm).

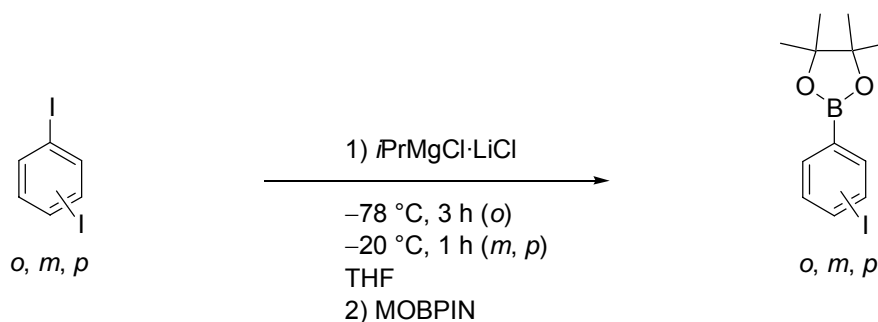
Zur Reaktionsverfolgung mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie-Kopplung stand ein Gaschromatograph *HP 6890* und ein massenselektiver Detektor *HP 5973* der Firma *Hewlett & Packard* zur Verfügung.

Die Messungen wurden mit den im Arbeitskreis üblichen Temperaturprogrammen durchgeführt. Als stationäre Phase diente die Säule:

- *DB-5MS* (15 m x 0.25 mm x 0.25 μm),

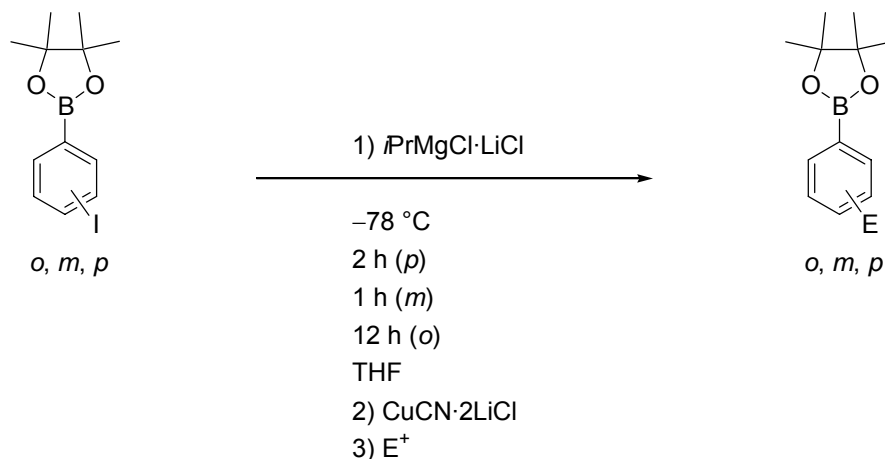
9 GENERELLE METHODIK

Generelle Methodik zur Darstellung von Boronsäureestern vom Typ 98 durch I/Mg-Austausch an den entsprechenden Diiodiden (GM 1)



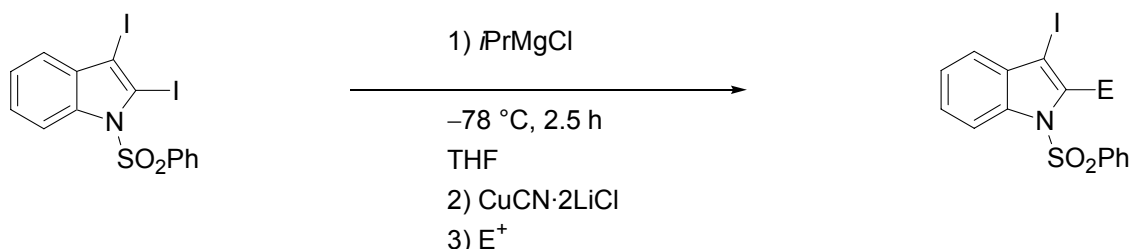
In einem trockenen, mit Argon gefluteten 100-mL-*Schlenk*-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden das entsprechende Diiodid (6.60 g, 20 mmol) und THF (40 mL) vorgelegt und die Lösung auf -20 °C (**4a**, **4b**) bzw. auf -78 °C (**4c**) gekühlt. Dann wurde $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (25.0 mL, 20 mmol, 0.80 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 15 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde solange bei dieser Temperatur gerührt, bis ein vollständiger I/Mg-Austausch durch GC-Analyse eines Reaktionsaliquotes detektiert wurde. Dann wurde 2-Methoxy-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**107**) (3.16 g, 20 mmol) zugegeben. Die resultierende Mischung ließ man auf Raumtemperatur erwärmen und solange rühren, bis eine vollständige Umsetzung zum korrespondierenden Boronsäureester vom Typ **98** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung versetzt und mit Et_2O ($4 \times 20\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten Diethyletherphasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie (kurze SiO_2 -Säule) oder Umkristallisation gereinigt.

Generelle Methodik zur Darstellung funktionalisierter Arylboronsäureester vom Typ 146 durch I/Mg-Austausch (GM 2)



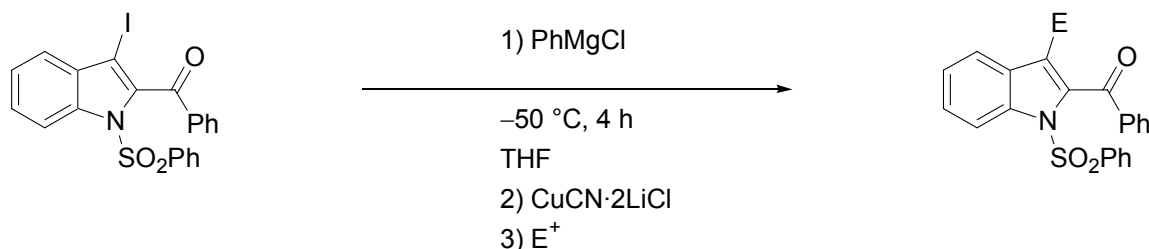
In einem trockenen, mit Argon gefluteten 25-mL-*Schlenk*-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden der entsprechende Boronsäureester vom Typ **98a–c** (396 mg, 1.2 mmol) und THF (2 mL) vorgelegt und die Lösung auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Dann wurde $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1.20 mL, 1.20 mmol, 1.00 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 15 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde solange bei dieser Temperatur gerührt, bis ein vollständiger I/Mg-Austausch durch GC-Analyse eines Reaktionsaliquotes detektiert wurde. Dann wurde in Abhängigkeit vom Elektrophil entweder zuerst $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (1.2 mL, 1.2 mmol, 1.0 M in THF) zugegeben und 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt oder direkt mit dem entsprechenden Elektrophil (1 mmol) versetzt. Die resultierende Mischung ließ man auf Raumtemperatur erwärmen und solange rühren, bis eine vollständige Umsetzung zum korrespondierenden funktionalisierten Boronsäureester vom Typ **146** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung versetzt und mit Et_2O ($4 \times 10\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten Diethyletherphasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie (kurze SiO_2 -Säule) oder Umkristallisation gereinigt.

Generelle Methodik zur Darstellung 2-magnesierter 3-Iodindole (**131**) und deren Umsetzung mit Elektrophilen zu 2-substituierten 3-Iodindolen vom Typ **136** (GM 3)



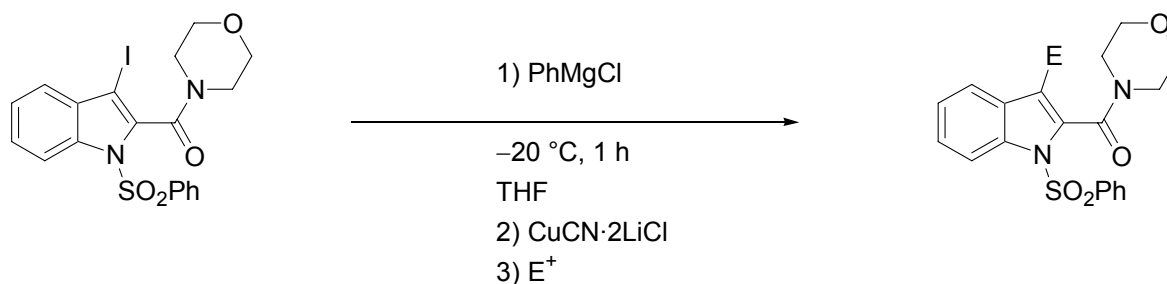
In einem trockenen, mit Argon gefluteten 100-mL-*Schlenk*-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden 1-Benzolsulfonyl-2,3-diiod-1*H*-indol (**130**) (2.04 g, 4.00 mmol) und THF (15 mL) vorgelegt und die Lösung auf -78 °C gekühlt. Dann wurde *i*PrMgCl (4.59 mL, 4.00 mmol, 0.87 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei -78 °C gerührt, bis ein vollständiger I/Mg-Austausch durch GC-Analyse eines Reaktionsaliquotes detektiert wurde (ca. 2.5 h). Danach wurde in Abhängigkeit des Elektrophiles entweder zuerst CuCN · 2LiCl (4.0 mL, 4.0 mmol, 1.0 M in THF) zugegeben und 5 min bei -78 °C gerührt oder direkt mit dem entsprechenden Elektrophil (4.8 mmol) versetzt. Der Reaktivität des Elektrophiles entsprechend ließ man bei Raumtemperatur oder 80 °C rühren, bis eine vollständige Umsetzung zum korrespondierenden 2-funktionalisierten 3-Iodindol vom Typ **136** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung versetzt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (kurze SiO₂-Säule) oder Umkristallisation gereinigt.

Generelle Methodik zur Darstellung von 3-magnesiertem (1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-yl)phenylmethanon (**137b**) und dessen Umsetzung mit Elektrophilen zu Indolen vom Typ **138** (GM 4)



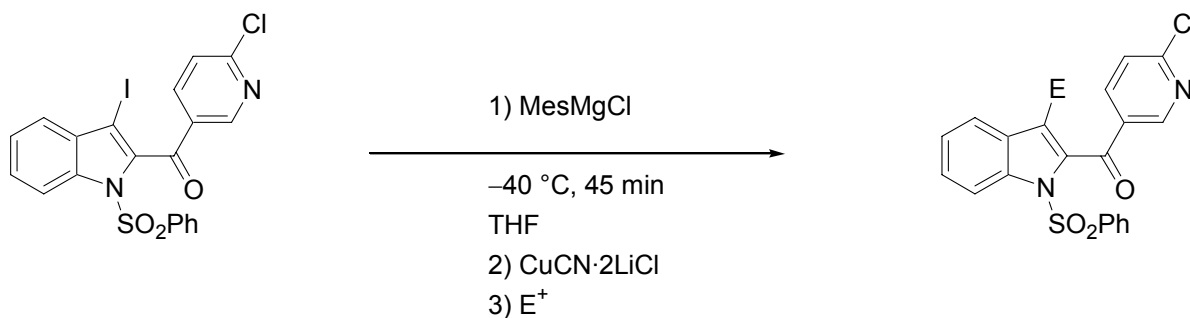
In einem trockenen, mit Argon gefluteten 25-mL-*Schlenk*-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden (1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-yl)phenylmethanon (**136b**) (0.513 g, 1.05 mmol) und THF (8 mL) vorgelegt und die Lösung auf -50 °C gekühlt. Dann wurde PhMgCl (0.64 mL, 1.05 mmol, 1.65 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei -50 °C gerührt, bis ein vollständiger I/Mg-Austausch durch GC-Analyse eines Reaktionsaliquotes detektiert wurde (ca. 4 h). Danach wurde CuCN · 2LiCl (1.0 mL, 1.0 mmol, 1.0 M in THF) zugegeben und 5 min bei -50 °C gerührt. Nach Zugabe des entsprechenden Elektrophiles (1.0 mmol) ließ man bei Raumtemperatur rühren, bis eine vollständige Umsetzung zum korrespondierenden 3-funktionalisierten 2-Benzoylindol vom Typ **138** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung versetzt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (kurze SiO₂-Säule) oder Umkristallisation gereinigt.

Generelle Methodik zur Darstellung von 3-magnesiertem (1-Benzolsulfonyl-1*H*-indol-2-yl)morpholin-4-yl-methanon (**137c**) und dessen Umsetzung mit Elektrophilen zu Indolen vom Typ **138** (GM 5)



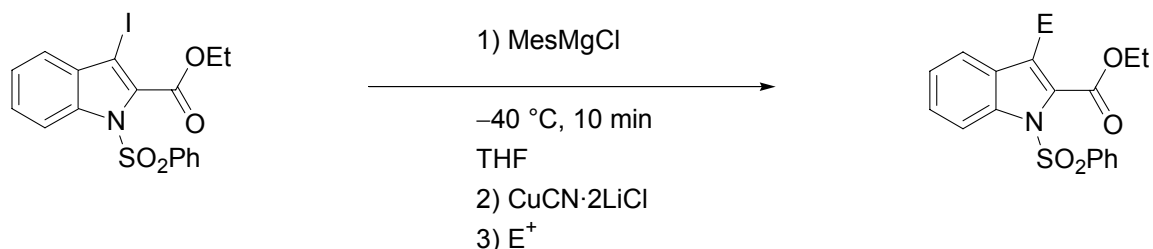
In einem trockenen, mit Argon gefluteten 25-mL-*Schlenk*-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden (1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-yl)phenylmethanon (**136e**) (0.248 g, 0.50 mmol) und THF (2 mL) vorgelegt und die Lösung auf -20 °C gekühlt. Dann wurde PhMgCl (0.58 mL, 0.60 mmol, 1.04 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei -20 °C gerührt, bis ein vollständiger I/Mg-Austausch durch GC-Analyse eines Reaktionsaliquotes detektiert wurde (ca. 1 h). Danach wurde bei -40 °C CuCN · 2LiCl (0.60 mL, 0.60 mmol, 1.0 M in THF) zugegeben und 5 min gerührt. Nach Zugabe des entsprechenden Elektrophiles (0.60 mmol) bei -40 °C ließ man bei Raumtemperatur rühren, bis eine vollständige Umsetzung zum korrespondierenden 3-funktionalisierten (1-Benzolsulfonyl-1*H*-indol-2-yl)phenylmethanon vom Typ **138** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung versetzt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (kurze SiO₂-Säule) oder Umkristallisation gereinigt.

Generelle Methodik zur Darstellung von 3-magnesiertem (1-Benzolsulfonyl-1*H*-indol-2-yl)(6-chlorpyridin-3-yl)methanon (137d**) und dessen Umsetzung mit Elektrophilen zu Indolen vom Typ **138** (GM 6)**



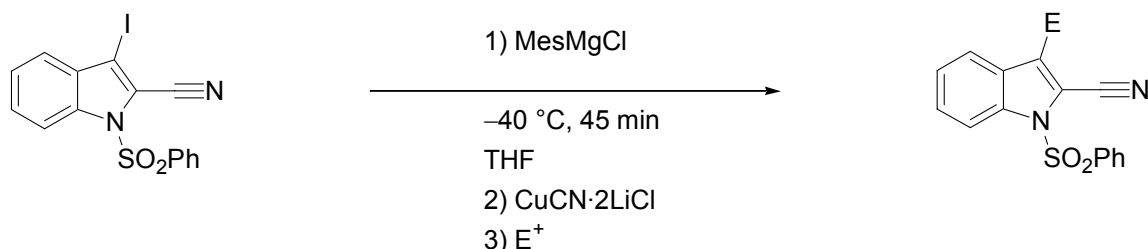
In einem trockenen, mit Argon gefluteten 25-mL-*Schlenk*-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden (1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-yl)(6-chlorpyridin-3-yl)methanon (**136d**) (0.261 g, 0.50 mmol) und THF (4 mL) vorgelegt und die Lösung auf -40 °C gekühlt. Dann wurde Mesitylmagnesiumbromid (0.95 mL, 0.60 mmol, 0.63 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei -40 °C gerührt, bis ein vollständiger I/Mg-Austausch durch GC-Analyse eines Reaktionsaliquotes detektiert wurde (ca. 45 min). Danach wurde bei -40 °C CuCN · 2LiCl (0.60 mL, 0.60 mmol, 1.0 M in THF) zugegeben und 5 min gerührt. Nach Zugabe des entsprechenden Elektrophiles (0.60 mmol) bei -40 °C ließ man bei Raumtemperatur rühren, bis eine vollständige Umsetzung zum korrespondierenden 3-funktionalisierten (1-Benzolsulfonyl-1*H*-indol-2-yl)(6-chlorpyridin-3-yl)methanon vom Typ **138** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung versetzt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (kurze SiO₂-Säule) gereinigt.

Generelle Methodik zur Darstellung von 3-magnesiertem 1-Benzolsulfonyl-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (159a) und dessen Umsetzung mit Elektrophilen zu Indolen vom Typ 160 (GM 7)



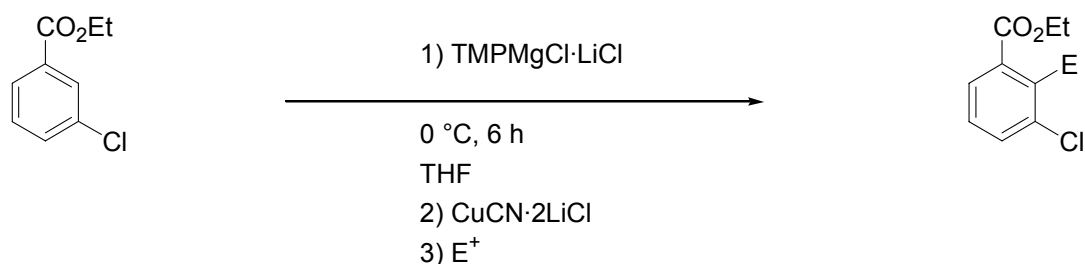
In einem trockenen, mit Argon gefluteten 25-mL-*Schlenk*-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden 1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (**136k**) (0.23 g, 0.50 mmol) und THF (4 mL) vorgelegt und die Lösung auf -40 °C gekühlt. Dann wurde Mesitylmagnesiumbromid (0.41 mL, 0.60 mmol, 1.45 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei -40 °C gerührt, bis ein vollständiger I/Mg-Austausch durch GC-Analyse eines Reaktionsaliquotes detektiert wurde (ca. 10 min). Nach Zugabe des entsprechenden Elektrophiles (1.00 mmol) bei -40 °C ließ man bei Raumtemperatur rühren, bis eine vollständige Umsetzung zum korrespondierenden 3-funktionalisierten 1-Benzolsulfonyl-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester vom Typ **160** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung versetzt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (kurze SiO₂-Säule) gereinigt.

Generelle Methodik zur Darstellung von 3-magnesiertem 1-Benzolsulfonyl-1*H*-indol-2-carbonsäurenitril (**159b**) und dessen Umsetzung mit Elektrophilen zu Indolen vom Typ **160** (GM 8)



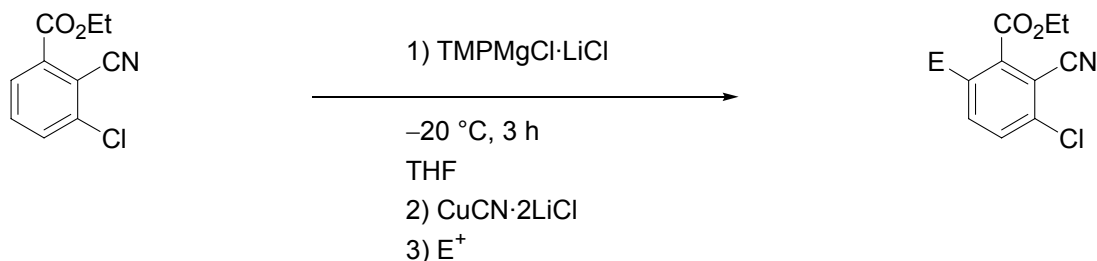
In einem trockenen, mit Argon gefluteten 25-mL-*Schlenk*-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden 1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-carbonsäurenitril (**136I**) (0.205 g, 0.50 mmol) und THF (3 mL) vorgelegt und die Lösung auf -40 °C gekühlt. Dann wurde Mesitylmagnesiumbromid (0.41 mL, 0.60 mmol, 1.45 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei -40 °C gerührt, bis ein vollständiger I/Mg-Austausch durch GC-Analyse eines Reaktionsaliquotes detektiert wurde (ca. 45 min). Danach wurde bei -78 °C CuCN · 2LiCl (0.60 mL, 0.60 mmol, 1.00 M in THF) zugegeben und 5 min gerührt. Nach Zugabe des entsprechenden Elektrophiles (0.60 mmol) bei -78 °C ließ man bei Raumtemperatur rühren, bis eine vollständige Umsetzung zum korrespondierenden 3-funktionalisierten 1-Benzolsulfonyl-1*H*-indol-2-carbonsäurenitril vom Typ **160** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung versetzt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (kurze SiO₂-Säule) gereinigt.

Generelle Methodik zur Darstellung von 2-magnesiertem 3-Chlorbenzoesäureethylester (**167**) und dessen Umsetzung mit Elektrophilen zu 3-Chlorarylestern vom Typ **168** (GM 9)



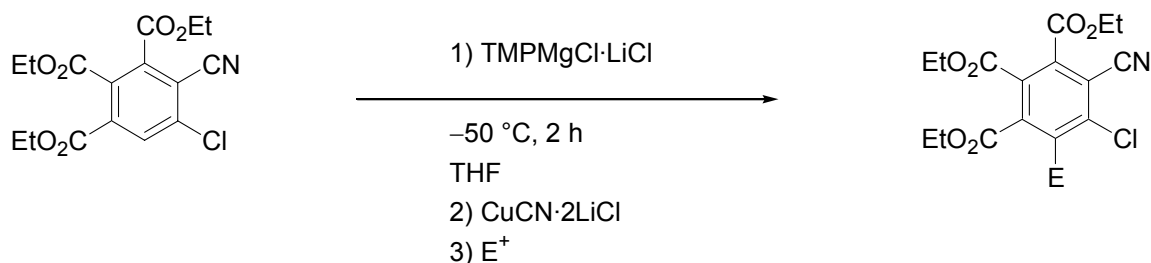
In einem trockenen, mit Argon gefluteten 100-mL-*Schlenk*-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden 3-Chlorbenzoesäureethylester (**166**) (1.85 g, 10.0 mmol) und DCM (10 mL) vorgelegt und die Lösung auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Dann wurde $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**165b**) (9.60 mL, 12.00 mmol, 1.25 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, bis eine vollständige Magnesierung durch GC-Analyse eines mit Iod in THF abgefangenen Reaktionsaliquotes detektiert wurde (ca. 6 h). Danach wurde bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ (10.00 mL, 10.00 mmol, 1.00 M in THF) zugegeben und 5 min gerührt oder direkt mit dem entsprechenden Elektrophil (15.00 mmol) bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ umgesetzt. Man ließ bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ oder Raumtemperatur rühren, bis eine vollständige Umsetzung zum korrespondierenden 2-funktionalisierten 3-Chlorbenzoesäureethylester vom Typ **168** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung versetzt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (kurze SiO_2 -Säule) oder Umkristallisation gereinigt.

Generelle Methodik zur Darstellung von 6-magnesiumiertem 3-Chlor-2-cyano- benzoesäureethylester und dessen Umsetzung mit Elektrophilen zu tri- substituierten Ethylbenzoaten vom Typ 169 (GM 10)



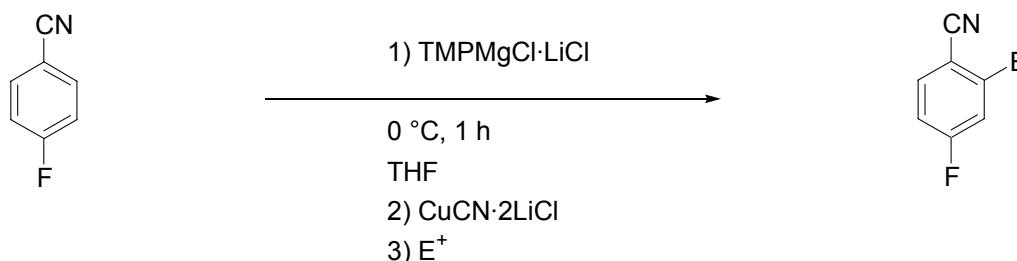
In einem trockenen, mit Argon gefluteten 25-mL-*Schlenk*-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden 3-Chlor-2-cyanobenzoessäureethylester (**168c**) (0.210 g, 1.00 mmol) und THF (2 mL) vorgelegt und die Lösung auf -20 °C gekühlt. Dann wurde $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**165b**) (1.00 mL, 1.20 mmol, 1.20 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei -20 °C gerührt, bis eine vollständige Magnesiumierung durch GC-Analyse eines mit Iod in THF abgefangenen Reaktionsaliquotes detektiert wurde (ca. 3 h). Danach wurde bei -40 °C das entsprechende Elektrophil (1.00 mmol) zugegeben. Man ließ bei Raumtemperatur rühren, bis eine vollständige Umsetzung zum korrespondierenden 6-funktionalisierten 3-Chlor-2-cyanobenzoessäureethylester vom Typ **169** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung versetzt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (kurze SiO_2 -Säule) gereinigt.

Generelle Methodik zur Darstellung von 6-magnesiumiertem 5-Chlor-4-cyanobenzol-1,2,3-tricarboxylsäuretriethylester und dessen Umsetzung mit Elektrophilen zu hexa-substituierten Aromaten vom Typ 171 (GM 11)



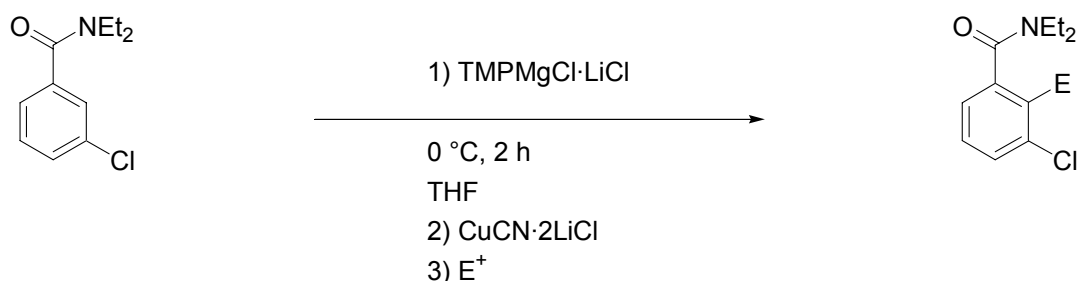
In einem trockenen, mit Argon gefluteten 25-mL-*Schlenk*-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden 5-Chlor-4-cyanobenzol-1,2,3-tricarbonsäuretriethylester (**170**) (0.708 g, 2.00 mmol) und THF (12 mL) vorgelegt und die Lösung auf $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Dann wurde TMPMgCl · LiCl (**165b**) (1.90 mL, 2.40 mmol, 1.26 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, bis eine vollständige Magnesierung durch GC-Analyse eines mit Iod in THF abgefangenen Reaktionsaliquotes detektiert wurde (ca. 2 h). Danach wurde bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ CuCN · 2LiCl (2.00 mL, 2.00 mmol, 1.00 M in THF) zugegeben und 5 min gerührt oder direkt mit dem entsprechenden Elektrophil (2.00 mmol) bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ umgesetzt. Man ließ bei Raumtemperatur rühren, bis eine vollständige Umsetzung zum korrespondierenden 6-funktionalisierten 5-Chlor-4-cyanobenzol-1,2,3-tricarboxylsäuretriethylester vom Typ **171** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung versetzt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (kurze SiO₂-Säule) gereinigt.

Generelle Methodik zur Darstellung von 2-magnesiertem 4-Fluorbenzoesäurenitril (**179**) und dessen Umsetzung mit Elektrophilen zu Benzonitrilen vom Typ **180** (GM 12)



In einem trockenen, mit Argon gefluteten 100-mL-*Schlenk*-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden 4-Fluorbenzoesäurenitril (**178**) (1.211 g, 10.00 mmol) und THF (10 mL) vorgelegt und die Lösung auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Dann wurde $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**165b**) (10.0 mL, 12.5 mmol, 1.25 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, bis eine vollständige Magnesierung durch GC-Analyse eines mit Iod in THF abgefangenen Reaktionsaliquotes detektiert wurde (ca. 1 h). Danach wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ das entsprechende Elektrophil (1.5–2.0 Äqui.) zugegeben. Man ließ bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ rühren, bis eine vollständige Umsetzung zum korrespondierenden 2-funktionalisierten 4-Fluorbenzoesäurenitril vom Typ **180** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung versetzt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (kurze SiO_2 -Säule) gereinigt.

Generelle Methodik zur Darstellung von 2-magnesiertem 3-Chlor-*N,N*-diethylbenzamid (**173**) und dessen Umsetzung mit Elektrophilen zu Arylamiden vom Typ **174** (GM 13)



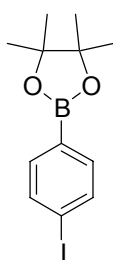
In einem trockenen, mit Argon gefluteten 10-mL-*Schlenk*-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden 3-Chlor-*N,N*-diethylbenzamid (**172**) (0.212 g, 1.00 mmol) und THF (2 mL) vorgelegt und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Dann wurde TMPMgCl · LiCl (**165b**) (1.00 mL, 1.25 mmol, 1.25 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 0 °C gerührt, bis eine vollständige Magnesierung durch GC-Analyse eines mit Iod in THF abgefangenen Reaktionsaliquotes detektiert wurde (ca. 2 h). Danach wurde bei 0 °C CuCN · 2LiCl (1.20 mL, 1.20 mmol, 1.00 M in THF) zugegeben und 1 min gerührt oder direkt mit dem entsprechenden Elektrophil (1.50 mmol) bei 0 °C umgesetzt. Man ließ bei Raumtemperatur rühren, bis eine vollständige Umsetzung zum korrespondierenden 2-funktionalisierten 3-Chlor-*N,N*-diethylbenzamid vom Typ **174** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung versetzt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (kurze SiO₂-Säule) gereinigt.

EXPERIMENTE

SELEKTIVE
DARSTELLUNG UND UMSETZUNG
GEMISCHT BIMETALLISCHER
AROMATISCHER UND HETEROCYCLISCHER
REAGENZIEN

10 SELEKTIVE DARSTELLUNG UND UMSETZUNG GEMISCHT BIMETALLISCHER AROMATISCHER UND HETEROCYCLISCHER REAGENZIEN

2-(4-Iodphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (98a)



Entsprechend GM 1 wurden 1,4-Diiodobenzol (**99**) (5.7 g, 17 mmol), *i*PrMgCl · LiCl (21.5 mL, 17 mmol, 0.79 M in THF) und 2-Methoxy-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**107**) (2.7 g, 17 mmol) umgesetzt. Der I/Mg-Austausch war bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ nach 1 h vollständig. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation (Et_2O) gereinigt. 2-(4-Iodphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**98a**) (5.2 g, 91%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 93.9–98.4 $^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz, 25 $^{\circ}\text{C}$) δ/ppm : 7.74–7.70 (m, 2H), 7.52–7.49 (m, 2H), 1.34 (s, 12H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz, 25 $^{\circ}\text{C}$) δ/ppm : 136.9, 136.3, 98.8, 84.0, 24.8 (Quarternäre Kohlenstoffatome, welche zu Bor binden, sind nur in Einzelfällen sichtbar).¹⁰¹

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 330 (92) [M^+], 315 (100), 244 (12), 230 (83), 117 (15), 104 (42), 94 (11), 85 (27), 77 (21), 57 (27), 41 (55).

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3436 (s), 2976 (m), 1587 (s), 1388 (s), 1360 (vs), 1326 (m), 1143 (s), 1089 (s), 1007 (m), 858 (m), 820 (m), 650 (m).

HR-MS (EI) für C₁₂H₁₆BO₂:

berechnet: 330.0288

gefunden: 330.0259.

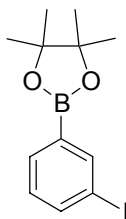
Elementaranalyse für C₁₂H₁₆BO₂:

berechnet (%): C: 43.68, H: 4.89, I: 38.46

gefunden (%): C: 43.90, H: 4.85, I: 37.69.

Die analytischen Daten entsprechen den in der Literatur beschriebenen.¹⁷⁰

2-(3-Iodphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**98b**)¹⁷¹



Entsprechend GM 1 wurden 1,3-Diodbenzol (**112**) (5.0 g, 15 mmol), *i*PrMgCl · LiCl (19.0 mL, 15 mmol, 0.79 M in THF) und 2-Methoxy-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**107**) (2.4 g, 15 mmol) umgesetzt. Der I/Mg-Austausch war bei -20 °C nach 1 h vollständig. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation (Et₂O) gereinigt. 2-(3-Iodphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**98b**) (4.4 g, 88%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 71.1–71.9 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz, 25 °C) δ/ppm : 8.19–8.18 (m, 1H), 7.79–7.75 (m, 2H), 7.12–7.07 (m, 1H), 1.33 (s, 12H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz, 25 °C) δ/ppm : 143.2, 139.8, 133.5, 129.4, 94.4, 83.8, 24.7.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 330 (90) [M^+], 315 (59), 244 (100), 231 (50), 104 (15), 85 (12).

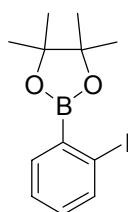
IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3436 (m), 2977 (s), 2932 (m), 1590 (m), 1550 (m), 1480 (m), 1403 (vs), 1351 (vs), 1324 (s), 1272 (m), 1142 (s), 1056 (m), 963 (m), 859 (s), 791 (s), 702 (s), 688 (s).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BIO}_2$:

berechnet: 330.0288

gefunden: 330.0288.

2-(2-Iodphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**98c**)



Entsprechend **GM 1** wurden 1,2-Diiodobenzol (**113**) (13.6 g, 41 mmol), $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (51.3 mL, 41 mmol, 0.80 M in THF) und 2-Methoxy-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**107**) (6.5 g, 41 mmol) umgesetzt. Der I/Mg-Austausch war bei -78 °C nach 3 h vollständig. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch gereinigt (*n*Pentan/Diethylether, 99:1). 2-(2-Iodphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**98c**) (11.6 g, 86%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ/ppm : 7.83 (dd, $J = 7.8 \text{ Hz}$, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.9 \text{ Hz}$, $J = 1.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.31 (ddd, $J = 7.4 \text{ Hz}$, $J = 7.4 \text{ Hz}$, $J = 1.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.04 (ddd, $J = 7.5 \text{ Hz}$, $J = 7.5 \text{ Hz}$, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 1.38 (s, 12H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz, 25 °C) δ/ppm : 139.3, 136.1, 131.7, 126.8, 100.9, 84.4, 24.8.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 330 (100) [M^+], 315 (29), 230 (64), 203 (63), 161 (60), 117 (21), 103 (18), 85 (14).

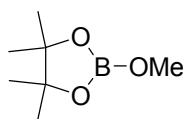
IR (Film) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3436 (w), 2978 (m), 2930 (w), 1586 (m), 1554 (w), 1472 (m), 1421 (m), 1381 (s), 1353 (vs), 1319 (s), 1264 (w), 1214 (w), 1144 (s), 1114 (m), 1097 (m), 1036 (m), 1011 (m), 962 (w), 857 (m), 755 (m), 726 (m).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BIO}_2$

berechnet: 330.0288

gefunden: 330.0292.

2-Methoxy-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**107**)¹⁷²



In einem 250-mL-Rundkolben mit magnetischem Rührkern wurde $\text{B}(\text{OMe})_3$ (36.9 g, 355 mmol) und wasserfreies Pinakol (42.0 g, 355 mmol) vorgelegt. Nachdem 2 h bei 68 °C gerührt wurde, wurde Methanol unter vermindertem Druck bei 25 °C/20 mbar destilliert. 2-Methoxy-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**107**) wurde bei 25 °C/ $4.3 \cdot 10^{-1}$ mbar (farblose Flüssigkeit, 38.1 g, 241 mmol, 68%) destilliert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz, 25 °C) δ/ppm : 3.57 (s, 3H), 1.22 (s, 12H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz, 25 °C) δ/ppm : 82.6, 52.5, 24.5.

^{11}B -NMR (CDCl_3 , 87 MHz, 25 °C) δ/ppm : 20.9.

IR (Film) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3413 (s), 2980 (vs), 1531 (vs), 1502 (vs), 1478 (vs), 1456 (vs), 1401 (vs), 1328 (vs), 1272 (s), 1218 (s), 1149 (vs), 1080 (s), 1033 (m), 1009 (m), 983 (s), 969 (vs), 895 (s), 851 (vs), 699 (m), 675 (vs), 576 (w).

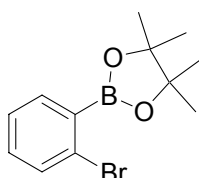
Elementaranalyse für $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{BO}_3$:

berechnet (%): C: 53.21, H: 9.57

gefunden (%): C: 53.08, H: 9.88.

Die analytischen Daten entsprechen den in der Literatur¹⁷² beschriebenen.

2-(2-Bromphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (116)



In einem trockenen, mit Argon gefluteten 100-mL-Schlenk-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurde $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (35.3 mL, 30.0 mmol, 0.85 M in THF) vorgelegt und auf -20 °C gekühlt. Unter Rühren wurde 1,2-Dibrombenzol (**114**) (7.05 g, 30 mmol) über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Nach 3 h wurde 2-Methoxy-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (MOBPIN, **107**) (4.74 g, 30.0 mmol) zugegeben und 60 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung versetzt und mit Et_2O ($4 \times 40\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch gereinigt (*n*Pen-

tan/Diethylether, 99:1). 2-(2-Bromphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**116**) (6.8 g, 24.0 mmol, 80%) wurde als farbloses Öl isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz, 25 °C) δ/ppm : 7.55–7.51 (m, 1H), 7.47–7.44 (m, 1H), 7.22–7.12 (m, 2H), 1.29 (s, 12H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz, 25 °C) δ/ppm : 136.3, 132.6, 131.8, 128.0, 126.2, 84.2, 24.8.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 282 (8) [M^+], 269 (13), 203 (100), 183 (58), 161 (77), 117 (16), 103 (16), 91 (19), 77 (12), 57 (11), 40 (16).

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3436 (br, w), 2979 (m), 2931 (w), 1589 (m), 1558 (w), 1476 (m), 1424 (s), 1386 (s), 1372 (s), 1354 (vs), 1319 (w), 1269 (m), 1214 (w), 1167 (m), 1145 (s), 1102 (s), 1037 (m), 1024 (m), 963 (m), 858 (s), 757 (m), 730 (m), 654 (m).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BBrO}_2$:

berechnet: 282.0427

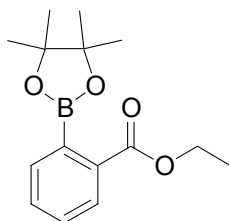
gefunden: 282.0455.

Elementaranalyse für $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BBrO}_2$:

berechnet (%): C: 50.93, H: 5.70

gefunden (%): C: 51.29, H: 6.30.

2-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)ethylbenzoat (**119**)



In einem trockenen, mit Argon gefluteten 25-mL-Schlenk-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurde $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (4.7 mL, 4.0 mmol, 0.85 M in THF) vorgelegt und auf -68 °C gekühlt. Unter Rühren wurde 2-Iodethylbenzoat (**117**) (1.1 g, 4.0 mmol) über einen

Zeitraum von 5 min zugegeben. Nach 15 min wurde 2-Methoxy-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]-dioxaborolan (MOBPIN, **107**) (632 mg, 4.0 mmol) zugegeben und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung versetzt und mit Et₂O (4 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch gereinigt (*n*Pentan/Diethylether, 2:1). 2-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)ethylbenzoat (**119**) (1.0 g, 3.6 mmol, 91%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 59.3 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz, 25 °C) δ/ppm: 7.95–7.92 (m, 1H), 7.50–7.49 (m, 2H), 7.43–7.37 (m, 1H), 4.38 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.42 (s, 12H), 1.38 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz, 25 °C) δ/ppm: 168.0, 133.9, 132.1, 131.6, 128.8, 128.5, 83.9, 61.2, 24.8, 14.3.

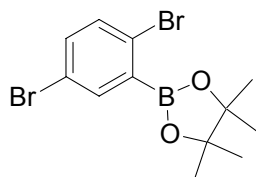
MS (70 eV, EI) *m/z* (relative Intensität): 275 (<1) [M-H⁺], 218 (100), 189 (58), 177 (17), 149 (49), 131 (25), 103 (14), 83 (14), 43 (20).

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3423 (br, w), 2982 (m), 2932 (w), 1708 (vs), 1599 (m), 1570 (w), 1493 (w), 1444 (w), 1380 (s), 1346 (vs), 1302 (vs), 1285 (vs), 1259 (m), 1144 (vs), 1109 (s), 1063 (vs), 1036 (w), 964 (m), 859 (m), 758 (s), 710 (m), 657 (m).

Elementaranalyse für C₁₅H₂₁BO₄:

berechnet (%):	C: 65.24,	H: 7.67
gefunden (%):	C: 65.62,	H: 7.67.

2-(2,5-Dibromphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (122)



In einem trockenen, mit Argon gefluteten 25-mL-*Schlenk*-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurde *i*PrMgCl · LiCl (4.7 mL, 4.0 mmol, 0.85 M in THF) vorgelegt und auf $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Unter Rühren wurde 1,2,4-Tribrombenzol (**120**) (1.26 g, 4.0 mmol) über einen Zeitraum von 15 min zugegeben. Nach 2 h wurde 2-Methoxy-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]-dioxaborolan (MOBPIN, **107**) (632 mg, 4.0 mmol) zugegeben und 60 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung versetzt und mit Et_2O ($4 \times 15\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch gereinigt (*n*Pentan/Diethylether, 99:1). 2-(2,5-Dibromphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**122**) (1.29 g, 3.6 mmol, 89%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: $44.2\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ/ppm : 7.63–7.62 (m, 1H), 7.26–7.23 (m, 1H), 7.21–7.18 (m, 1H), 1.22 (s, 12H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ/ppm : 138.8, 137.4, 134.5, 134.1, 126.4, 84.3, 24.6.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 359 (21) [M^+], 347 (31), 281 (100), 262 (60), 239 (31), 202 (21), 183 (9), 160 (89), 103 (7), 85 (28), 59 (12), 41 (17).

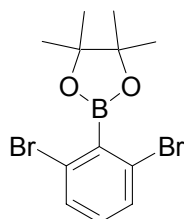
IR (KBr) $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3436 (br, m), 2980 (m), 2929 (w), 1577 (m), 1458 (w), 1387 (vs), 1328 (vs), 1270 (w), 1142 (s), 1103 (m), 1084 (w), 1018 (s), 963 (m), 860 (m), 822 (m), 724 (m), 656 (w), 514 (w).

HR-MS (EI) für $C_{12}H_{15}BBr_2O_2$:

berechnet: 359.9532

gefunden: 359.9521.

2-(2,6-Dibromphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (124)



In einem trockenen, mit Argon gefluteten 50-mL-Schlenk-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden 1,2,3-Tribrombenzol (**123**) (2.26 g, 7.25 mmol) und THF (12 mL) vorgelegt und auf $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Unter Rühren wurde *i*PrMgCl (8.0 mL, 7.25 mmol, 0.90 M in THF) über einen Zeitraum von 15 min zugegeben. Nach 10 min wurde 2-Methoxy-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (MOBPIN, **107**) (1.15 g, 7.25 mmol) bei $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben und 60 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung versetzt und mit Et_2O ($4 \times 20\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch gereinigt (*n*Pentan/Diethylether, 9:1). 2-(2,6-Dibromphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**124**) (1.91 g, 5.29 mmol, 73%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 142.9–143.5 $^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz, 25 $^{\circ}\text{C}$) δ /ppm: 7.43 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H), 7.06 (t, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1H), 1.44 (s, 12H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz, 25 $^{\circ}\text{C}$) δ /ppm: 131.7, 130.3, 126.5, 85.1, 24.9.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 362 (8) [M^+], 359 (4), 347 (27), 281 (100), 263 (91), 241 (32), 202 (16), 160 (56), 103 (9), 85 (37), 59 (14), 41 (21).

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3468 (br, w), 3106 (w), 3049 (w), 2983 (m), 2931 (w), 1586 (s), 1567 (w), 1545 (s), 1462 (w), 1440 (w), 1418 (s), 1372 (s), 1353 (s), 1323 (vs), 1273 (m), 1212 (w), 1178 (m), 1143 (vs), 1119 (vs), 1062 (w), 962 (m), 850 (vs), 786 (vs), 723 (s), 679 (w), 664 (m).

HR-MS (EI) für C₁₂H₁₅BBr₂O₂:

berechnet: 359.9532

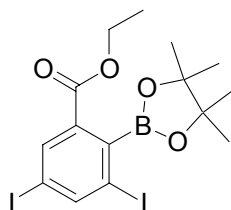
gefunden: 359.9525.

Elementaranalyse für C₁₂H₁₆BBrO₂:

berechnet (%): C: 39.83, H: 4.18

gefunden (%): C: 40.05, H: 3.63.

3,5-Diiod-2-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)benzoesäureethylester (126)



In einem trockenen, mit Argon gefluteten 250-mL-Schlenk-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden 2,3,5-Triiodbenzoesäureethylester (**125**) (6.29 g, 11.92 mmol), Diethylether (85 mL) und THF (60 mL) vorgelegt und auf -93 °C gekühlt. Unter Rühren wurde *i*PrMgCl (12.0 mL, 12.0 mmol, 1.0 M in THF) über einen Zeitraum von 15 min zugegeben. Nach 1 h wurde 2-Methoxy-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (MOBPIN, **107**) (2.00 g, 13 mmol) bei -82 °C zugegeben und 60 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung versetzt und mit Et₂O (4 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch gereinigt (*n*Pentan/Diethylether, 49:1). 3,5-Diiod-2-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)benzoesäureethylester (**126**) (4.01 g, 7.60 mmol, 63%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 166.2–168.1 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz, 25 °C) δ/ppm: 8.28 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.47 (s, 12H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz, 25 °C) δ/ppm: 165.3, 149.7, 136.8, 136.7, 99.9, 94.7, 84.6, 62.1, 25.6, 14.2.

MS (70 eV, EI) *m/z* (relative Intensität): 528 (2) [M⁺], 513 (13), 470 (100), 441 (80), 401 (62), 382 (19), 228 (10), 101 (16), 83 (13).

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3436 (br, w), 2977 (m), 2931 (w), 1704 (vs), 1564 (s), 1528 (w), 1461 (w), 1371 (m), 1330 (vs), 1274 (vs), 1246 (s), 1190 (m), 1142 (s), 1125 (s), 1052 (m), 1013 (w), 854 (m), 817 (w), 785 (m), 710 (m), 648 (m).

HR-MS (EI) für C₁₅H₁₉BI₂O₄:

berechnet: 527.9466

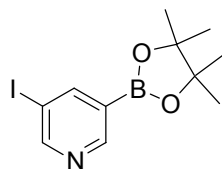
gefunden: 527.9473.

Elementaranalyse für C₁₅H₁₉BI₂O₄:

berechnet (%): C: 34.13, H: 3.63

gefunden (%): C: 34.27, H: 3.24.

3-Iod-5-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)pyridin (**129**)



In einem trockenen, mit Argon gefluteten 100-mL-Schlenk-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden 3,5-Diiodpyridin (**127**) (0.610 g, 1.8 mmol) und THF (30 mL) vorgelegt und die Lösung auf –78 °C gekühlt. Dann wurde *i*PrMgCl · LiCl (2.08 mL, 2.0 mmol, 0.96 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 15 min zugegeben. Die Reaktionsmischung

wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, bis ein vollständiger I/Mg-Austausch durch GC-Analyse eines Reaktionsaliquotes detektiert wurde (ca. 2 h). Dann wurde 2-Methoxy-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan (MOBPIN, **107**) (0.237 g, 1.5 mmol) zugegeben. Die resultierende Mischung ließ man auf Raumtemperatur erwärmen und solange rühren, bis eine vollständige Umsetzung zum Boronsäureester **129** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung versetzt und mit Et_2O ($4 \times 15\text{ mL}$) und CH_2Cl_2 ($2 \times 15\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation (CH_2Cl_2) gereinigt. 3-Iod-5-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)pyridin (**129**) (377 mg, 76%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 70.9–73.2 $^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz, 25 $^{\circ}\text{C}$) δ/ppm : 8.87–8.86 (m, 1H), 8.84–8.83 (m, 1H), 8.37–8.36 (m, 1H), 1.33 (s, 12H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz, 25 $^{\circ}\text{C}$) δ/ppm : 157.8, 153.5, 150.1, 93.7, 84.5, 24.8.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 331 (84) [M^+], 316 (100), 274 (28), 245 (24), 231 (44), 104 (10), 85 (11), 77 (11), 59 (18), 43 (23).

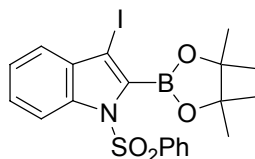
IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3437 (w), 2977 (w), 2921 (w), 2851 (w), 1574 (m), 1404 (s), 1354 (vs), 1273 (w), 1141 (s), 1106 (w), 1072 (w), 1016 (m), 962 (w), 858 (m), 712 (m).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BINO}_2$:

berechnet: 331.0241

gefunden: 331.0245.

1-Benzolsulfonyl-3-iod-2-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-indol (132)



In einem trockenen, mit Argon gefluteten 25-mL-*Schlenk*-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden 2,3-Diiod-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol (**130**) (0.611 g, 1.2 mmol) und THF (8 mL) vorgelegt und die Lösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Dann wurde *i*PrMgCl · LiCl (1.48 mL, 1.3 mmol, 0.88 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, bis ein vollständiger I/Mg-Austausch durch GC-Analyse eines Reaktionsaliquotes detektiert wurde (ca. 2 h). Dann wurde 2-Methoxy-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (MOBPIN, **107**) (0.158 g, 1.0 mmol) zugegeben. Die resultierende Mischung ließ man auf Raumtemperatur erwärmen und solange rühren, bis eine vollständige Umsetzung zum Boronsäureester **132** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung versetzt und mit Et_2O ($4 \times 10\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation (CH_2Cl_2) gereinigt. 1-Benzolsulfonyl-3-iod-2-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-indol (**132**) (387 mg, 76%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 114.8–116.9 $^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz, 25 $^{\circ}\text{C}$) δ/ppm : 7.99–7.96 (m, 2H), 7.84–7.81 (m, 1H), 7.43–7.32 (m, 3H), 7.27–7.17 (m, 3H), 1.44 (s, 12H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz, 25 $^{\circ}\text{C}$) δ/ppm : 137.6, 135.7, 133.8, 133.3, 129.2, 127.4, 125.8, 123.9, 121.9, 113.4, 85.3, 76.1, 25.1.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 509 (97) $[\text{M}]^+$, 393 (32), 368 (25), 310 (24), 266 (18), 242 (12), 183 (11), 141 (14), 125 (100), 77 (24).

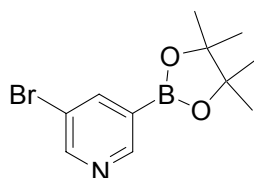
IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3436 (m), 2975 (m), 2926 (m), 1538 (m), 1448 (s), 1364 (vs), 1342 (vs), 1266 (vs), 1231 (m), 1174 (vs), 1137 (vs), 1115 (m), 1090 (s), 1048 (s), 1019 (m), 962 (m), 934 (w), 844 (vs), 752 (vs), 742 (vs), 732 (vs), 707 (s), 683 (s), 666 (w), 593 (vs), 570 (vs), 558 (s), 548 (s).

HR-MS (EI) für C₂₀H₂₁BINO₄S:

berechnet: 509.0329

gefunden: 509.0349.

3-Brom-5-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)pyridin (**135**)



In einem trockenen, mit Argon gefluteten 25-mL-*Schlenk*-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden *i*PrMgCl · LiCl (6.70 mL, 8.00 mmol, 1.2 M in THF) und THF (10 mL) vorgelegt, auf -15 °C gekühlt. Dann wurde 3,5-Dibrompyridin (**133**) (1.90 g, 8.00 mmol) zugegeben. Die klare Lösung wurde bei -15 °C gerührt, bis ein vollständiger Br/Mg-Austausch durch GC-Analyse eines Reaktionsaliquotes detektiert wurde (ca. 2 h). Dann wurde 2-Methoxy-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (MOBPIN, **107**) (1.260 g, 8.00 mmol) zugegeben. Die resultierende Mischung ließ man bei Raumtemperatur rühren, bis eine vollständige Umsetzung zum Boronsäureester **135** durch GC-Analyse festgestellt wurde (ca. 1 h). Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung versetzt und mit Et₂O (4 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation (Diethylether) gereinigt. 3-Brom-5-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)pyridin (**135**) (1.708 g, 6.01 mmol, 75%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 59.0–62.0 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz, 25 °C) δ/ppm : 8.81–8.80 (m, 1H), 8.71–8.70 (m, 1H), 8.18–8.14 (m, 1H), 1.33 (s, 12H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz, 25 °C) δ/ppm : 153.1, 152.8, 144.6, 120.9, 84.6, 24.8.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 283 (40) [M^+], 268 (100), 240 (10), 226 (32), 199 (26), 184 (52), 85 (23), 77 (16), 59 (37), 43 (46).

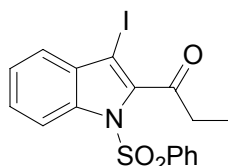
IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3436 (br, s), 2975 (s), 2928 (m), 1583 (m), 1436 (m), 1408 (m), 1382 (m), 1372 (s), 1357 (vs), 1334 (m), 1299 (m), 1288 (m), 1274 (m), 1214 (s), 1186 (m), 1159 (vs), 1144 (s), 1111 (m), 1050 (vs), 1024 (m), 964 (m), 878 (m), 860 (m), 812 (m), 760 (m), 724 (s), 710 (s), 696 (m), 670 (m), 639 (m).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrNO}_2$:

berechnet: 283.0379

gefunden: 283.0393.

1-(1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-yl)propan-1-on (136a)



Entsprechend **GM 3** wurden 1-Benzolsulfonyl-2,3-diiod-1*H*-indol (**130**) (4.75 g, 9.34 mmol), THF (50 mL), *i*PrMgCl (11.25 mL, 9.34 mmol, 0.83 M in THF), CuCN · 2LiCl (9.34 mL, 9.34 mmol, 1.0 M in THF) und Propionylchlorid (0.864 g, 9.34 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von Propionylchlorid wurde 2.5 h bei 80 °C im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch gereinigt (DCM/Pentan, 1:1). 1-(1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-yl)propan-1-on (**136a**) (2.91 g, 71%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 118.6–119.8 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz, 27 °C) δ/ppm : 8.00 (dt, $J = 8.3$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.85–7.79 (m, 2H), 7.55–7.29 (m, 6H), 3.06 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz, 27 °C) δ/ppm : 199.0, 139.9, 136.2, 135.6, 134.3, 132.1, 129.1, 127.4, 127.3, 125.1, 123.1, 114.9, 112.6, 38.3, 8.1.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 439 (13) [M^+], 410 (52), 383 (14), 299 (12), 298 (50), 270 (100), 269 (35), 242 (14).

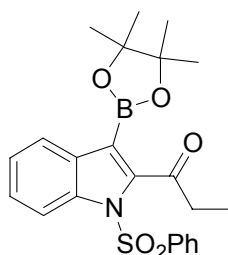
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3436 (br, w), 3065 (w), 2978 (w), 2936 (w), 1705 (s), 1581 (w), 1518 (w), 1480 (w), 1447 (s), 1366 (vs), 1299 (w), 1240 (s), 1181 (vs), 1126 (s), 1105 (m), 1090 (s), 1061 (m), 1022 (m), 964 (m), 807 (w), 759 (m), 750 (s), 738 (s), 687 (m), 646 (w), 584 (vs), 570 (s), 558 (m).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{INO}_3\text{S}$:

berechnet: 438.9739

gefunden: 438.9746.

1-[1-Benzolsulfonyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-indol-2-yl]propan-1-on (138a)



In einem trockenen, mit Argon gefluteten 25-mL-Schlenk-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden 1-(1-Benzolsulfonyl-3-iod-1H-indol-2-yl)propan-1-on (**136a**) (0.780 g, 1.78 mmol) und THF (8 mL) vorgelegt und die Lösung auf -78 °C gekühlt. Dann wurde PhMgCl (1.08 mL, 1.78 mmol, 1.65 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei -78 °C gerührt, bis ein vollständiger I/Mg-Austausch durch GC-Analyse eines Reaktionsaliquotes detektiert wurde (ca. 2 h). Dann wurde

2-Methoxy-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (MOBPIN, **107**) (0.331 g, 1.78 mmol) zugegeben. Die resultierende Mischung ließ man bei Raumtemperatur rühren, bis eine vollständige Umsetzung zum Boronsäureester **138a** durch GC-Analyse festgestellt wurde (ca. 1 h). Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung versetzt und mit Et₂O (4 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation (Diethylether) gereinigt. 1-[1-Benzolsulfonyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indol-2-yl]propan-1-on (**138a**) (0.571 g, 1.23 mmol, 73%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 130.0–132.3 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz, 25 °C) δ/ppm: 7.95–7.83 (m, 4H), 7.48–7.34 (m, 4H), 7.27–7.15 (m, 1H), 3.02 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.24–1.22 (m, 15H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 150.8 MHz, 27 °C) δ/ppm: 201.4, 146.7, 137.5, 135.3, 134.1, 132.5, 129.2, 127.6, 125.3, 124.0, 123.4, 113.6, 83.8, 38.7, 24.8, 7.8.

MS (70 eV, EI) *m/z* (relative Intensität): 439 (100) [M⁺], 410 (99), 381 (78), 328 (32), 310 (70), 299 (36), 259 (63), 240 (72), 226 (23), 212 (24), 198 (33), 185 (22), 170 (30), 156 (15), 141 (17), 83 (49), 77 (29), 55 (11).

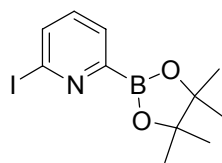
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3402 (br, w), 3069 (w), 2979 (s), 2936 (m), 1712 (s), 1603 (w), 1583 (w), 1545 (s), 1475 (m), 1449 (s), 1393 (s), 1374 (vs), 1349 (s), 1320 (s), 1282 (m), 1268 (m), 1237 (s), 1216 (m), 1177 (vs), 1143 (s), 1124 (s), 1104 (vs), 1090 (vs), 1064 (vs), 1027 (m), 1000 (w), 966 (m), 950 (w), 856 (m), 841 (w), 829 (m), 816 (m), 766 (m), 751 (s), 731 (s), 686 (m), 664 (w), 589 (vs), 572 (vs), 561 (m).

HR-MS (EI) für C₂₃H₂₆BNO₅S:

berechnet: 439.1625

gefunden: 439.1622.

2-Iod-6-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)pyridin (**140**)



In einem trockenen, mit Argon gefluteten 100-mL-*Schlenk*-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden *i*PrMgCl · LiCl (2.08 mL, 2.0 mmol, 0.96 M in THF) und THF (50 mL) vorgelegt und die Lösung auf $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Dann wurde 2,6-Diiodpyridin (**139**) (0.662 g, 2.0 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, bis ein vollständiger I/Mg-Austausch durch GC-Analyse eines Reaktionsaliquotes detektiert wurde (ca. 2 h). Dann wurde 2-Methoxy-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (MOBPIN, **107**) (0.372 g, 2.0 mmol) zugegeben. Die resultierende Mischung ließ man auf Raumtemperatur erwärmen und solange rühren, bis eine vollständige Umsetzung zum Boronsäureester **140** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung versetzt und mit Et_2O ($4 \times 15\text{ mL}$) und CH_2Cl_2 ($2 \times 15\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation (CH_2Cl_2) gereinigt. 2-Iod-6-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)pyridin (**140**) (473 mg, 71%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 107.2–108.8 $^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz, 25 $^{\circ}\text{C}$) δ/ppm : 8.31–8.28 (m, 1H), 7.72–7.63 (m, 1H), 7.24–7.17 (m, 1H), 1.29 (s, 12H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz, 25 $^{\circ}\text{C}$) δ/ppm : 136.5, 136.0, 130.0, 122.9, 84.8, 24.8.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 331 (21) [M^+], 316 (12), 274 (12), 232 (83), 205 (46), 127 (30), 104 (44), 78 (100), 51 (38), 41 (63).

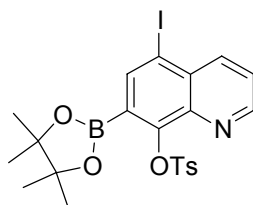
IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3435 (m, br), 2978 (m), 2929 (w), 1645 (w), 1539 (m), 1472 (m), 1446 (s), 1386 (vs), 1344 (s), 1320 (s), 1274 (w), 1215 (w), 1166 (m), 1145 (s), 1125 (s), 1087 (m), 1010 (w), 979 (m), 964 (m), 860 (m), 799 (m), 742 (m), 701 (m), 673 (m), 632 (w).

HR-MS (EI) für C₁₁H₁₅BiNO₂:

berechnet: 331.0241

gefunden: 331.0268.

5-Iod-7-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)chinolin-8-yl-4-methylbenzolsulfonat (**142**)



In einem trockenen, mit Argon gefluteten 250-mL-Schlenk-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden 5,7-Diodchinolin-8-yl-4-methylbenzolsulfonat (**141**) (6.42 g, 11.7 mmol) und THF (120 mL) vorgelegt und die Lösung auf -78 °C gekühlt. Dann wurde *i*PrMgCl (14.6 mL, 14.0 mmol, 0.96 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 15 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei -78 °C gerührt, bis ein vollständiger I/Mg-Austausch durch GC-Analyse eines Reaktionsaliquotes detektiert wurde (ca. 2 h). Dann wurde 2-Methoxy-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (MOBPIN, **107**) (1.55 g, 9.8 mmol) zugegeben. Die resultierende Mischung ließ man auf Raumtemperatur erwärmen und solange rühren, bis eine vollständige Umsetzung zum Boronsäureester **142** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung versetzt und mit Et₂O (4 × 30 mL) und CH₂Cl₂ (2 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation (CH₂Cl₂) gereinigt. 5-Iod-7-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)chinolin-8-yl-4-methylbenzolsulfonat (**142**) (4.38 g, 81%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

R_f (*n*Pentan/Diethylether, 2:1): 0.20.

R_f (DCM/Diethylether, 10:1): 0.73.

R_f (DCM, 100%): 0.11.

Schmelzpunkt: 135.2 °C (Zersetzung).

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz, 25 °C) δ/ppm: 8.43–8.40 (m, 2H), 8.26–8.23 (m, 1H), 7.70–7.67 (m, 2H), 7.36–7.31 (m, 1H), 7.16–7.13 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.43 (s, 12H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz, 25 °C) δ/ppm: 150.8, 150.5, 144.4, 141.9, 141.8, 139.9, 133.7, 132.5, 129.0, 128.9, 123.4, 96.1, 84.8, 24.9, 21.6.

MS (70 eV, EI) *m/z* (relative Intensität): 551 (0.2) [M⁺], 537 (0.4), 536 (3), 493 (7), 487 (100), 297 (10), 170 (12), 139 (33), 91 (16).

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3436 (s), 2980 (m), 2930 (w), 1594 (m), 1445 (s), 1399 (s), 1374 (vs), 1346 (vs), 1316 (s), 1270 (s), 1208 (s), 1190 (s), 1168 (vs), 1143 (vs), 1134 (vs), 1059 (vs), 966 (s), 851 (m), 817 (s), 780 (vs), 727 (s), 594 (w), 558 (s), 548 (s).

HR-MS (EI) für **C₂₂H₂₃BINO₅S**:

berechnet: 551.0435

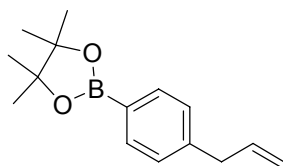
gefunden: 551.0439.

Elementaranalyse für **C₂₂H₂₃BINO₅S**

berechnet (%): C: 47.94, H: 4.21, N: 2.54

gefunden (%): C:47.85, H: 4.23, N: 2.53.

2-(4-Allylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (146a)



Entsprechend **GM 2** wurden 2-(4-Iodphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**98a**) (396 mg, 1.2 mmol), *i*PrMgCl · LiCl (1.20 mL, 1.2 mmol, 1.00 M in THF), CuCN · 2LiCl (1.2 mL, 1.2 mmol, 1.00 M in THF) und Allylbromid (121 mg, 1.0 mmol) umgesetzt. Der I/Mg-Austausch war bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nach 2 h vollständig. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch gereinigt (*n*Pentan/Diethylether). 2-(4-Allylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**146a**) (188 mg, 77%) wurde als farbloses Öl isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ /ppm: 7.77–7.75 (m, 2H), 7.23–7.20 (m, 2H), 6.04–5.90 (m, 1H), 5.12–5.06 (m, 2H), 3.41 (d, $J = 6.6\text{ Hz}$, 2H), 1.35 (s, 12H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ /ppm: 143.4, 137.1, 135.0, 128.0, 115.9, 83.6, 40.4, 24.8.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 244 (37) [M^+], 229 (35), 203 (10), 158 (46), 145 (100), 116 (25), 85 (12).

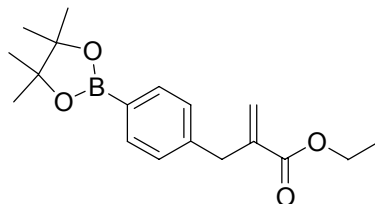
IR (Film) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 2979 (m), 2927 (m), 1612 (m), 1399 (s), 1361 (vs), 1322 (m), 1272 (m), 1145 (s), 1090 (s), 1022 (w), 963 (w), 915 (w), 860 (m), 821 (w), 662 (m).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BO}_2$:

berechnet: 244.1635

gefunden: 244.1655.

2-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)benzyl]acrylsäureethylester (**146b**)



Entsprechend **GM 2** wurden 2-(4-Iodphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**98a**) (396 mg, 1.2 mmol), *i*PrMgCl · LiCl (1.52 mL, 1.2 mmol, 0.79 M in THF), CuCN · 2LiCl (1.2 mL, 1.2 mmol, 1.00 M in THF) und Ethyl-2-(brommethyl)acrylat (193 mg, 1.0 mmol) umgesetzt. Der I/Mg-Austausch war bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nach 2 h vollständig. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch gereinigt (*n*Pentan/Diethylether). 2-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)benzyl]acrylsäureethylester (**146b**) (211 mg, 67%) wurde als farbloses Öl isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ/ppm : 7.75–7.73 (m, 2H), 7.22–7.20 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.17 (q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.34 (s, 12H), 1.26 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ/ppm : 166.8, 142.1, 140.1, 134.9, 128.5, 126.1, 83.7, 60.7, 38.2, 24.8, 14.1.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 316 (60) [M^+], 301 (30), 270 (67), 242 (41), 217 (38), 187 (48), 171 (47), 143 (100), 116 (32).

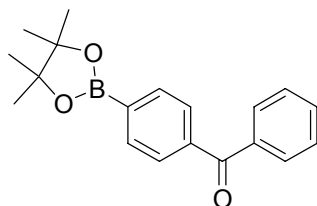
IR (Film) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3429 (w), 2979 (m), 2932 (w), 1719 (s), 1612 (m), 1518 (w), 1399 (s), 1361 (vs), 1323 (m), 1273 (m), 1190 (m), 1145 (s), 1090 (s), 1023 (m), 963 (w), 860 (m), 820 (w), 667 (m).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{BO}_4$:

berechnet: 316.1846

gefunden: 316.1846.

Phenyl[4-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]methanon
(146c)¹⁷³



Entsprechend **GM 2** wurden 2-(4-Iodphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**98a**) (396 mg, 1.2 mmol), *i*PrMgCl · LiCl (1.52 mL, 1.2 mmol, 0.79 M in THF), CuCN · 2LiCl (1.2 mL, 1.2 mmol, 1.00 M in THF) und Benzoylchlorid (141 mg, 1.0 mmol) umgesetzt. Der I/Mg-Austausch war bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nach 2 h vollständig. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch gereinigt (*n*Pentan/Diethylether). Phenyl[4-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)phenyl]methanon (**146c**) (223 mg, 72%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 114.8–117.9 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz, 25 °C) δ /ppm: 7.94–7.91 (m, 2H), 7.81–7.44 (m, 7H), 1.37 (s, 12H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz, 25 °C) δ /ppm: 196.9, 139.7, 136.9, 134.5, 130.0, 128.9, 128.2, 98.8, 84.2, 24.8.

MS (70 eV, EI) *m/z* (relative Intensität): 308 (54) [M⁺], 293 (72), 265 (13), 231 (21), 222 (84), 209 (100), 105 (25), 77 (4).

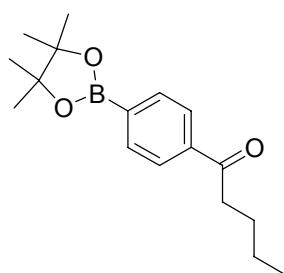
IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3401 (w), 2978 (m), 2930 (w), 1659 (s), 1588 (m), 1507 (w), 1448 (w), 1398 (s), 1360 (vs), 1328 (s), 1313 (s), 1268 (s), 1214 (w), 1168 (w), 1143 (s), 1088 (s), 1007 (w), 927 (m), 857 (m), 703 (s).

HR-MS (EI) für $C_{19}H_{21}BO_3$:

berechnet: 308.1584

gefunden: 308.1590.

**1-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]pentan-1-on
(146d)**



Entsprechend **GM 2** wurden 2-(4-Iodphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**98a**) (396 mg, 1.2 mmol), *i*PrMgCl · LiCl (1.20 mL, 1.2 mmol, 1.00 M in THF), CuCN · 2LiCl (1.2 mL, 1.2 mmol, 1.00 M in THF) und Valerylchlorid (121 mg, 1.0 mmol) umgesetzt. Der I/Mg-Austausch war bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nach 2 h vollständig. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch gereinigt (*n*Pentan/Diethylether). 1-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)phenyl]pentan-1-on (**146d**) (209 mg, 73%) wurde als farbloses Öl isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ/ppm : 7.93–7.86 (m, 4H), 2.95 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.45–1.30 (m, 14H), 0.93 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ/ppm : 200.8, 138.9, 134.8, 127.0, 84.1, 38.4, 26.4, 24.8, 22.4, 13.9.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 288 (0.5) [M^+], 246 (33), 231 (100), 205 (27), 189 (14), 160 (12), 131 (9), 103 (6), 83 (6), 41 (9).

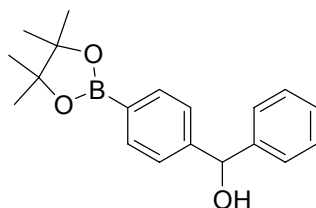
IR (Film) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3359 (w), 2978 (m), 2960 (m), 2933 (m), 2873 (w), 1688 (s), 1588 (w), 1508 (s), 1467 (w), 1398 (s), 1360 (vs), 1327 (s), 1272 (s), 1213 (m), 1167 (m), 1145 (s), 1089 (s), 1018 (w), 963 (m), 858 (m), 653 (m).

HR-MS (EI) für C₁₇H₂₅BO₃:

berechnet: 288.1897

gefunden: 288.1895.

Phenyl[4-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]methanol (146e)



Entsprechend GM 2 wurden 2-(4-Iodphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (98a) (396 mg, 1.2 mmol), *i*PrMgCl · LiCl (1.20 mL, 1.2 mmol, 1.00 M in THF) und Benzaldehyd (106 mg, 1.0 mmol) umgesetzt. Der I/Mg-Austausch war bei -78 °C nach 2 h vollständig. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch gereinigt (*n*Pentan/Diethylether). Phenyl[4-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]methanol (146e) (257 mg, 83%) wurde als gelbes Öl isoliert.

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz, 25 °C) δ /ppm: 7.69–7.67 (m, 2H), 7.28–7.10 (m, 7H), 5.69 (s, 1H), 2.43 (s, 1H), 1.22 (s, 12H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz, 25 °C) δ /ppm: 146.8, 143.6, 134.9, 128.4, 127.5, 126.6, 125.7, 83.7, 76.0, 24.8.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 310 (13) [M^+], 293 (48), 231 (62), 209 (61), 183 (38), 166 (100), 118 (13), 105 (50), 101 (42), 84 (44), 79 (16).

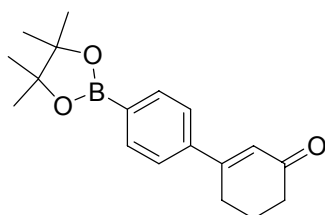
IR (Film) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3453 (m), 2979 (s), 1612 (s), 1399 (vs), 1361 (vs), 1321 (s), 1271 (s), 1168 (m), 1088 (s), 1020 (s), 963 (m), 859 (s), 700 (s), 667 (s).

HR-MS (EI) für $C_{19}H_{23}BO_3$:

berechnet: 310.1740

gefunden: 310.1716.

3-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]cyclohex-2-en-1-on (146f)



Entsprechend **GM 2** wurden 2-(4-Iodphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**98a**) (396 mg, 1.2 mmol), $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (1.52 mL, 1.2 mmol, 0.79 M in THF), $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ (1.2 mL, 1.2 mmol, 1.00 M in THF) und 3-Iodcyclohex-2-en-1-on (222 mg, 1.0 mmol) umgesetzt. Der I/Mg-Austausch war bei -78°C nach 2 h vollständig. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch gereinigt ($n\text{Pentan}$ /Diethylether). 3-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)phenyl]cyclohex-2-en-1-on (**146f**) (233 mg, 78%) wurde als gelbes Öl isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz, 25°C) δ/ppm : 7.85–7.82 (m, 2H), 7.53–7.50 (m, 2H), 6.44–6.43 (m, 1H), 2.80–2.75 (m, 2H), 2.51–2.46 (m, 2H), 2.21–2.11 (m, 2H), 1.35 (s, 12H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz, 25 °C) δ/ppm : 199.9, 159.8, 141.3, 135.1, 125.9, 125.3, 84.0, 37.2, 28.0, 24.8, 22.8.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 298 (100) [M^+], 283 (24), 270 (32), 213 (34), 199 (48), 188 (18), 170 (54), 154 (5), 142 (9), 128 (4), 115 (4), 83 (3).

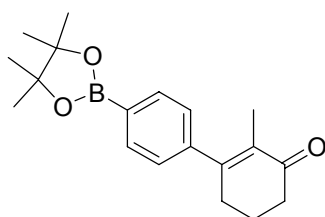
IR (Film) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3307 (w), 2977 (s), 2934 (m), 1940 (w), 1668 (s), 1607 (s), 1588 (s), 1548 (w), 1513 (w), 1455 (w), 1398 (s), 1359 (s), 1326 (s), 1262 (s), 1215 (w), 1144 (s), 1090 (s), 1019 (s), 962 (m), 858 (s), 820 (s), 804 (s), 743 (w), 655 (s).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BO}_3$:

berechnet: 298.1740

gefunden: 298.1739.

2-Methyl-3-[4-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]cyclohex-2-en-1-on (146g)



Entsprechend **GM 2** wurden 2-(4-Iodphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**98a**) (396 mg, 1.2 mmol), $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (1.52 mL, 1.2 mmol, 0.79 M in THF), $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ (1.2 mL, 1.2 mmol, 1.00 M in THF) und 2-Methyl-3-iodcyclohex-2-en-1-on (236 mg, 1.0 mmol) umgesetzt. Der I/Mg-Austausch war bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ nach 2 h vollständig. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch gereinigt ($n\text{Pentan}$ /Diethylether). 2-Methyl-3-[4-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]cyclohex-2-en-1-on (**146g**) (246 mg, 79%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 97.8–99.3 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz, 25 °C) δ /ppm: 7.84–7.81 (m, 2H), 7.21–7.18 (m, 2H), 2.62–2.58 (m, 2H), 2.53–2.48 (m, 2H), 2.12–2.03 (m, 2H), 1.69–1.68 (m, 3H), 1.34 (s, 12H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz, 25 °C) δ /ppm: 199.8, 156.4, 144.1, 134.7, 131.8, 126.3, 83.8, 37.7, 32.7, 24.8, 22.8, 12.7.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 312 (12) [M⁺], 297 (9), 213 (30), 185 (26), 168 (100), 153 (10), 141 (8), 128 (6), 84 (5).

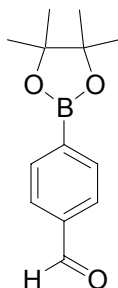
IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3436 (m), 2980 (m), 2926 (m), 1667 (s), 1608 (m), 1397 (m), 1362 (vs), 1326 (m), 1263 (w), 1145 (m), 1090 (m), 1020 (w), 859 (w), 660 (m).

HR-MS (EI) für C₁₉H₂₅BO₃:

berechnet: 312.1897

gefunden: 312.1840.

4-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)benzaldehyd (146h)



Entsprechend **GM 2** wurden 2-(4-Iodphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**98a**) (0.330 g, 1.00 mmol), *i*PrMgCl · LiCl (1.04 mL, 1.00 mmol, 0.96 M in THF) und DMF (0.073 g, 1.00 mmol) umgesetzt. Der I/Mg-Austausch war bei –78 °C nach 2 h vollständig. Das Roh-

produkt wurde durch Umkristallisation (Diethylether) gereinigt. 4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)benzaldehyd (**146h**) (0.231 g, 0.99 mmol, 100%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 53.2–54.0 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz, 25 °C) δ /ppm: 10.05 (s, 1H), 7.98–7.95 (m, 2H), 7.88–7.85 (m, 2H), 1.36 (s, 12H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz, 25 °C) δ /ppm: 192.6, 138.1, 135.2, 128.7, 84.3, 24.9.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 232 (29) [M^+], 217 (94), 146 (94), 133 (100), 103 (11), 85 (20), 58 (14).

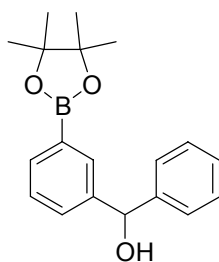
IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3437 (br, w), 2979 (s), 2932 (w), 2849 (w), 1703 (vs), 1588 (w), 1564 (m), 1509 (s), 1462 (w), 1398 (s), 1388 (s), 1361 (vs), 1334 (s), 1305 (m), 1272 (m), 1205 (s), 1168 (m), 1142 (vs), 1090 (vs), 1016 (m), 963 (m), 858 (s), 825 (m), 800 (s), 732 (m), 662 (m), 649 (s).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BO}_3$:

berechnet: 232.1271

gefunden: 232.1267.

Phenyl[3-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]methanol (**146i**)



Entsprechend **GM 2** wurden 2-(3-Iodphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**98b**) (825 mg, 2.5 mmol), $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (2.94 mL, 2.5 mmol, 0.85 M in THF) und Benzaldehyd

(223 mg, 2.1 mmol) umgesetzt. Der I/Mg-Austausch war bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nach 1 h vollständig. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch gereinigt (*n*Pentan/Diethylether). Phenyl[3-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]methanol (**146i**) (464 mg, 71%) wurde als gelbes Öl isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ/ppm : 7.99 (m, 1H), 7.84–7.81 (m, 1H), 7.53–7.50 (m, 1H), 7.44–7.26 (m, 6H), 5.83 (s, 1H), 3.35 (s, 1H), 1.40 (s, 12H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ/ppm : 143.8, 143.1, 133.8, 132.7, 129.3, 128.1, 127.7, 127.1, 126.4, 83.6, 75.8, 24.6.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 309 (33) $[\text{M-H}^+]$, 295 (34), 267 (11), 231 (100), 209 (74), 193 (27), 183 (31), 166 (65), 133 (12), 105 (27), 84 (13).

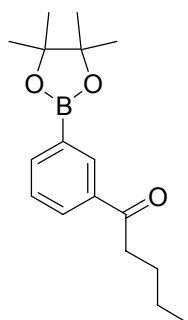
IR (Film) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3436 (vs), 2979 (w), 2927 (w), 2855 (w), 1630 (m), 1493 (w), 1430 (w), 1359 (s), 1272 (w), 1144 (s), 1102 (m), 1080 (m), 1041 (m), 965 (w), 855 (w), 789 (w), 710 (m), 606 (w), 457 (s).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BO}_3$:

berechnet: $[\text{M-H}^+]$ 309.1661

gefunden: $[\text{M-H}^+]$ 309.1635.

**1-[3-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]pentan-1-on
(146j)**



Entsprechend **GM 2** wurden 2-(3-Iodphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**98b**) (825 mg, 2.5 mmol), *i*PrMgCl · LiCl (2.94 mL, 2.5 mmol, 0.85 M in THF), CuCN · 2LiCl (2.5 mL, 2.5 mmol, 1.0 M in THF) und Valerylchlorid (254 mg, 2.1 mmol) umgesetzt. Der I/Mg-Austausch war bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nach 1 h vollständig. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch gereinigt (*n*Pentan/Diethylether). 1-[3-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)phenyl]pentan-1-on (**146j**) (434 mg, 71%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 62.5–63.7 $^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz, 25 $^{\circ}\text{C}$) δ /ppm: 8.35 (m, 1H), 8.07–8.03 (m, 1H), 8.00–7.96 (m, 1H), 7.49–7.43 (m, 1H), 3.00 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H), 1.77–1.67 (m, 2H), 1.49–1.36 (m, 14H), 0.96 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz, 25 $^{\circ}\text{C}$) δ /ppm: 200.8, 139.1, 136.6, 134.3, 130.6, 128.0, 84.1, 38.4, 26.4, 24.9, 22.4, 14.0.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 289 (0.4) $[\text{M}+\text{H}^+]$, 273 (3), 246 (29), 231 (100), 205 (9), 189 (9), 160 (6), 146 (6), 131 (7), 121 (4), 103 (5), 83 (12), 55 (3), 41 (5).

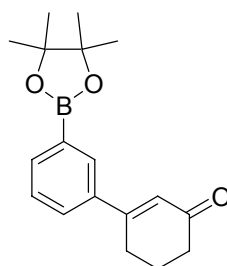
IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3401 (s), 2979 (s), 2958 (s), 2871 (w), 1694 (vs), 1600 (m), 1485 (w), 1420 (w), 1362 (vs), 1327 (s), 1268 (m), 1207 (s), 1151 (s), 1118 (m), 966 (m), 870 (m), 848 (m), 796 (m), 701 (s), 668 (w), 573 (w).

HR-MS (EI) für C₁₇H₂₅BO₃:

berechnet: [M+H⁺] 289.1976

gefunden: [M+H⁺] 289.1967.

3-[3-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]cyclohex-2-en-1-on (146k)



Entsprechend **GM 2** wurden 2-(3-Iodphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**98b**) (660 mg, 2.0 mmol), *i*PrMgCl · LiCl (2.35 mL, 2.0 mmol, 0.85 M in THF), CuCN · 2LiCl (2.0 mL, 2.0 mmol, 1.0 M in THF) und 3-Iodcyclohex-2-en-1-on (377 mg, 1.7 mmol) umgesetzt. Der I/Mg-Austausch war bei -78 °C nach 1 h vollständig. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch gereinigt (*n*Pentan/Diethylether). 3-[3-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)phenyl]cyclohex-2-en-1-on (**146k**) (387 mg, 76%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 69.5–73.2 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz, 25 °C) δ /ppm: 7.97 (m, 1H), 7.84–7.81 (m, 1H), 7.62–7.58 (m, 1H), 7.42–7.37 (m, 1H), 6.44–6.43 (m, 1H), 2.81–2.76 (m, 2H), 2.49–2.44 (m, 2H), 2.18–2.09 (m, 2H), 1.34 (s, 12H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz, 25 °C) δ /ppm: 199.8, 160.0, 138.1, 136.2, 132.4, 128.7, 128.1, 125.4, 84.0, 37.2, 28.1, 24.8, 22.8.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 298 (81) [M^+], 283 (23), 270 (41), 241 (11), 213 (55), 199 (59), 188 (38), 170 (100), 154 (13), 142 (26), 128 (14), 115 (15), 83 (12), 41 (17).

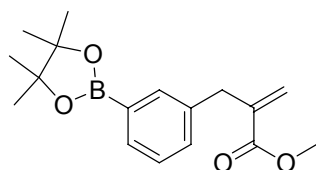
IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3436 (m), 2980 (m), 1659 (vs), 1607 (s), 1485 (w), 1459 (w), 1409 (s), 1353 (vs), 1324 (vs), 1252 (m), 1142 (s), 1103 (m), 1078 (m), 964 (m), 850 (m), 706 (m), 681 (m).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BO}_3$:

berechnet: 298.1740

gefunden: 298.1738.

2-[3-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)benzyl]acrylsäureethylester (146l)



Entsprechend **GM 2** wurden 2-(3-Iodphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**98b**) (825 mg, 2.5 mmol), $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (3.0 mL, 2.5 mmol, 0.85 M in THF), $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ (2.5 mL, 2.5 mmol, 1.00 M in THF) und Ethyl-2-(brommethyl)acrylat (724 mg, 3.8 mmol) umgesetzt. Der I/Mg-Austausch war bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ nach 2 h vollständig. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch gereinigt ($n\text{Pentan}$ /Diethylether). 2-[3-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)benzyl]acrylsäureethylester (**146b**) (522 mg, 66%) wurde als farbloses Öl isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz, 25 °C) δ/ppm : = 7.68–7.64 (m, 2 H), 7.30–7.28 (m, 2 H), 6.22 (m, 1 H), 5.43 (m, 1 H), 4.17 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H), 3.63 (s, 2 H), 1.33 (s, 12 H), 1.25 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz, 25 °C) δ/ppm : 166.8, 140.3, 138.0, 135.4, 132.7, 132.0, 127.7, 126.0, 83.6, 60.6, 37.9, 24.9, 14.1.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 316 (47) [M^+], 301 (18), 270 (29), 259 (51), 242 (21), 227 (24), 215 (33), 187 (28), 171 (35), 143 (79), 116 (36), 101 (100), 83 (41).

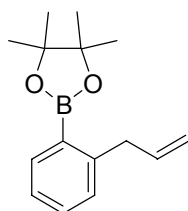
IR (Film) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3425 (br, w), 3101 (w), 3038 (w), 2980 (s), 2932 (m), 1899 (w), 1719 (vs), 1631 (m), 1606 (m), 1582 (w), 1488 (m), 1468 (m), 1428 (m), 1389 (s), 1380 (s), 1360 (vs), 1322 (s), 1298 (m), 1274 (m), 1255 (m), 1194 (s), 1166 (m), 1145 (vs), 1113 (m), 1100 (m), 1080 (m), 1027 (m), 966 (m), 950 (w), 893 (w), 854 (m), 819 (w), 808 (w), 784 (w), 709 (m), 671 (w).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{BO}_4$:

berechnet: 316.1846

gefunden: 316.1837.

2-(2-Allylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (146m)



Entsprechend **GM 2** wurden 2-(2-Iodphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**98c**) (543 mg, 1.7 mmol), $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (2.00 mL, 1.7 mmol, 0.85 M in THF) und Allylbromid (169 mg, 1.4 mmol) umgesetzt. Der I/Mg-Austausch war bei -78 °C nach 12 h vollständig. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch gereinigt ($n\text{Pentan/Diethylether}$, 19:1). 2-(2-

Allylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**146m**) (243 mg, 71%) wurde als farbloses Öl isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz, 25 °C) δ/ppm : 7.84–7.81 (m, 1H), 7.42–7.37 (m, 1H), 7.26–7.20 (m, 2H), 6.11–5.97 (m, 1H), 5.08–5.00 (m, 2H), 3.75–3.73 (m, 2H), 1.37 (s, 12H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz, 25 °C) δ/ppm : 146.7, 139.1, 136.0, 131.0, 129.1, 125.2, 114.7, 83.4, 39.8, 24.8.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 244 (11) [M^+], 229 (3), 186 (2), 171 (4), 159 (6), 144 (100), 126 (13), 116 (36), 91 (13), 57 (10), 43 (31).

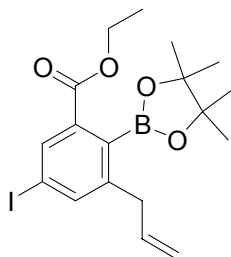
IR (Film) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3437 (w), 3070 (w), 2979 (s), 2930 (m), 1738 (w), 1637 (m), 1600 (s), 1488 (m), 1442 (s), 1382 (s), 1349 (vs), 1314 (s), 1260 (s), 1215 (w), 1146 (s), 1110 (s), 1090 (s), 1066 (s), 1040 (s), 963 (m), 907 (m), 862 (m), 799 (m), 762 (m), 749 (m), 664 (s).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BO}_2$:

berechnet: 244.1635

gefunden: 244.1647.

3-Allyl-5-iod-2-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)benzoesäureethylester (148)



In einem trockenen, mit Argon gefluteten 25-mL-Schlenk-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden 3,5-Diiod-2-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)benzoesäureethylester (**126**) (0.420 g, 0.80 mmol) und THF (6 mL) vorgelegt und auf $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Unter Rühren wurde *i*PrMgCl · LiCl (1.0 mL, 0.80 mmol, 0.80 M in THF) über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Nach 4 h wurde Allylbromid (164 mg, 1.35 mmol) bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben und 2 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung versetzt und mit Et_2O ($4 \times 20\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch gereinigt (*n*Pentan/Diethylether, 9:1). 3-Allyl-5-iod-2-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)benzoesäureethylester (**148**) (340 mg, 0.77 mmol, 96%) wurde als farbloses Öl isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ/ppm : 7.77–7.75 (m, 2H), 5.96–5.83 (m, 1H), 5.13–5.01 (m, 2H), 4.36 (q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.35–3.32 (m, 2H), 1.48 (s, 12H), 1.36 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ/ppm : 166.6, 142.7, 142.4, 136.0, 135.7, 128.3, 116.9, 99.7, 84.3, 61.6, 39.1, 25.6, 14.2.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 442 (1) [M^+], 427 (14), 384 (100), 355 (96), 315 (86), 311 (15), 297 (31), 189 (6), 171 (8), 141 (24).

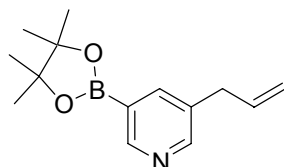
IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3435 (br, w), 2924 (vs), 2853 (s), 1738 (m), 1716 (s), 1598 (m), 1537 (w), 1465 (m), 1370 (m), 1331 (s), 1280 (s), 1200 (s), 1144 (s), 1126 (m), 1050 (m), 1022 (w), 964 (w), 917 (w), 858 (m), 786 (w), 718 (w), 650 (w).

HR-MS (EI) für $C_{18}H_{24}BIO_4$:

berechnet: 442.0812

gefunden: 442.0800.

3-Allyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)pyridin (**150a**)



In einem trockenen, mit Argon gefluteten 25-mL-*Schlenk*-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden 3-Iod-5-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)pyridin (**129**) (0.397 g, 1.2 mmol) und THF (10 mL) vorgelegt und die Lösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Dann wurde $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (1.46 mL, 1.4 mmol, 0.96 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 15 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, bis ein vollständiger I/Mg-Austausch durch GC-Analyse eines Reaktionsaliquotes detektiert wurde (ca. 2 h). Dann wurde $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ (0.07 mL, 0.07 mmol, 1.0 M in THF) zugegeben und 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach Zugabe von Allylbromid (0.120 g, 1.0 mmol) ließ man die resultierende Mischung auf Raumtemperatur erwärmen und solange rühren, bis eine vollständige Umsetzung zum allylierten Boronsäureester **17a** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung versetzt und mit Et_2O ($4 \times 10\text{ mL}$) und CH_2Cl_2 ($3 \times 8\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation (CH_2Cl_2) gereinigt. 3-Allyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)pyridin (**150a**) (203 mg, 83%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: $91.8\text{--}93.6\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ/ppm : 8.78 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 5.99–5.86 (m, 1H), 5.09–5.04 (m, 2H), 3.37–3.35 (m, 2H), 1.33 (s, 12H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz, 25 °C) δ/ppm : 153.0, 151.9, 142.4, 136.1, 134.5, 116.7, 84.1, 37.2, 24.8.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 245 (49) [M^+], 230 (69), 188 (32), 160 (18), 146 (100), 117 (10), 91 (6), 85 (8), 59 (7), 41 (12).

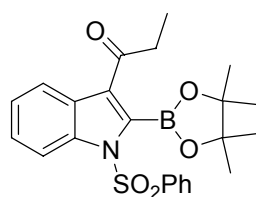
IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3436 (vs), 2968 (s), 2926 (s), 1729 (w), 1640 (w), 1447 (m), 1371 (m), 1262 (s), 1157 (vs), 1081 (vs), 1039 (s), 967 (w), 913 (w), 854 (w), 803 (s), 746 (w), 721 (m).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BNO}_2$:

berechnet: 245.1587

gefunden: 245.1591.

1-[1-(Benzolsulfonyl)-2-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-indol-3-yl]propan-1-on (150b)



In einem trockenen, mit Argon gefluteten 100-mL-Schlenk-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden 1-Benzolsulfonyl-3-iod-2-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-indol (**132**) (0.611 g, 1.2 mmol) und THF (25 mL) vorgelegt und die Lösung auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Dann wurde $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (1.46 mL, 1.4 mmol, 0.96 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 15 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, bis ein vollständiger I/Mg-Austausch durch GC-Analyse eines Reaktionsaliquotes detektiert wurde (ca. 1 h). Dann wurde $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ (1.2 mL, 1.2 mmol, 1.0 M in THF) zugegeben und 20 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Nach Zugabe von Propionylchlorid (0.093 g, 1.0 mmol) ließ man die resultierende Mischung auf Raumtemperatur erwärmen und solange rühren, bis eine voll-

ständige Umsetzung zum acylierten Boronsäureester **150b** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung versetzt und mit Et₂O (4 × 10 mL) und CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation (CH₂Cl₂) gereinigt. 1-[1-(Benzolsulfonyl)-2-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indol-3-yl]propan-1-on (**150b**) (356 mg, 81%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 196.9–199.1 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz, 25 °C) δ/ppm: 8.16–8.14 (m, 2H), 8.02–7.99 (m, 1H), 7.88–7.85 (m, 1H), 7.57–7.42 (m, 3H), 7.33–7.29 (m, 2H), 3.02 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.58 (s, 12H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz, 25 °C) δ/ppm: 197.4, 137.6, 136.9, 134.1, 129.3, 128.8, 127.7, 127.1, 124.9, 124.3, 121.1, 113.9, 85.3, 35.6, 25.5, 7.6.

MS (70 eV, EI) *m/z* (relative Intensität): 439 (11) [M⁺], 424 (18), 381 (71), 352 (19), 323 (27), 310 (27), 259 (100), 240 (77), 200 (20), 198 (18), 170 (38), 141 (41), 125 (30), 83 (33), 77 (60), 43 (39).

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3436 (s), 2977 (m), 2937 (w), 1668 (s), 1529 (s), 1476 (w), 1449 (m), 1373 (vs), 1341 (vs), 1281 (s), 1238 (w), 1212 (m), 1181 (vs), 1140 (vs), 1090 (s), 1023 (s), 982 (s), 950 (w), 846 (s), 763 (s), 746 (s), 724 (m), 688 (m), 616 (w), 596 (s), 576 (vs), 561 (s).

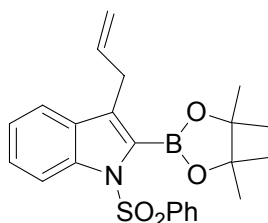
HR-MS (EI) für C₂₃H₂₆BNO₅S:

berechnet: 439.1625

gefunden: 439.1618.

Elementaranalyse für C₂₃H₂₆BNO₅S:

berechnet (%):	C: 62.88,	H: 5.97,	N: 3.19,	S: 7.30
gefunden (%):	C: 62.93,	H: 5.95,	N: 3.15,	S: 7.49.

3-Allyl-1-benzolsulfonyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-indol (150c)

In einem trockenen, mit Argon gefluteten 25-mL-Schlenk-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden 1-Benzolsulfonyl-3-iod-2-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-indol (**132**) (0.622 g, 1.22 mmol) und THF (20 mL) vorgelegt und die Lösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Dann wurde *i*PrMgCl · LiCl (1.27 mL, 1.22 mmol, 0.96 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 15 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, bis ein vollständiger I/Mg-Austausch durch GC-Analyse eines Reaktionsaliquotes detektiert wurde (ca. 1.5 h). Dann wurde CuCN · 2LiCl (1 Tropfen, 1.0 M in THF) zugegeben und 10 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach Zugabe von Allylbromid (0.148 g, 1.22 mmol) ließ man die resultierende Mischung auf Raumtemperatur erwärmen und solange rühren, bis eine vollständige Umsetzung zum allylierten Boronsäureester **150c** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung versetzt und mit Et₂O (4 × 40 mL) und CH₂Cl₂ (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation (CH₂Cl₂) gereinigt. 3-Allyl-1-benzolsulfonyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-indol (**150c**) (0.493 g, 1.16 mmol, 95%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 131.8–134.8 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz, 25 °C) δ/ppm: 8.03–8.00 (m, 2H), 7.96–7.93 (m, 1H), 7.49–7.37 (m, 4H), 7.30–7.24 (m, 1H), 7.20–7.15 (m, 1H), 6.00–5.87 (m, 1H), 5.09–4.99 (m, 2H), 3.52–3.49 (m, 2H), 1.46 (s, 12H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz, 25 °C) δ/ppm: 138.0, 137.3, 136.0, 133.4, 131.5, 129.1, 128.8, 127.3, 124.9, 123.0, 119.8, 115.9, 114.1, 84.7, 29.8, 25.0.

MS (70 eV, EI) *m/z* (relative Intensität): 423 (100) [M⁺], 307 (22), 282 (43), 200 (40), 182 (88), 156 (52), 125 (29), 83 (14), 77 (25), 55 (12).

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3436 (br, m), 2977 (m), 1640 (w), 1586 (w), 1570 (m), 1476 (w), 1448 (m), 1390 (m), 1356 (vs), 1325 (vs), 1280 (m), 1270 (m), 1234 (m), 1175 (vs), 1142 (vs), 1133 (vs), 1108 (s), 1085 (m), 980 (m), 964 (w), 923 (m), 844 (s), 795 (m), 760 (m), 745 (s), 724 (s), 706 (w), 687 (m), 610 (m), 599 (s), 576 (s), 564 (s).

HR-MS (EI) für C₂₃H₂₆BNO₄S:

berechnet: 423.1676

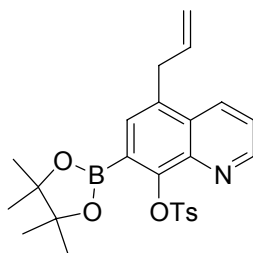
gefunden: 423.1694.

Elementaranalyse für C₂₃H₂₆BNO₄S:

berechnet (%): N: 3.31, C: 65.25, H: 6.19

gefunden (%): N: 3.31, C: 65.13, H: 5.87.

5-Allyl-7-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)chinolin-8-yl-4-methylbenzolsulfonat (**150d**)



In einem trockenen, mit Argon gefluteten 25-mL-*Schlenk*-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden 5-Iod-7-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)chinolin-8-yl-4-methylbenzolsulfonat (**142**) (0.661 g, 1.2 mmol) und THF (10 mL) vorgelegt und die Lösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Dann wurde $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (1.46 mL, 1.4 mmol, 0.96 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 15 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, bis ein vollständiger I/Mg-Austausch durch GC-Analyse eines Reaktionsaliquotes detektiert wurde (ca. 3 h). Dann wurde $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ (0.07 mL, 0.07 mmol, 1.0 M in THF) zugegeben und 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach Zugabe von Allylbromid (0.120 g, 1.0 mmol) ließ man die resultierende Mischung auf Raumtemperatur erwärmen und solange rühren, bis eine vollständige Umsetzung zum allylierten Boronsäureester **150d** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung versetzt und mit Et_2O ($4 \times 10\text{ mL}$) und CH_2Cl_2 ($3 \times 10\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation (CH_2Cl_2) gereinigt. 5-Allyl-7-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)chinolin-8-yl-4-methylbenzolsulfonat (**150d**) (423 mg, 91%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 121.3–123.9 $^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz, 25 $^{\circ}\text{C}$) δ/ppm : 8.44–8.41 (m, 1H), 8.21–8.18 (m, 1H), 7.70–7.67 (m, 3H), 7.25–7.22 (m, 1H), 7.13–7.10 (m, 2H), 6.10–5.96 (m, 1H), 5.11–4.97 (m, 2H), 3.77–3.75 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.43 (s, 12H).

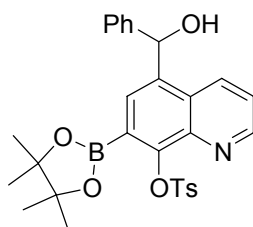
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz, 25 °C) δ /ppm: 149.9, 149.3, 144.1, 136.2, 135.2, 134.5, 133.9, 133.8, 132.0, 131.3, 128.9, 125.9, 121.8, 121.4, 116.7, 84.5, 36.5, 24.9, 21.5.

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3436 (vs), 2977 (w), 2926 (w), 1630 (w), 1538 (w), 1448 (m), 1342 (vs), 1266 (vs), 1175 (vs), 1137 (vs), 1091 (s), 1049 (m), 844 (m), 733 (s), 707 (w), 684 (w), 593 (vs), 571 (s).

Elementaranalyse für $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{BNO}_5\text{S}$:

berechnet (%):	C: 64.52,	H: 6.06,	N: 3.01,	S: 6.89
gefunden (%):	C: 64.33,	H: 5.95,	N: 2.96,	S: 6.68.

5-[Hydroxyl(phenyl)methyl]-7-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)chinolin-8-yl-4-methylbenzolsulfonat (150e**)**



In einem trockenen, mit Argon gefluteten 25-mL-*Schlenk*-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden 5-Iod-7-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)chinolin-8-yl-4-methylbenzolsulfonat (**142**) (0.661 g, 1.2 mmol) und THF (10 mL) vorgelegt und die Lösung auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Dann wurde $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (1.46 mL, 1.4 mmol, 0.96 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 15 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, bis ein vollständiger I/Mg-Austausch durch GC-Analyse eines Reaktionsaliquotes detektiert wurde (ca. 3 h). Nach Zugabe von Benzaldehyd (0.106 g, 1.0 mmol) ließ man die resultierende Mischung auf Raumtemperatur erwärmen und solange rühren, bis eine vollständige Umsetzung zum Boronsäureester **150e** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung versetzt und mit Et_2O ($4 \times 10\text{ mL}$) und CH_2Cl_2 ($3 \times 10\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten orga-

nischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation (CH₂Cl₂) gereinigt. 5-[Hydroxyl(phenyl)methyl]-7-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)chinolin-8-yl-4-methylbenzolsulfonat (**150e**) (414 mg, 78%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 87.1 °C (Zersetzung).

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz, 25 °C) δ/ppm: 8.47–8.45 (m, 1H), 8.32–8.30 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.81–7.79 (m, 2H), 7.33–7.28 (m, 5H), 7.18–7.15 (m, 3H), 6.37 (s, 1H), 3.15–2.54 (s, br, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.44 (s, 12H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz, 25 °C) δ/ppm: 193.7, 148.9, 144.5, 142.4, 137.5, 133.9, 133.5, 130.4, 129.1, 129.0, 128.6, 128.4, 127.8, 126.8, 121.5, 112.6, 84.7, 74.3, 25.0, 21.6.

MS (70 eV, EI) *m/z* (relative Intensität): 531 (<1) [M⁺], 516 (2) [M-CH₃⁺], 467 (100), 450 (19), 360 (5), 301 (3), 260 (5), 216 (4), 139 (23), 105 (57), 91 (16).

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3436 (vs), 2979 (w), 2927 (w), 1619 (w), 1599 (w), 1494 (w), 1451 (m), 1372 (vs), 1240 (w), 1192 (m), 1170 (vs), 1142 (vs), 1056 (s), 968 (w), 852 (m), 784 (m), 731 (m), 554 (m).

HR-MS (EI) für C₂₉H₃₀BNO₆S:

berechnet: 531.1887

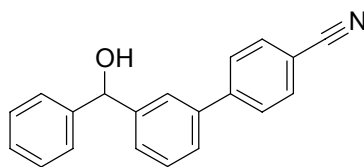
gefunden: 531.1895.

Elementaranalyse für C₂₉H₃₀BNO₆S:

berechnet (%): C: 65.54, H: 5.69, N: 2.64

gefunden (%): C: 65.44, H: 5.45, N: 2.55.

3'-[Hydroxy(phenyl)methyl]biphenyl-4-carbonsäurenitril (**151**)



In einem trockenen, mit Argon gefluteten 25-mL-*Schlenk*-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden Phenyl[3-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]methanol (**146i**) (720 mg, 2.3 mmol), *para*-Brombenzonitril (420 mg, 2.3 mmol), PdCl₂(dppf) (80 mg, 0.1 mmol), K₂CO₃ (950 mg, 6.9 mmol), H₂O (0.5 mL), THF (6 mL), und DME (6 mL) vorgelegt. Die resultierende Suspension wurde im geschlossenen Rohr 9 h bei 60 °C gerührt, bis eine vollständige Umsetzung zum Biphenylmethanol **151** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung versetzt und mit Et₂O (4 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch gereinigt (*n*Pentan/Diethylether). 3'-[Hydroxy(phenyl)methyl]biphenyl-4-carbonsäurenitril (**151**) (610 mg, 92%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 108.2–110.3 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz, 25 °C) δ/ppm: 7.61–7.54 (m, 5H), 7.41–7.16 (m, 8H), 5.81 (s, 1H), 2.33 (s, 1H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz, 25 °C) δ/ppm: 145.5, 144.7, 143.5, 139.3, 132.5, 129.2, 128.6, 127.8, 127.3, 126.8, 126.5, 126.3, 125.2, 118.9, 110.9, 76.0.

MS (70 eV, EI) *m/z* (relative Intensität): 285 (54) [M⁺], 268 (9), 253 (2), 240 (3), 206 (77), 180 (27), 165 (3), 151 (13), 133 (9), 105 (100), 77 (21), 51 (3).

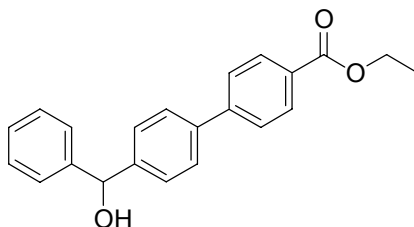
IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3400 (vs), 3058 (w), 2875 (w), 2224 (vs), 1605 (vs), 1482 (m), 1454 (m), 1398 (w), 1172 (m), 1058 (m), 1036 (m), 1026 (m), 838 (s), 793 (m), 774 (s), 758 (m), 710 (vs), 550 (w), 523 (w).

HR-MS (EI) für C₂₀H₁₅NO:

berechnet: 285.1154

gefunden: 285.1166.

4'-[Hydroxy(phenyl)methyl]biphenyl-4-carbonsäureethylester (**153**)



In einem trockenen, mit Argon gefluteten 50-mL-Schlenk-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden 2-(4-Iodphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**98a**) (1.4 g, 4.3 mmol) und THF (5.7 mL) vorgelegt und die Lösung auf -78 °C gekühlt. Dann wurde *i*PrMgCl · LiCl (5.38 mL, 4.3 mmol, 0.80 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei -78 °C gerührt, bis ein vollständiger I/Mg-Austausch durch GC-Analyse eines Reaktionsaliquotes detektiert wurde (ca. 2 h). Dann wurde Benzaldehyd (456 mg, 4.3 mmol) zugegeben. Die resultierende Mischung ließ man auf Raumtemperatur erwärmen und 1 h rühren, bis eine vollständige Umsetzung zum Boronsäureester **146e** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Dann wurden H₂O (1.0 mL), DME (4 mL), PdCl₂(dppf) (220 mg, 0.3 mmol), K₂CO₃ (1.78 g, 12.9 mmol) und 4-Iodbenzoesäureethylester (1.66 g, 6.0 mmol) zugegeben. Die resultierende Suspension wurde im geschlossenen Rohr 10 h bei 80 °C gerührt, bis eine vollständige Umsetzung zum Biphenylmethanol **153** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung versetzt und mit Et₂O (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch gereinigt

(*n*Pentan/Diethylether). 4'-[Hydroxy(phenyl)methyl]biphenyl-4-carbonsäureethylester (**153**) (1.05 g, 73%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 111.5–114.5 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz, 25 °C) δ /ppm: 8.12–8.07 (m, 2H), 7.65–7.58 (m, 4H), 7.50–7.29 (m, 7H), 5.91 (s, 1H), 4.40 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.32 (s, 1H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz, 25 °C) δ /ppm: 166.5, 145.1, 143.8, 143.6, 139.3, 130.0, 129.3, 128.6, 127.7, 127.4, 127.1, 126.9, 126.5, 76.0, 61.0, 14.3.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 332 (72) [M⁺], 287 (23), 253 (42), 226 (22), 181 (13), 152 (27), 105 (100), 77 (22).

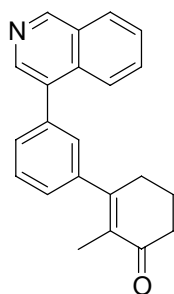
IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3470 (w), 3062 (w), 3028 (w), 2982 (w), 2901 (w), 1689 (vs), 1607 (m), 1494 (w), 1452 (w), 1396 (m), 1371 (m), 1291 (vs), 1179 (m), 1116 (s), 1047 (m), 1022 (m), 1006 (m), 844 (w), 807 (w), 770 (s), 730 (m), 701 (s), 663 (w).

HR-MS (EI) für C₂₂H₁₀O₃:

berechnet: 332.1412

gefunden: 332.1397.

3-(3-Isochinolin-4-yl-phenyl)-2-methylcyclohex-2-en-1-on (155)



In einem trockenen, mit Argon gefluteten 50-mL-*Schlenk*-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden 2-(3-Iodphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**98b**) (0.825 g, 2.5 mmol) und THF (4 mL) vorgelegt und die Lösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Dann wurde *i*PrMgCl · LiCl (3.53 mL, 3.0 mmol, 0.85 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, bis ein vollständiger I/Mg-Austausch durch GC-Analyse eines Reaktionsaliquotes detektiert wurde (ca. 1 h). Dann wurde CuCN · 2LiCl (2.5 mL, 2.5 mmol, 1.0 M in THF) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben und 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe von 2-Methyl-3-iodcyclohex-2-en-1-on (0.590 g, 2.5 mmol) ließ man auf Raumtemperatur erwärmen und solange rühren, bis eine vollständige Umsetzung zum Boronsäureester durch GC-Analyse festgestellt wurde. Dann wurden H₂O (1.0 mL), DME (4 mL), PdCl₂(dppf) (135 mg, 0.2 mmol), K₂CO₃ (2.07 g, 15.0 mmol) und 4-Bromisochinolin (0.780 g, 3.75 mmol) zugegeben. Die resultierende Suspension wurde im geschlossenen Rohr bei $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, bis eine vollständige Umsetzung zum funktionalisierten Chinolin **155** durch GC-Analyse festgestellt wurde (ca. 15 h). Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung versetzt und mit Et₂O (4 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch gereinigt (*n*Pentan/Diethylether). 3-(3-Isochinolin-4-yl-phenyl)-2-methylcyclohex-2-en-1-on (**155**) (413 mg, 52%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 126.7–130.1 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz, 25 °C) δ /ppm: 9.51–9.16 (m, 1H), 8.65–8.40 (m, 1H), 8.11–8.07 (m, 1H), 7.94–7.91 (m, 1H), 7.77–7.66 (m, 2H), 7.60–7.55 (m, 1H), 7.50–7.47 (m, 1H),

7.36–7.32 (m, 2H), 2.73–2.68 (m, 2H), 2.56–2.52 (m, 2H), 2.17–2.08 (m, 2H), 1.82–1.81 (m, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz, 25 °C) δ /ppm: 199.7, 155.7, 151.5, 141.8, 141.8, 141.7, 136.9, 134.4, 132.3, 132.2, 131.3, 129.5, 128.8, 128.7, 128.2, 127.6, 126.9, 124.6, 37.7, 33.0, 22.8, 13.0.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 313 (100) [M^+], 284 (13), 270 (5), 256 (27), 242 (17), 228 (4), 215 (5), 185 (12), 128 (7), 120 (6).

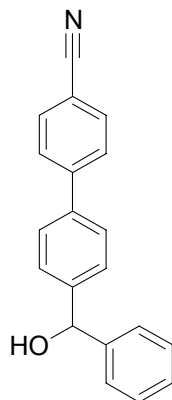
IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3042 (w), 2927 (m), 2867 (m), 1667 (vs), 1621 (m), 1568 (w), 1502 (w), 1453 (w), 1430 (w), 1387 (m), 1378 (m), 1354 (s), 1328 (m), 1296 (m), 1110 (s), 1042 (w), 898 (w), 869 (w), 797 (s), 755 (s), 732 (m), 711 (s).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}$:

berechnet: 313.1467

gefunden: 313.1458.

4'-[Hydroxy(phenyl)methyl]biphenyl-4-carbonsäurenitril (156)



In einem trockenen, mit Argon gefluteten 50-mL-*Schlenk*-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden 2-(4-Iodphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**98a**) (0.725 g,

2.20 mmol) und THF (2 mL) vorgelegt und die Lösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Dann wurde $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (2.7 mL, 2.20 mmol, 0.80 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, bis ein vollständiger I/Mg-Austausch durch GC-Analyse eines Reaktionsaliquotes detektiert wurde (ca. 2.5 h). Dann wurde Benzaldehyd (233 mg, 2.20 mmol) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben. Die resultierende Mischung ließ man bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ rühren, bis eine vollständige Umsetzung zum Boronsäureester **146e** durch GC-Analyse festgestellt wurde (ca. 1 h). Dann wurden K_2CO_3 (0.91 g, 6.60 mmol), THF (2 mL), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.08 g, 0.11 mmol) und 4-Brombenzonitril (0.40 g, 2.20 mmol) zugegeben. Die resultierende Suspension wurde im geschlossenen Kolben 14 h bei $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, bis eine vollständige Umsetzung zum Biphenylmethanol **156** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung versetzt und mit Et_2O ($3 \times 30\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch gereinigt (*n*-Pentan/Diethylether, 2:1). 4'-[Hydroxy(phenyl)methyl]biphenyl-4-carbonsäurenitril (**156**) (0.423 g, 1.482 mmol, 67%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 114.7–115.8 $^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ/ppm : 7.72–7.30 (m, 13H), 5.91 (s, 1H), 2.39 (s, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ/ppm : 145.2, 144.3, 143.5, 138.3, 132.6, 128.6, 127.8, 127.6, 127.3, 127.2, 126.5, 118.9, 110.9, 75.9.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 285 (26) [M^+], 269 (16), 256 (9), 206 (45), 180 (22), 151 (12), 134 (4), 105 (100), 77 (19).

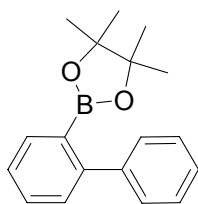
IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3483 (vs), 3060 (w), 3026 (w), 2851 (w), 2232 (vs), 1605 (vs), 1494 (vs), 1453 (w), 1394 (w), 1291 (w), 1234 (w), 1180 (w), 1078 (w), 1047 (m), 1026 (w), 1006 (w), 840 (s), 797 (s), 758 (m), 703 (vs), 625 (m), 559 (m).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}$:

berechnet: 285.1154

gefunden: 285.1155.

2-Biphenyl-2-yl-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (157a)



In einem trockenen, mit Argon gefluteten 25-mL-*Schlenk*-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden 2-(2-Bromphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**116**) (0.220 g, 0.78 mmol), THF (4 mL), DME (2 mL) und PdCl₂(dppf) (0.037 g, 0.05 mmol) vorgelegt. Dann wurde Phenylzinkchlorid (1.5 mL, 1.5 mmol, 1.0 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Die resultierende Suspension wurde im geschlossenen Kolben bei 40 °C gerührt, bis eine vollständige Umsetzung zum Biphenyl **157a** durch GC-Analyse festgestellt wurde (ca. 22 h). Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung versetzt und mit Et₂O (3 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch gereinigt (*n*Pentan/Diethylether, 49:1). 2-Biphenyl-2-yl-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**157a**) (0.163 g, 0.58 mmol, 75%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 80.2–81.3 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz, 25 °C) δ/ppm: 7.75–7.72 (m, 1H), 7.49–7.32 (m, 8H), 1.22 (s, 12H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz, 25 °C) δ/ppm: 147.5, 143.2, 134.4, 130.0, 129.1, 128.9, 127.7, 126.8, 126.2, 83.7, 24.6.

MS (70 eV, EI) *m/z* (relative Intensität): 280 (80) [M⁺], 265 (21), 194 (30), 181 (38), 164 (100), 152 (12), 128 (1), 77 (2), 41 (3).

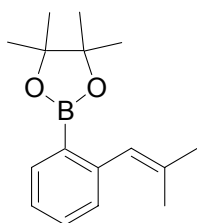
IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3436 (br, w), 3021 (w), 2977 (s), 1595 (m), 1561 (w), 1480 (m), 1448 (w), 1435 (m), 1384 (s), 1372 (s), 1352 (vs), 1311 (s), 1275 (w), 1262 (m), 1214 (w), 1164 (w), 1144 (s), 1119 (s), 1083 (s), 1044 (m), 1009 (w), 962 (m), 861 (s), 783 (w), 752 (s), 706 (s), 662 (s).

HR-MS (EI) für $C_{18}H_{21}BO_2$:

berechnet: 280.1635

gefunden: 280.1608.

4,4,5,5-Tetramethyl-2-[2-(2-methylpropenyl)phenyl][1,3,2]dioxaborolan (157b)



In einem trockenen, mit Argon gefluteten 25-mL-Schlenk-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden 2-(2-Bromphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**116**) (0.384 g, 1.36 mmol), THF (2 mL), DME (2 mL) und $PdCl_2(dppf)$ (0.07 g, 0.05 mmol) vorgelegt. Dann wurde 2-Methylpropen-1-zinkchlorid (3.5 mL, 1.5 mmol, 0.43 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Die resultierende Suspension wurde im geschlossenen Kolben bei 40 °C gerührt, bis eine vollständige Umsetzung zum Alken **157b** durch GC-Analyse festgestellt wurde (ca. 18 h). Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung versetzt und mit Et_2O (3×30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch gereinigt (*n*Pentan/Diethylether, 49:1). 4,4,5,5-Tetramethyl-2-[2-(2-methylpropenyl)phenyl][1,3,2]-dioxaborolan (**157b**) (0.250 g, 0.97 mmol, 71%) wurde als klares Öl isoliert.

1H -NMR ($CDCl_3$, 300.1 MHz, 25 °C) δ /ppm: 7.75–7.72 (m, 1H), 7.40–7.34 (m, 1H), 7.24–7.16 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 1.90 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.76 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.35 (s, 12H).

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz, 25 °C) δ /ppm: 144.4, 135.0, 134.0, 130.0, 128.9, 126.6, 125.1, 83.4, 26.4, 24.8, 19.3.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 258 (23) [M^+], 158 (100), 143 (33), 130 (22), 117 (22), 91 (47).

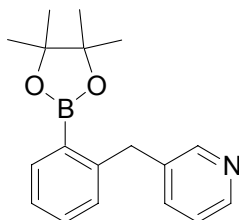
IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3059 (w), 2979 (s), 2929 (m), 1656 (w), 1595 (s), 1482 (s), 1442 (s), 1380 (s), 1350 (vs), 1312 (s), 1261 (s), 1215 (m), 1146 (s), 1114 (s), 1072 (s), 1051 (s), 1038 (s), 963 (m), 856 (s), 801 (m), 762 (m), 743 (m), 663 (s).

HR-MS (EI) für C₁₆H₂₃BO₂:

berechnet: 258.1791

gefunden: 258.1809.

3-[2-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)benzyl]pyridin (**157c**)



In einem trockenen, mit Argon gefluteten 25-mL-*Schlenk*-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden 2-(2-Bromphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**116**) (0.280 g, 0.99 mmol), THF (2 mL), DME (2 mL) und PdCl₂(dppf) (0.036 g, 0.05 mmol) vorgelegt. Dann wurde (Pyridin-3-yl-methyl)zinkchlorid (2.7 mL, 1.6 mmol, 0.60 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Die resultierende Suspension wurde im geschlossenen Kolben 24 h bei 80 °C gerührt, bis eine vollständige Umsetzung zum funktionalisierten Pyridin **157c** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung versetzt und mit Et₂O (3 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch gereinigt (*n*Pentan/Diethylether, 2:1). 3-[2-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)benzyl]pyridin (**157c**) (0.251 g, 0.85 mmol, 86%) wurde als gelbes Öl isoliert.

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz, 25 °C) δ /ppm: 8.52 (s, 1H), 8.40–8.38 (m, 1H), 7.86–7.83 (m, 1H), 7.41–7.35 (m, 1H), 7.26–7.11 (m, 4H), 4.31 (s, 2H), 1.26 (s, 12H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz, 25 °C) δ /ppm: 150.3, 146.8, 146.0, 138.0, 136.6, 136.1, 131.2, 130.0, 125.8, 123.1, 83.6, 38.2, 24.7.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 295 (49) [M^+], 280 (7), 236 (23), 195 (100), 167 (16), 106 (6), 41 (7).

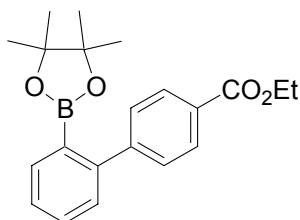
IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3401 (br, w), 3052 (w), 2978 (s), 2929 (m), 1599 (s), 1574 (m), 1491 (m), 1478 (m), 1440 (m), 1423 (m), 1382 (s), 1349 (vs), 1317 (s), 1267 (m), 1214 (w), 1145 (s), 1115 (m), 1068 (m), 1041 (m), 1027 (w), 963 (m), 862 (m), 844 (w), 778 (w), 763 (w), 748 (w), 713 (m), 662 (s).

HR-MS (EI) für $C_{18}H_{22}BNO_2$:

berechnet: 295.1744

gefunden: 295.1758.

2'-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)biphenyl-4-carbonsäureethylester (**157d**)



In einem trockenen, mit Argon gefluteten 25-mL-*Schlenk*-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden 2-(2-Bromphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**116**) (0.282 g, 1.0 mmol), THF (2 mL), DME (2 mL) und $PdCl_2(dppf)$ (0.04 g, 0.05 mmol) vorgelegt. Dann wurde 4-Benzoesäureethylesterzinkchlorid (4.6 mL, 1.4 mmol, 0.30 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Die resultierende Suspension wurde im geschlossenen Kolben bei 40 °C gerührt, bis eine vollständige Umsetzung zum funktionalisierten Borsäureester **157d** durch GC-Analyse festgestellt wurde (ca. 18 h). Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung versetzt und mit Et_2O (3×25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch gereinigt (*n*Pentan/Diethylether, 2:1). 2'-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)biphenyl-4-carbonsäureethylester (**157d**) (0.321 g, 0.91 mmol, 91%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 88.1–93.3 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz, 25 °C) δ/ppm: 8.15–8.04 (m, 2H), 7.79–7.67 (m, 1H), 7.47–7.34 (m, 5H), 4.41 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.21 (s, 12H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz, 25 °C) δ/ppm: 166.7, 147.8, 146.6, 134.8, 130.2, 129.2, 129.0, 128.8, 127.2, 126.9, 83.8, 60.8, 24.6, 14.3.

MS (70 eV, EI) *m/z* (relative Intensität): 352 (55) [M⁺], 337 (17), 307 (18), 266 (30), 253 (33), 236 (100), 207 (65), 191 (18), 179 (24), 163 (10), 152 (20).

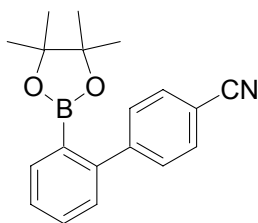
IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3436 (br, m), 2975 (m), 2932 (w), 1720 (s), 1609 (m), 1595 (m), 1482 (w), 1442 (w), 1382 (m), 1373 (m), 1353 (vs), 1319 (m), 1279 (vs), 1180 (w), 1143 (m), 1110 (m), 1082 (w), 1043 (w), 1027 (w), 1005 (w), 962 (w), 858 (m), 764 (m), 665 (w).

HR-MS (EI) für C₂₁H₂₅BO₄:

berechnet: 352.1846

gefunden: 352.1807.

2'-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)biphenyl-4-carbonsäure-nitril (**157e**)



In einem trockenen, mit Argon gefluteten 25-mL-Schlenk-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden 2-(2-Bromphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**116**) (0.282 g, 1.0 mmol), THF (2 mL), DME (2 mL) und PdCl₂(dppf) (0.04 g, 0.05 mmol) vorgelegt. Dann wurde 4-Benzonitrilzinkchlorid (3.2 mL, 1.4 mmol, 0.44 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Die resultierende Suspension wurde im geschlossenen Kolben bei 40 °C gerührt, bis eine vollständige Umsetzung zum funktionalisierten Boronsäureester **157e** durch GC-Analyse festgestellt wurde (ca. 16 h). Die Reaktionsmischung wurde mit

einer geringen Menge gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung versetzt und mit Et_2O ($3 \times 25 \text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch gereinigt (*n*Pentan/Diethylether, 10:1). 2'-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)biphenyl-4-carbonsäurenitril (**157e**) (0.284 g, 0.93 mmol, 93%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 128.4–129.7 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz, 25 °C) δ/ppm : 7.82–7.79 (m, 1H), 7.68–7.64 (m, 2H), 7.49–7.45 (m, 3H), 7.43–7.37 (m, 1H), 7.33–7.30 (m, 1H), 1.20 (s, 12H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz, 25 °C) δ/ppm : 148.0, 145.9, 135.2, 131.4, 130.5, 130.0, 128.8, 127.3, 119.2, 110.5, 83.9, 24.6.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 305 (35) [M^+], 290 (32), 219 (36), 206 (72), 189 (100), 177 (21), 151 (9), 85 (9), 59 (8).

IR (KBr) $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3436 (br, w), 2976 (m), 2223 (s), 1607 (m), 1594 (m), 1483 (m), 1438 (m), 1382 (s), 1349 (vs), 1322 (s), 1275 (w), 1214 (w), 1168 (w), 1146 (s), 1118 (m), 1081 (m), 1043 (m), 1006 (w), 963 (m), 860 (m), 852 (s), 769 (s), 660 (s).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BNO}_2$:

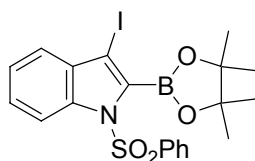
berechnet: 305.1587

gefunden: 305.1570.

SELEKTIVE
DARSTELLUNG UND UMSETZUNG
MAGNESIERTER ACYL-SUBSTITUIERTER
INDOLDERIVATE

11 SELEKTIVE DARSTELLUNG UND UMSETZUNG MAGNESIERTER ACYL-SUBSTITUIERTER INDOLDERIVATE

1-Benzolsulfonyl-3-iod-2-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indol (**132**)



In einem trockenen, mit Argon gefluteten 25-mL-*Schlenk*-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden 2,3-Diod-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol (**130**) (0.611 g, 1.2 mmol) und THF (8 mL) vorgelegt und die Lösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Dann wurde *i*PrMgCl · LiCl (1.48 mL, 1.3 mmol, 0.88 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, bis ein vollständiger I/Mg-Austausch durch GC-Analyse eines Reaktionsaliquotes detektiert wurde (ca. 2 h). Dann wurde 2-Methoxy-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (MOBPIN, **107**) (0.158 g, 1.0 mmol) zugegeben. Die resultierende Mischung ließ man auf Raumtemperatur erwärmen und solange rühren, bis eine vollständige Umsetzung zum Boronsäureester **132** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung versetzt und mit Et_2O ($4 \times 0\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation (CH_2Cl_2) gereinigt. 1-Benzolsulfonyl-3-iod-2-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indol (**132**) (387 mg, 76%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 114.8–116.9 $^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz, 25 $^{\circ}\text{C}$) δ/ppm : 7.99–7.96 (m, 2H), 7.84–7.81 (m, 1H), 7.43–7.32 (m, 3H), 7.27–7.17 (m, 3H), 1.44 (s, 12H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz, 25 °C) δ/ppm : 137.6, 135.7, 133.8, 133.3, 129.2, 127.4, 125.8, 123.9, 121.9, 113.4, 85.3, 76.1, 25.1.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 509 (97) $[\text{M}]^+$, 393 (32), 368 (25), 310 (24), 266 (18), 242 (12), 183 (11), 141 (14), 125 (100), 77 (24).

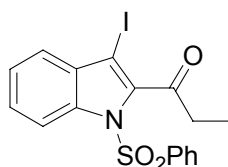
IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3436 (m), 2975 (m), 2926 (m), 1538 (m), 1448 (s), 1364 (vs), 1342 (vs), 1266 (vs), 1231 (m), 1174 (vs), 1137 (vs), 1115 (m), 1090 (s), 1048 (s), 1019 (m), 962 (m), 934 (w), 844 (vs), 752 (vs), 742 (vs), 732 (vs), 707 (s), 683 (s), 666 (w), 593 (vs), 570 (vs), 558 (s), 548 (s).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{INO}_4\text{S}$:

berechnet: 509.0329

gefunden: 509.0349.

1-(1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-yl)propan-1-on (**136a**)



Entsprechend **GM 3** wurden 1-Benzolsulfonyl-2,3-diiod-1*H*-indol (**130**) (4.75 g, 9.34 mmol), THF (50 mL), *i*PrMgCl (11.25 mL, 9.34 mmol, 0.83 M in THF), CuCN · 2LiCl (9.34 mL, 9.34 mmol, 1.0 M in THF) und Propionylchlorid (0.864 g, 9.34 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von Propionylchlorid wurde 2.5 h bei 80 °C im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch gereinigt (DCM/Pentan, 1:1). 1-(1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-yl)propan-1-on (**136a**) (2.91 g, 71%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 118.6–119.8 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz, 27 °C) δ/ppm : 8.00 (dt, $J = 8.3$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.85–7.79 (m, 2H), 7.55–7.29 (m, 6H), 3.06 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz, 27 °C) δ/ppm : 199.0, 139.9, 136.2, 135.6, 134.3, 132.1, 129.1, 127.4, 127.3, 125.1, 123.1, 114.9, 112.6, 38.3, 8.1.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 439 (13) [M^+], 410 (52), 383 (14), 299 (12), 298 (50), 270 (100), 269 (35), 242 (14).

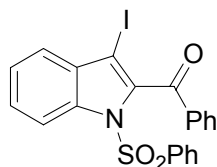
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3436 (br, w), 3065 (w), 2978 (w), 2936 (w), 1705 (s), 1581 (w), 1518 (w), 1480 (w), 1447 (s), 1366 (vs), 1299 (w), 1240 (s), 1181 (vs), 1126 (s), 1105 (m), 1090 (s), 1061 (m), 1022 (m), 964 (m), 807 (w), 759 (m), 750 (s), 738 (s), 687 (m), 646 (w), 584 (vs), 570 (s), 558 (m).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{INO}_3\text{S}$:

berechnet: 438.9739

gefunden: 438.9746.

(1-Benzylsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-yl)phenylmethanon (**136b**)



Entsprechend **GM 3** wurden 1-Benzolsulfonyl-2,3-diiod-1*H*-indol (**130**) (6.37 g, 12.5 mmol), THF (50 mL), *i*PrMgCl (14.5 mL, 12.5 mmol, 0.87 M in THF), CuCN · 2LiCl (12.5 mL, 12.5 mmol, 1.0 M in THF) und Benzoylchlorid (1.61 mL, 1.97 g, 14 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von Benzoylchlorid wurde 1 h bei 70 °C im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation (DCM/Et₂O) gereinigt. (1-Benzylsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-yl)phenylmethanon (**136b**) (5.608 g, 11.51 mmol, 92%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 159.2–159.4 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 599.8 MHz, 27 °C) δ/ppm : 8.06–8.05 (m, 1H), 7.97–7.92 (m, 4H), 7.65–7.62 (m, 1H), 7.57–7.55 (m, 1H), 7.52–7.44 (m, 6H), 7.39–7.37 (m, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 150.8 MHz, 27 °C) δ/ppm : 189.1, 137.5, 136.9, 136.7, 135.3, 134.3, 134.0, 131.8, 130.0, 129.2, 128.8, 127.5, 127.2, 124.9, 122.9, 114.5, 72.6.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 487 (82) [M^+], 346 (59), 219 (100), 191 (47), 114 (13), 105 (20), 77 (48).

IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3107 (br, w), 2360 (s), 2340 (m), 1662 (s), 1596 (w), 1580 (w), 1532 (w), 1447 (s), 1370 (s), 1245 (m), 1214 (w), 1168 (vs), 1148 (s), 1089 (s), 1054 (s), 1020 (m), 952 (s), 762 (s), 748 (s), 733 (s), 685 (s).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{INO}_3\text{S}$:

berechnet: 486.9739

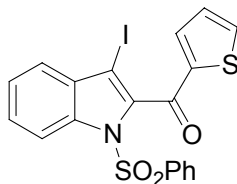
gefunden: 486.9743.

Elementaranalyse für $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{INO}_3\text{S}$:

berechnet (%): N: 2.87, C: 51.76, H: 2.90, I: 26.04

gefunden (%): N: 2.90, C: 51.67, H: 2.98, I: 26.95.

(1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-yl)thiophen-2-yl-methanon (136c)



Entsprechend **GM 3** wurden 1-Benzolsulfonyl-2,3-diiod-1*H*-indol (**130**) (2.02 g, 3.95 mmol), THF (15 mL), *i*PrMgCl (4.59 mL, 4.00 mmol, 0.87 M in THF), CuCN · 2LiCl (3.95 mL, 3.95 mmol, 1.0 M in THF) und Thiophen-2-carbonsäurechlorid (0.695 g, 4.74 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von Thiophen-2-carbonsäurechlorid wurde 10 h bei 80 °C im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch gereinigt

(DCM/Pentan, 1:1). (1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-yl)thiophen-2-yl-methanon (**136c**) (1.85 g, 3.74 mmol, 95%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 119.2–122.0 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz, 27 °C) δ/ppm: 8.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.01–7.95 (m, 2H), 7.80 (dd, *J* = 4.9 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 4.9 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.59–7.34 (m, 6H), 7.16 (dd, *J* = 4.9 Hz, *J* = 3.9 Hz, 1H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz, 27 °C) δ/ppm: 180.6, 143.7, 137.2, 136.6, 136.1, 135.8, 135.3, 134.3, 131.6, 129.1, 128.5, 127.4, 127.3, 124.9, 123.0, 114.6, 79.9.

MS (70 eV, EI) *m/z* (relative Intensität): 493 (100) [M⁺], 353 (12), 352 (56), 269 (17), 226 (12), 225 (72), 197 (30), 196 (24), 114 (11), 111 (25), 77 (18).

IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3436 (br, w), 3100 (w), 3072 (w), 1649 (vs), 1581 (w), 1535 (w), 1510 (w), 1479 (w), 1444 (m), 1410 (s), 1377 (s), 1354 (m), 1338 (w), 1312 (m), 1261 (s), 1226 (m), 1196 (s), 1176 (s), 1150 (s), 1090 (s), 1067 (s), 1044 (m), 1020 (w), 999 (w), 936 (m), 906 (m), 858 (m), 774 (m), 757 (s), 741 (s), 726 (s), 684 (s), 644 (w), 590 (vs), 566 (s), 548 (m).

HR-MS (EI) für C₁₉H₁₂INO₃S₂:

berechnet: 492.9303

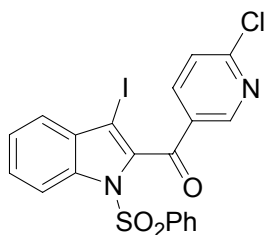
gefunden: 492.9306.

Elementaranalyse für C₁₉H₁₂NO₃S₂:

berechnet (%): N: 2.84, C: 46.26, H: 2.45, S: 13.00

gefunden (%): N: 2.78, C: 46.19, H: 2.51, S: 13.17.

**(6-Chlorpyridin-3-yl)(3-iod-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-2-yl)methanon
(136d)**



Entsprechend **GM 3** wurden 1-Benzolsulfonyl-2,3-diiod-1H-indol (**130**) (2.04 g, 4.00 mmol), THF (15 mL), *i*PrMgCl (4.59 mL, 4.00 mmol, 0.87 M in THF), CuCN · 2LiCl (4.0 mL, 4.0 mmol, 1.0 M in THF) und 6-Chlornicotinoylchlorid (0.845 g, 4.80 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von 6-Chlornicotinoylchlorid wurde 10 h bei 80 °C im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch gereinigt (DCM/Pentan, 1:1). (6-Chlorpyridin-3-yl)(3-iod-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-2-yl)methanon (**136d**) (1.46 g, 2.79 mmol, 70%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 116.9–118.1 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz, 27 °C) δ /ppm: 8.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.3 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.60–7.50 (m, 1H), 7.54–7.45 (m, 5H), 7.43–7.38 (m, 1H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz, 27 °C) δ /ppm: 186.4, 156.0, 151.3, 139.4, 136.4, 136.2, 135.7, 134.6, 131.8, 131.6, 129.3, 128.0, 127.4, 125.3, 124.8, 123.4, 114.8, 99.6.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 522 (42) [M^+], 382 (82), 380 (39), 258 (30), 257 (28), 256 (100), 255 (50), 254 (32), 228 (34), 144 (37), 89 (34).

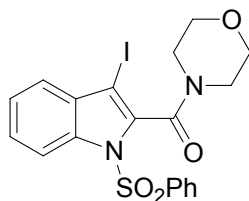
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3436 (br, w), 3062 (w), 1677 (s), 1582 (s), 1558 (m), 1533 (w), 1447 (s), 1374 (s), 1364 (s), 1319 (m), 1292 (m), 1260 (m), 1200 (s), 1175 (vs), 1152 (m), 1108 (s), 1090 (s), 1069 (m), 1022 (m), 954 (s), 778 (s), 756 (s), 731 (m), 686 (s), 659 (w), 590 (s), 569 (s), 551 (m).

HR-MS (EI) für $C_{20}H_{12}ClIN_2O_3S$:

berechnet: 521.9302

gefunden: 521.9315.

(1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-yl)morpholin-4-yl-methanon (**136e**)



Entsprechend **GM 3** wurden 1-Benzolsulfonyl-2,3-diiod-1*H*-indol (**130**) (2.04 g, 4.00 mmol), THF (15 mL), *i*PrMgCl (4.59 mL, 4.00 mmol, 0.87 M in THF), CuCN · 2LiCl (4.0 mL, 4.0 mmol, 1.0 M in THF) und Morpholin-4-carbonylchlorid (0.688 g, 4.60 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von Morpholin-4-carbonylchlorid wurde 10 h bei 80 °C im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation (DCM/Et₂O) gereinigt. (1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-yl)morpholin-4-yl-methanon (**136e**) (1.77 g, 3.57 mmol, 89%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 169.5–170.9 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz, 27 °C) δ/ppm: 8.20–8.19 (m, 2H), 7.96–7.95 (m, 1H), 7.58–7.55 (m, 1H), 7.50–7.47 (m, 2H), 7.41–7.39 (m, 2H), 7.34–7.32 (m, 1H), 3.95–3.82 (m, 5H), 3.77–3.71 (m, 1H), 3.48–3.38 (m, 2H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz, 27 °C) δ/ppm: 161.5, 137.2, 134.4, 131.1, 129.3, 127.9, 126.5, 124.5, 122.4, 114.0, 69.0, 66.3, 66.2, 47.3, 42.5.

MS (70 eV, EI) *m/z* (relative Intensität): 496 (91) [M⁺], 409 (20), 355 (12), 270 (100), 242 (14), 228 (14), 143 (11), 114 (28), 77 (14).

IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3065 (w), 2975 (w), 2929 (w), 2862 (m), 1625 (vs), 1542 (m), 1477 (w), 1459 (w), 1447 (m), 1433 (s), 1367 (s), 1306 (m), 1274 (m), 1257 (m), 1191 (m),

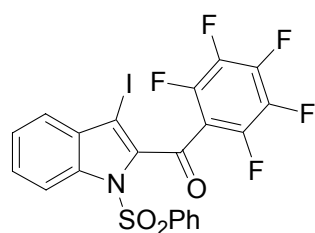
1169 (s), 1152 (m), 1123 (w), 1110 (s), 1090 (s), 1065 (s), 1019 (m), 1009 (m), 942 (w), 849 (w), 780 (m), 754 (m), 738 (m), 727 (s), 683 (m).

HR-MS (EI) für C₁₉H₁₇IN₂O₄S:

berechnet: 495.9954

gefunden: 495.9954.

(1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-yl)pentafluorphenylmethanon (**136f**)



Entsprechend **GM 3** wurden 1-Benzolsulfonyl-2,3-diiod-1*H*-indol (**130**) (2.04 g, 4.00 mmol), THF (15 mL), *i*PrMgCl (4.59 mL, 4.00 mmol, 0.87 M in THF), CuCN · 2LiCl (4.0 mL, 4.0 mmol, 1.0 M in THF) und Pentafluorbenzoylchlorid (0.70 mL, 4.80 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von Pentafluorbenzoylchlorid wurde 10 h bei 80 °C im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch gereinigt (DCM/Pentan, 1:3). (1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-yl)pentafluorphenylmethanon (**136f**) (0.94 g, 1.6 mmol, 41%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 125.6–127.7 °C.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 599.8 MHz, 27 °C) δ/ppm: 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.56–7.51 (m, 2H), 7.47–7.36 (m, 4H).

¹³C{¹H}-NMR (DMSO-*d*₆, 150.8 MHz, 27 °C) δ/ppm: 178.1, 145.7 (d, ¹*J*_{CF} = 268.3 Hz), 145.6 (d, ¹*J*_{CF} = 264.4 Hz), 145.2 (d, ¹*J*_{CF} = 258.2 Hz), 138.4 (d, ²*J*_{CF} = 15.1 Hz), 136.9, 136.8, 135.8, 134.5, 132.4, 129.2, 129.1, 127.3, 125.7, 124.3, 115.6, 80.1.

MS (70 eV, EI) *m/z* (relative Intensität): 577 (16) [M⁺], 436 (18), 418 (19), 417 (100), 291 (20), 262 (44), 114 (13), 77 (24).

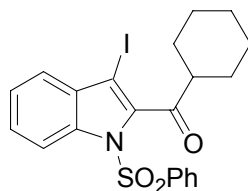
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3070 (w), 2949 (w), 2871 (w), 1666 (s), 1622 (w), 1520 (m), 1494 (s), 1447 (m), 1369 (s), 1346 (m), 1326 (s), 1256 (w), 1174 (vs), 1140 (s), 1122 (s), 1089 (s), 1062 (s), 1021 (m), 983 (s), 930 (w), 866 (w), 810 (w), 740 (s), 727 (s), 684 (s).

HR-MS (EI) für C₂₁H₉F₅INO₃S:

berechnet: 576.9268

gefunden: 576.9287.

(1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-yl)cyclohexylmethanon (**136g**)



Entsprechend GM **3** wurden 1-Benzolsulfonyl-2,3-diiod-1*H*-indol (**130**) (2.55 g, 5.00 mmol), THF (20 L), *i*PrMgCl (5.75 mL, 5.00 mol, 0.87 M in THF), CuCN · LiCl (6.0 mL, 6.0 mmol, 1.0 M in THF) und Cyclohexancarbonsäurechlorid (0.81 mL, 6.00 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von Cyclohexancarbonsäurechlorid wurde 40 min bei 80 °C im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mit Pentan (4 × 5 mL) und Diethylether (2 × 5 mL) gewaschen. (1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-yl)cyclohexylmethanon (**136g**) (2.23 g, 4.51 mmol, 90%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 153.8–154.7 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 599.8 MHz, 27 °C) δ /ppm: 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.75–7.71 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.45–7.41 (m, 1H), 7.38–7.34 (m, 3H), 7.34–7.30 (m, 1H), 3.23 (tt, *J* = 11.6 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H), 2.02 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.83 (dt, *J* = 13.3 Hz, *J* = 3.2 Hz, 2H), 1.74–1.68 (m, 1H), 1.54 (qd, *J* = 12.8 Hz, *J* = 3.2 Hz, 2H), 1.40–1.20 (m, 3H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 150.8 MHz, 27 °C) δ /ppm: 200.7, 139.7, 135.9, 135.7, 134.2, 132.5, 129.0, 127.5, 127.2, 125.3, 123.3, 115.3, 74.9, 52.3, 28.4, 25.9, 25.7.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 493 (19) [M^+], 410 (52), 353 (47), 285 (38), 270 (100), 269 (22), 242 (27), 227 (18), 226 (17), 207 (20), 144 (50), 115 (17), 114 (22), 89 (27), 77 (19).

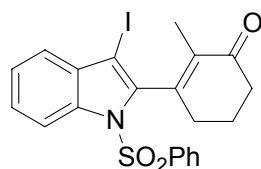
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3074 (w), 2938 (s), 2845 (m), 1677 (s), 1582 (w), 1523 (m), 1446 (m), 1374 (vs), 1337 (w), 1312 (m), 1290 (w), 1243 (w), 1211 (m), 1183 (s), 1172 (vs), 1148 (m), 1133 (m), 1117 (m), 1087 (s), 1072 (s), 1029 (m), 1019 (m), 980 (s), 932 (w), 895 (w), 871 (w), 838 (w), 800 (w), 766 (m), 750 (s), 742 (m), 723 (s), 682 (m).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{INO}_3\text{S}$:

berechnet: 493.0209

gefunden: 493.0210.

3-(1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-carbonyl)-2-methylcyclohex-2-enon (136h)



Entsprechend **GM 3** wurden 1-Benzolsulfonyl-2,3-diiod-1*H*-indol (**130**) (1.02 g, 2.00 mmol), THF (10 mL), *i*PrMgCl (2.30 mL, 2.00 mmol, 0.87 M in THF), CuCN · 2LiCl (2.0 mL, 2.0 mmol, 1.0 M in THF) und 3-Iod-2-methylcyclohex-2-enon (0.566 g, 2.40 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von 3-Iod-2-methylcyclohex-2-enon wurde 10 h bei 80 °C im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch gereinigt (DCM). 3-(1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-carbonyl)-2-methylcyclohex-2-enon (**136h**) (0.700 g, 1.423 mmol, 71%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 121.1–123.5 °C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 599.8 MHz, 27 °C) δ /ppm: 8.26–8.25 (m, 1H), 7.71–7.70 (m, 2H), 7.55–7.53 (m, 1H), 7.47–7.44 (m, 1H), 7.42–7.36 (m, 4H), 2.97–2.94 (m, 1H), 2.71–2.67 (m, 1H), 2.58–2.51 (m, 1H), 2.45–2.40 (m, 1H), 2.36–2.29 (m, 1H), 2.18–2.13 (m, 1H), 1.37 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 150.8 MHz, 27 °C) δ /ppm: 199.4, 147.8, 139.5, 138.1, 136.5, 136.3, 134.3, 131.8, 129.3, 126.9, 126.4, 124.7, 122.3, 115.0, 99.6, 74.0, 38.2, 32.4, 22.7, 13.9.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 491 (88) [M^+], 351 (54), 223 (100), 194 (16), 180 (22), 167 (70), 77 (26).

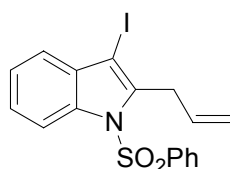
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 2949 (m), 2870 (w), 1663 (vs), 1621 (m), 1580 (w), 1446 (s), 1428 (w), 1367 (s), 1347 (s), 1326 (m), 1307 (m), 1280 (w), 1249 (w), 1213 (m), 1192 (w), 1174 (vs), 1142 (m), 1122 (m), 1089 (m), 1060 (s), 1038 (m), 1022 (m), 989 (m), 930 (w), 911 (w), 876 (w), 742 (s), 728 (s), 708 (w), 686 (s).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{INO}_3\text{S}$:

berechnet: 491.0052

gefunden: 491.0028.

2-Allyl-1-benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol (**136i**)



Entsprechend **GM 3** wurden 1-Benzolsulfonyl-2,3-diiod-1*H*-indol (**130**) (1.02 g, 2.00 mmol), THF (10 mL), *i*PrMgCl (2.30 mL, 2.00 mmol, 0.87 M in THF), CuCN · 2LiCl (2.0 mL, 2.0 mmol, 1.0 M in THF) und Allylbromid (0.209 mL, 0.290 g, 2.40 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von Allylbromid wurde 10 h bei 80 °C im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch gereinigt (DCM). 2-Allyl-1-benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol (**136i**) (0.769 g, 1.82 mmol, 91%) wurde als farbloses Öl isoliert.

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 599.8 MHz, 27 °C) δ /ppm: 8.14–8.12 (m, 1H), 7.77–7.76 (m, 2H), 7.55–7.52 (m, 1H), 7.42–7.40 (m, 2H), 7.36–7.29 (m, 3H), 6.00–5.94 (m, 1H), 5.13–5.08 (m, 2H), 3.95–3.94 (m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 150.8 MHz, 27 °C) δ /ppm: 138.8, 138.7, 136.5, 133.9, 133.5, 131.7, 129.3, 126.5, 125.5, 124.3, 121.7, 117.1, 115.0, 74.6, 33.3.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 423 (48) [M^+], 283 (28), 242 (10), 155 (100), 129 (23), 115 (8), 77 (24), 51 (11), 44 (13).

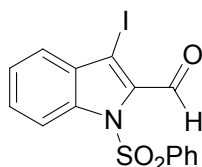
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3066 (w), 2973 (m), 2859 (m), 1678 (w), 1637 (w), 1582 (w), 1553 (w), 1446 (s), 1371 (vs), 1251 (m), 1218 (m), 1188 (s), 1171 (vs), 1150 (s), 1089 (s), 1052 (s), 1022 (s), 998 (w), 907 (s), 744 (s), 727 (vs), 684 (s).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{INO}_2\text{S}$:

berechnet: 422.9790

gefunden: 422.9782.

3-Iod-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-2-carbaldehyd (**136j**)



Entsprechend **GM 3** wurden 1-Benzolsulfonyl-2,3-diiod-1*H*-indol (**130**) (0.510 g, 1.00 mmol), THF (4 mL), *i*PrMgCl (1.15 mL, 1.00 mmol, 0.87 M in THF) und DMF (1.0 mL) umgesetzt. Nach Zugabe von DMF wurde 10 h bei Raumtemperatur im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch gereinigt (DCM/Pentan, 1:1). 3-Iod-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-2-carbaldehyd (**136j**) (0.132 g, 32 μmol , 32%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 132.0–133.3 °C.

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 599.8 MHz, 27 °C) δ /ppm: 10.41 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.61–7.52 (m, 3H), 7.46–7.38 (m, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 150.8 MHz, 27 °C) δ /ppm: 182.8, 137.7, 137.3, 134.5, 132.3, 130.0, 129.4, 126.9, 125.4, 124.8, 115.6, 99.6, 81.9.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 411 (7) [M^+], 272 (11), 271 (100), 270 (40), 242 (13), 116 (13), 115 (13), 89 (19), 64 (43).

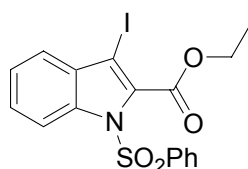
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3294 (w), 3087 (w), 2970 (w), 2919 (w), 2850 (w), 1739 (s), 1682 (s), 1600 (w), 1580 (w), 1505 (s), 1472 (m), 1450 (s), 1403 (m), 1364 (s), 1313 (w), 1278 (w), 1218 (s), 1176 (vs), 1149 (s), 1120 (w), 1088 (s), 1055 (s), 902 (s), 867 (w), 790 (m), 770 (m), 760 (s), 747 (s), 722 (s), 688 (s), 663 (m).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{INO}_3\text{S}$:

berechnet: 410.9426

gefunden: 410.9439.

1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (**136k**)



Entsprechend **GM 3** wurden 1-Benzolsulfonyl-2,3-diiod-1*H*-indol (**130**) (1.02 g, 2.00 mmol), THF (8 mL), *i*PrMgCl (2.30 mL, 2.00 mmol, 0.87 M in THF) und Cyanameisensäureethylester (0.20 mL, 2.00 mmol, in 5 mL THF) umgesetzt. Nach Zugabe von Cyanameisensäureethylester wurde 10 h bei Raumtemperatur im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt. Das Rohprodukt bedurfte keiner weiteren Reinigung. 1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (**136k**) (0.870 g, 1.92 mmol, 96%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 129.7–130.8 °C.

^1H -NMR (CDCl_3 , 599.8 MHz, 27 °C) δ /ppm: 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 7.56 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48–7.40 (m, 4H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.54 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.47 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 150.8 MHz, 27 °C) δ/ppm : 161.8, 137.4, 135.6, 134.4, 134.2, 133.4, 131.6, 129.1, 127.4, 127.4, 124.8, 123.2, 114.8, 62.8, 14.1.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 455 (39) [M^+], 315 (52), 314 (25), 270 (36), 269 (100), 242 (12), 143 (24), 131 (11), 119 (10), 115 (13), 114 (33), 77 (16), 69 (30).

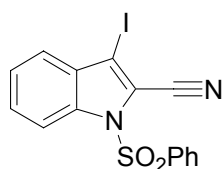
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3065 (w), 2985 (w), 1723 (vs), 1581 (w), 1546 (w), 1472 (w), 1447 (m), 1378 (s), 1367 (s), 1326 (s), 1259 (s), 1231 (m), 1194 (s), 1170 (vs), 1149 (s), 1115 (m), 1088 (s), 1060 (s), 1014 (s), 936 (w), 902 (w), 862 (w), 836 (w), 794 (m), 754 (m), 740 (s), 724 (s), 682 (s).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{INO}_4\text{S}$:

berechnet: 454.9688

gefunden: 454.9695.

1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-carbonsäurenitril (**136I**)



Entsprechend **GM 3** wurden 1-Benzolsulfonyl-2,3-diiod-1*H*-indol (**130**) (0.509 g, 1.00 mmol), THF (5 mL), *i*PrMgCl (1.15 mL, 1.00 mmol, 0.87 M in THF) und *para*-Toluolsulfonylcyanid (0.362 g, 2.00 mmol, gelöst in 3 mL THF) umgesetzt. Nach Zugabe von *para*-Toluolsulfonylcyanid wurde 12 h bei 80 °C im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch gereinigt (DCM). 1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-carbonsäurenitril (**136I**) (0.344 g, 0.843 mmol, 84%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 207.4–209.4 °C.

^1H -NMR (CDCl_3 , 599.8 MHz, 27 °C) δ/ppm : 8.23–8.20 (m, 1H), 8.07–8.03 (m, 2H), 7.65–7.42 (m, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 150.8 MHz, 27 °C) δ/ppm : 137.1, 135.9, 135.0, 134.9, 130.8, 129.8, 129.7, 127.3, 125.4, 123.7, 114.6, 113.9, 112.2.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 408 (87) [M^+], 268 (91), 242 (14), 141 (100), 114 (28), 77 (95).

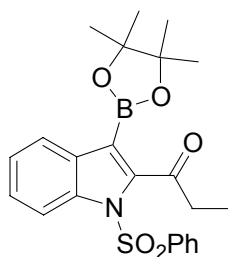
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3854 (w), 3745 (w), 3107 (w), 2925 (w), 2229 (m), 1981 (w), 1700 (w), 1653 (w), 1604 (w), 1577 (m), 1559 (w), 1540 (w), 1515 (w), 1476 (w), 1450 (m), 1440 (m), 1378 (s), 1338 (w), 1311 (m), 1250 (s), 1186 (s), 1153 (s), 1124 (m), 1092 (s), 1070 (s), 1020 (m), 998 (m), 936 (m), 899 (w), 882 (w), 860 (w), 760 (s), 733 (vs), 705 (s), 685 (s), 653 (s), 636 (m).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{IN}_2\text{O}_2\text{S}$:

berechnet: 407.9429

gefunden: 407.9433.

1-[1-Benzolsulfonyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-indol-2-yl]propan-1-on (138a)



In einem trockenen, mit Argon gefluteten 25-mL-Schlenk-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden 1-(1-Benzolsulfonyl-3-iod-1H-indol-2-yl)propan-1-on (**136a**) (0.780 g, 1.78 mmol) und THF (8 mL) vorgelegt und die Lösung auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Dann wurde PhMgCl (1.08 mL, 1.78 mmol, 1.65 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, bis ein vollständiger I/Mg-Austausch durch GC-Analyse eines Reaktionsaliquotes detektiert wurde (ca. 2 h). Dann wurde 2-Methoxy-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (MOBPIN, **107**) (0.331 g, 1.78 mmol) zugegeben. Die resultierende Mischung ließ man bei Raumtemperatur rühren, bis eine vollständige

Umsetzung zum Boronsäureester **138a** durch GC-Analyse festgestellt wurde (ca. 1 h). Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung versetzt und mit Et₂O (4 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation (Diethylether) gereinigt. 1-[1-Benzolsulfonyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indol-2-yl]propan-1-on (**138a**) (0.571 g, 1.23 mmol, 73%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 130.0–132.3 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz, 25 °C) δ/ppm: 7.95–7.83 (m, 4H), 7.48–7.34 (m, 4H), 7.27–7.15 (m, 1H), 3.02 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.24–1.22 (m, 15H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 150.8 MHz, 27 °C) δ/ppm: 201.4, 146.7, 137.5, 135.3, 134.1, 132.5, 129.2, 127.6, 125.3, 124.0, 123.4, 113.6, 83.8, 38.7, 24.8, 7.8.

MS (70 eV, EI) *m/z* (relative Intensität): 439 (100) [M⁺], 410 (99), 381 (78), 328 (32), 310 (70), 299 (36), 259 (63), 240 (72), 226 (23), 212 (24), 198 (33), 185 (22), 170 (30), 156 (15), 141 (17), 83 (49), 77 (29), 55 (11).

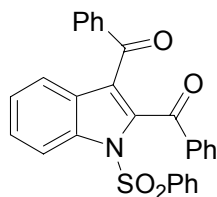
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3402 (br, w), 3069 (w), 2979 (s), 2936 (m), 1712 (s), 1603 (w), 1583 (w), 1545 (s), 1475 (m), 1449 (s), 1393 (s), 1374 (vs), 1349 (s), 1320 (s), 1282 (m), 1268 (m), 1237 (s), 1216 (m), 1177 (vs), 1143 (s), 1124 (s), 1104 (vs), 1090 (vs), 1064 (vs), 1027 (m), 1000 (w), 966 (m), 950 (w), 856 (m), 841 (w), 829 (m), 816 (m), 766 (m), 751 (s), 731 (s), 686 (m), 664 (w), 589 (vs), 572 (vs), 561 (m).

HR-MS (EI) für C₂₃H₂₆BNO₅S:

berechnet: 439.1625

gefunden: 439.1622.

(1-Benzolsulfonyl-2-benzoyl-1*H*-indol-3-yl)phenylmethanon (**138b**)



Entsprechend **GM 4** wurden (1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-yl)phenylmethanon (**136b**) (0.513 g, 1.05 mmol), THF (4 mL), PhMgCl (2.77 mL, 1.37 mmol, 0.495 M in THF), CuCN · 2LiCl (1.37 mL, 1.37 mmol, 1.0 M in THF) und Benzoylchlorid (0.173 mL, 0.211 g, 1.5 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von Benzoylchlorid wurde 9 h bei Raumtemperatur im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt. Das erhaltene Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch (*n*Pentan/Et₂O, 2:1; dann DCM) aufgereinigt. Das im DCM-*flash* erhaltene Rohprodukt wurde aus Et₂O/DCM umkristallisiert und mit Diethylether erneut gewaschen. (1-Benzolsulfonyl-2-benzoyl-1*H*-indol-3-yl)phenylmethanon (**138b**) wurde als farbloser Feststoff (0.389 g, 0.84 mmol, 80%) isoliert.

Schmelzpunkt: 222.5–222.9 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 599.8 MHz, 27 °C) δ/ppm: 8.15–8.13 (m, 3H), 7.79–7.78 (m, 2H), 7.66–7.63 (m, 1H), 7.57–7.46 (m, 8H), 7.38–7.36 (m, 2H), 7.31–7.27 (m, 3H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 150.8 MHz, 27 °C) δ/ppm: 190.9, 188.5, 139.5, 138.3, 137.5, 137.4, 135.5, 134.6, 133.7, 133.0, 129.4, 129.2, 128.5, 128.2, 127.9, 127.5, 126.6, 124.8, 123.3, 122.3, 114.5, 99.6.

MS (70 eV, EI) *m/z* (relative Intensität): 465 (39) [M⁺], 324 (34), 296 (76), 190 (15), 181 (14), 131 (28), 119 (15), 105 (69), 77 (100), 51 (13).

IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3436 (br, m), 1685 (m), 1652 (m), 1597 (m), 1581 (w), 1536 (m), 1475 (w), 1448 (s), 1380 (s), 1362 (m), 1318 (m), 1274 (w), 1247 (m), 1204 (s), 1186 (s), 1177 (s), 1154 (m), 1120 (w), 1086 (m), 1024 (w), 1002 (w), 988 (m), 956 (m), 928 (w), 744 (s), 724 (s), 684 (s), 584 (vs), 569 (s).

HR-MS (EI) für C₂₈H₁₉NO₄S:

berechnet: 465.1035

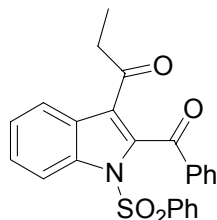
gefunden: 465.1054.

Elementaranalyse für C₂₈H₁₉NO₄S:

berechnet (%): N: 3.01, C: 72.24, H: 4.11

gefunden (%): N: 3.11, C: 70.92, H: 4.10.

1-(1-Benzolsulfonyl-2-benzoyl-1*H*-indol-3-yl)propan-1-on (138c)



Entsprechend GM 4 wurden (1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-yl)phenylmethanon (**136b**) (0.225 g, 0.46 mmol), THF (4 mL), PhMgCl (0.28 mL, 0.46 mmol, 1.65 M in THF), CuCN · 2LiCl (0.46 mL, 0.46 mmol, 1.0 M in THF) und Propionylchlorid (0.042 g, 0.46 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von Propionylchlorid wurde 13 h bei Raumtemperatur im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt. Das erhaltene Rohprodukt wurde in DCM gelöst, durch Zugabe mit Diethylether ausgefällt und erneut mit Diethylether gewaschen. 1-(1-Benzolsulfonyl-2-benzoyl-1*H*-indol-3-yl)propan-1-on (**138c**) wurde als farbloser Feststoff (0.175 g, 0.42 mmol, 91%) isoliert.

Schmelzpunkt: 158.6–159.4 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 599.8 MHz, 27 °C) δ/ppm: 8.15–8.12 (m, 2H), 8.05–8.04 (m, 2H), 7.95–7.94 (m, 2H), 7.64–7.58 (m, 2H), 7.51–7.49 (m, 4H), 7.47–7.40 (m, 2H), 2.77 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.06 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 150.8 MHz, 27 °C) δ/ppm: 196.4, 190.2, 139.8, 137.3, 137.0, 134.9, 134.7, 134.0, 129.4, 129.2, 128.9, 127.8, 126.5, 126.2, 125.2, 122.5, 121.7, 114.2, 36.1, 7.6.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 417 (33) [M^+], 388 (31), 276 (29), 248 (100), 233 (9), 219 (7), 204 (2), 141 (14), 105 (41), 77 (46).

IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3436 (br, s), 1676 (vs), 1598 (w), 1583 (w), 1523 (m), 1476 (w), 1448 (s), 1385 (s), 1314 (w), 1267 (m), 1224 (m), 1189 (s), 1155 (m), 1089 (s), 1021 (m), 985 (w), 958 (s), 746 (s), 726 (m), 686 (s), 575 (s).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$:

berechnet: 417.1035

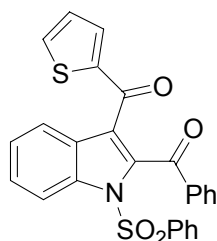
gefunden: 417.1052.

Elementaranalyse für $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$:

berechnet (%): N: 3.36, C: 69.05, H: 4.59, S: 7.68

gefunden (%): N: 3.31, C: 68.27, H: 4.56, S: 7.71.

(1-Benzolsulfonyl-2-benzoyl-1*H*-indol-3-yl)thiophen-2-yl-methanon (**138d**)



Entsprechend **GM 4** wurden (1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-yl)phenylmethanon (**136b**) (0.440 g, 0.90 mmol), THF (4 mL), PhMgCl (0.60 mL, 0.99 mmol, 1.65 M in THF), $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ (1.00 mL, 1.00 mmol, 1.0 M in THF) und Thiophen-2-carbonsäurechlorid (0.1 mL, 0.93 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von Thiophen-2-carbonsäurechlorid wurde 16 h bei Raumtemperatur im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt. Das erhaltene Rohprodukt wurde in DCM gelöst, durch Zugabe mit Diethylether ausgefällt und erneut mit Diethylether gewaschen. (1-Benzolsulfonyl-2-benzoyl-1*H*-indol-3-yl)thiophen-2-yl-methanon (**138d**) wurde als farbloser Feststoff (0.186 g, 3.94 mmol, 44%) isoliert.

Schmelzpunkt: 190.3–192.3 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400.1 MHz, 27 °C) δ/ppm : 8.17–8.13 (m, 3H), 7.81–7.78 (m, 2H), 7.70–7.47 (m, 7H), 7.42–7.32 (m, 4H), 7.00–6.98 (m, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 100.1 MHz, 27 °C) δ/ppm : 188.4, 182.3, 144.5, 138.2, 137.5, 135.1, 135.1, 134.5, 133.8, 129.5, 129.4, 128.9, 128.6, 128.0, 127.9, 127.8, 127.3, 126.9, 124.8, 123.7, 122.1, 114.6.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 471 (100) [M^+], 330 (62), 314 (29), 302 (89), 273 (27), 247 (12), 111 (14), 105 (26), 77 (41).

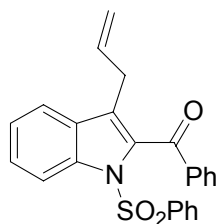
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3436 (br, vs), 1674 (s), 1630 (s), 1448 (m), 1412 (m), 1380 (m), 1253 (m), 1204 (s), 955 (m), 726 (s), 582 (s).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}_2$:

berechnet: 471.0599

gefunden: 471.0620.

(3-Allyl-1-benzosulfonyl-1*H*-indol-2-yl)phenylmethanon (**138e**)



Entsprechend **GM 4** wurden (1-Benzosulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-yl)phenylmethanon (**136b**) (0.389 g, 0.80 mmol), THF (7 mL), PhMgCl (0.5 mL, 0.825 mmol, 1.65 M in THF), $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ (1.0 mL, 1.0 mmol, 1.0 M in THF) und Allylbromid (0.1 mL, 1.16 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von Allylbromid wurde 16 h bei Raumtemperatur im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt. Das erhaltene Rohprodukt wurde in DCM gelöst und durch Zugabe mit Diethylether ausgefällt und erneut mit Diethylether gewaschen. (3-Allyl-1-benzosulfonyl-1*H*-indol-2-yl)phenylmethanon (**138e**) wurde als weißer Feststoff (0.133 g, 0.343 mmol, 43%) isoliert.

Schmelzpunkt: 108.0–111.4 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 599.8 MHz, 27 °C) δ/ppm: 8.11–8.09 (m, 1H), 7.93–7.91 (m, 2H), 7.83–7.82 (m, 2H), 7.60–7.57 (m, 1H), 7.52–7.46 (m, 4H), 7.44–7.37 (m, 3H), 7.30–7.27 (m, 1H), 5.82–5.75 (m, 1H), 4.95–4.93 (m, 1H), 4.90–4.87 (m, 1H), 3.37–3.36 (m, 2H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 150.8 MHz, 27 °C) δ/ppm: 189.4, 138.4, 136.5, 136.5, 134.5, 134.0, 133.9, 133.4, 130.5, 129.6, 128.9, 128.6, 127.3, 126.8, 126.3, 124.4, 116.6, 115.4, 121.0, 28.6.

MS (70 eV, EI) *m/z* (relative Intensität): 401 (8) [M⁺], 260 (44), 246 (17), 230 (10), 217 (4), 204 (4), 154 (8), 127 (4), 106 (8), 105 (100), 77 (33).

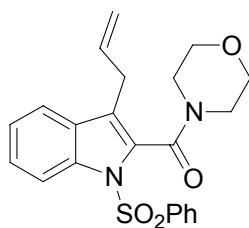
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3437 (s), 1658 (s), 1596 (w), 1448 (m), 1374 (m), 1262 (w), 1196 (m), 1178 (s), 955 (w), 760 (m), 687 (w), 600 (m), 577 (m).

HR-MS (EI) für C₂₄H₁₉NO₃S:

berechnet: 401.1086

gefunden: 401.1067.

(3-Allyl-1-benzolsulfonyl-1*H*-indol-2-yl)morpholin-4-yl-methanon (**138f**)



Entsprechend **GM 5** wurden (1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-yl)morpholin-4-yl-methanon (**136e**) (0.248 g, 0.50 mmol), THF (2 mL), PhMgCl (0.58 mL, 0.60 mmol, 1.04 M in THF), CuCN · 2LiCl (0.60 mL, 0.60 mmol, 1.0 M in THF) und Allylbromid (0.073 g, 0.60 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von Allylbromid wurde solange im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt, bis eine vollständige Umsetzung zum 3-allylierten Indol **138f** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch (*n*Pentan/Et₂O, 7:3; dann

DCM) aufgereinigt. (3-Allyl-1-benzolsulfonyl-1*H*-indol-2-yl)morpholin-4-yl-methanon (**138f**) wurde als gelbes Öl (0.198 g, 0.48 mmol, 97%) isoliert.

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz, 27 °C) δ/ppm: 8.10–8.00 (m, 3H), 7.48–7.30 (m, 5H), 7.25–7.20 (m, 1H), 5.96–5.83 (m, 1H), 5.06–4.99 (m, 2H), 3.94–3.69 (m, 5H), 3.59–3.41 (m, 4H), 3.32–3.25 (m, 1H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz, 27 °C) δ/ppm: 162.1, 137.0, 135.2, 134.5, 133.8, 129.7, 129.6, 128.9, 127.5, 125.6, 123.8, 120.5, 120.2, 116.4, 114.4, 66.1, 47.2, 42.4, 28.5.

MS (70 eV, EI) *m/z* (relative Intensität): 410 (12) [M⁺], 269 (94), 182 (19), 154 (47), 141 (18), 127 (18), 114 (100), 77 (27).

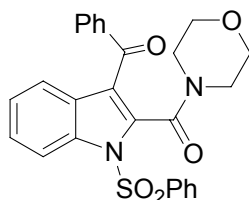
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3065 (w), 2965 (w), 2915 (w), 2858 (w), 1666 (vs), 1576 (w), 1464 (w), 1434 (s), 1367 (s), 1305 (w), 1274 (m), 1255 (w), 1195 (m), 1173 (s), 1151 (m), 1111 (s), 1087 (m), 1071 (w), 1029 (m), 980 (m), 949 (w), 915 (w), 849 (w), 819 (w), 788 (w), 748 (m), 724 (s), 684 (m).

HR-MS (EI) für C₂₂H₂₂N₂O₄S:

berechnet: 410.1300

gefunden: 410.1304.

[1-Benzolsulfonyl-2-(morpholin-4-carbonyl)-1*H*-indol-3-yl]phenylmethanon (**138g**)



Entsprechend GM 5 wurden (1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-yl)morpholin-4-yl-methanon (**136e**) (0.248 g, 0.50 mmol), THF (2 mL), PhMgCl (0.58 mL, 0.60 mmol, 1.04 M in THF), CuCN · 2LiCl (0.60 mL, 0.60 mmol, 1.0 M in THF) und Benzoylchlorid (0.069 mL, 0.084 g,

0.60 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von Benzoylchlorid wurde solange im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt, bis eine vollständige Umsetzung zum 3-benzoylierten Indol **138g** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch (*n*Pentan/Et₂O, 7:3) aufgereinigt. [1-Benzolsulfonyl-2-(morpholin-4-carbonyl)-1*H*-indol-3-yl]-phenylmethanon wurde als farbloser Feststoff (**138g**) (0.187 g, 0.39 mmol, 79%) isoliert.

Schmelzpunkt: 86.9–88.5 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz, 25 °C) δ/ppm: 8.32–8.30 (m, 2H), 8.04–8.03 (m, 1H), 7.78–7.76 (m, 2H), 7.66–7.63 (m, 1H), 7.60–7.55 (m, 3H), 7.47–7.44 (m, 3H), 7.40–7.38 (m, 1H), 7.26–7.23 (m, 1H), 3.76–3.72 (m, 3H), 3.69–3.65 (m, 1H), 3.61–3.58 (m, 1H), 3.47–3.44 (m, 1H), 3.38–3.34 (m, 2H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz, 25 °C) δ/ppm: 191.0, 160.7, 138.2, 137.3, 135.9, 134.6, 133.2, 129.4, 129.3, 128.4, 128.2, 127.4, 126.1, 124.5, 122.2, 119.5, 114.1, 65.9, 65.8, 47.4, 42.1.

MS (70 eV, EI) *m/z* (relative Intensität): 474 (2) [M⁺], 388 (2), 333 (41), 248 (100), 219 (10), 105 (16), 86 (11), 77 (21).

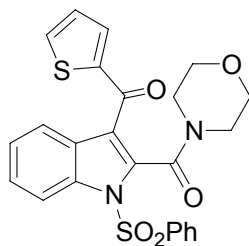
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2859 (w), 1648 (vs), 1540 (w), 1446 (m), 1379 (s), 1309 (w), 1275 (m), 1246 (m), 1208 (m), 1179 (s), 1112 (m), 1086 (w), 1034 (w), 978 (m), 930 (w), 876 (w), 801 (w), 758 (m), 725 (m), 685 (m).

HR-MS (EI) für C₂₆H₂₂N₂O₅S:

berechnet: 474.1249

gefunden: 474.1219.

[1-Benzolsulfonyl-2-(morpholin-4-carbonyl)-1*H*-indol-3-yl]thiophen-2-yl-methanon (138h)



Entsprechend **GM 5** wurden (1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-yl)morpholin-4-yl-methanon (**136e**) (0.248 g, 0.50 mmol), THF (2 mL), PhMgCl (0.58 mL, 0.60 mmol, 1.04 M in THF), CuCN · 2LiCl (0.60 mL, 0.60 mmol, 1.0 M in THF) und Thiophen-2-carbonylchlorid (0.088 g, 0.60 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von Thiophen-2-carbonylchlorid wurde solange im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt, bis eine vollständige Umsetzung zum 3-acylierten Indol **138h** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch (DCM) aufgereinigt. [1-Benzolsulfonyl-2-(morpholin-4-carbonyl)-1*H*-indol-3-yl]thiophen-2-yl-methanon (**138h**) wurde als gelber Feststoff (0.174 g, 0.363 mmol, 73%) isoliert.

Schmelzpunkt: 90.9–93.1 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz, 25 °C) δ/ppm: 8.32–8.31 (m, 2H), 8.05–8.04 (m, 1H), 7.73–7.72 (m, 1H), 7.66–7.63 (m, 2H), 7.60–7.56 (m, 3H), 7.43–7.40 (m, 1H), 7.31–7.28 (m, 1H), 7.09–7.08 (m, 1H), 3.79–3.70 (m, 3H), 3.66–3.63 (m, 1H), 3.59–3.52 (m, 2H), 3.47–3.39 (m, 2H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz, 25 °C) δ/ppm: 182.3, 160.7, 144.0, 137.5, 135.4, 134.9, 134.7, 134.6, 134.4, 129.4, 128.2, 128.0, 127.1, 126.2, 124.5, 121.9, 119.5, 114.2, 66.0, 65.9, 47.5, 42.3.

MS (70 eV, EI) *m/z* (relative Intensität): 480 (1) [M⁺], 394 (2), 339 (15), 254 (100), 226 (19), 198 (8), 170 (16), 144 (10), 114 (11), 111 (44), 86 (32), 77 (24).

IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3094 (w), 2968 (w), 2920 (w), 2858 (w), 1640 (vs), 1546 (m), 1516 (w), 1436 (m), 1411 (m), 1378 (s), 1309 (w), 1273 (m), 1248 (m), 1206 (m), 1177 (s),

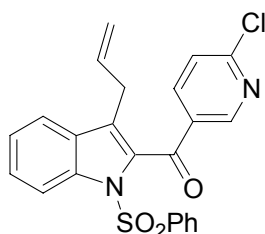
1154 (m), 1110 (s), 1086 (m), 1050 (w), 1028 (m), 970 (m), 946 (w), 913 (w), 890 (m), 850 (m), 827 (m), 810 (w), 748 (m), 724 (s), 684 (m).

HR-MS (EI) für C₂₄H₂₀N₂O₅S₂:

berechnet: 480.0814

gefunden: 480.0813.

(3-Allyl-1-benzolsulfonyl-1*H*-indol-2-yl)(6-chlorpyridin-3-yl)methanon (138i)



Entsprechend **GM 6** wurden (1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-yl)(6-chlorpyridin-3-yl)-methanon (**136d**) (0.261 g, 0.50 mmol), THF (4 mL), Mesitylmagnesiumbromid (0.95 mL, 0.60 mmol, 0.63 M in THF), CuCN · 2LiCl (0.60 mL, 0.60 mmol, 1.0 M in THF) und Allylbromid (0.06 mL, 0.076 g, 0.60 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von Allylbromid wurde solange im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt, bis eine vollständige Umsetzung zum 3-allylierten Indol **138i** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch (DCM) gereinigt. (3-Allyl-1-benzolsulfonyl-1*H*-indol-2-yl)(6-chlorpyridin-3-yl)methanon (**138i**) wurde als gelbes Öl (0.118 g, 0.27 mmol, 54%, eine nichtaromatische Verunreinigung konnte nicht entfernt werden, <5%) isoliert.

¹H-NMR (CDCl₃, 599.8 MHz, 25 °C) δ/ppm: 8.83 (s, 1H), 8.16–8.14 (m, 1H), 8.10–8.09 (m, 1H), 7.71–7.70 (m, 2H), 7.53–7.44 (m, 4H), 7.37–7.34 (m, 2H), 7.31–7.29 (m, 1H), 5.82–5.76 (m, 1H), 4.95–4.94 (m, 1H), 4.85–4.83 (m, 1H), 3.42–3.41 (m, 2H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 150.8 MHz, 25 °C) δ/ppm: 186.4, 155.4, 150.9, 138.9, 136.9, 135.5, 134.1, 133.1, 133.0, 130.5, 130.5, 129.3, 128.9, 127.6, 127.1, 124.9, 124.4, 121.3, 116.8, 115.8, 28.4.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 436 (7) [M^+], 295 (52), 281 (73), 155 (21), 140 (100), 128 (10), 112 (23), 77 (26).

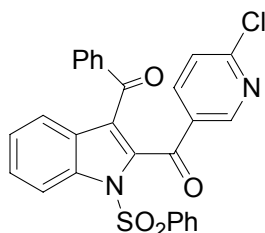
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3854 (w), 3745 (w), 3676 (w), 3650 (w), 3065 (w), 2961 (w), 2928 (w), 2858 (w), 1718 (m), 1662 (m), 1579 (m), 1559 (m), 1448 (m), 1364 (s), 1305 (m), 1263 (s), 1198 (m), 1173 (vs), 1150 (s), 1102 (s), 1088 (s), 1023 (m), 997 (m), 952 (m), 926 (m), 828 (m), 790 (m), 748 (vs), 724 (vs), 684 (vs), 651 (m).

HR-MS (EI) für $C_{23}H_{17}ClN_2O_3S$:

berechnet: 436.0648

gefunden: 436.0632.

[1-Benzolsulfonyl-2-(6-chlorpyridin-3-carbonyl)-1*H*-indol-3-yl]phenylmethanon (**138j**)



Entsprechend **GM 6** wurden (1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-yl)(6-chlorpyridin-3-yl)-methanon (**136d**) (0.261 g, 0.50 mmol), THF (4 mL), Mesitylmagnesiumbromid (0.41 mL, 0.60 mmol, 1.45 M in THF), CuCN · 2LiCl (0.80 mL, 0.80 mmol, 1.0 M in THF) und Benzoylchlorid (0.069 mL, 0.084 g, 0.60 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von Benzoylchlorid wurde solange im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt, bis eine vollständige Umsetzung zum 3-benzoylierten Indol **138j** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch (DCM) gereinigt. [1-Benzolsulfonyl-2-(6-chlorpyridin-3-carbonyl)-1*H*-indol-3-yl]phenylmethanon (**138j**) wurde als gelber Feststoff (0.160 g, 0.32 mmol, 64%) isoliert.

Schmelzpunkt: 194.4–196.4 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz, 25 °C) δ/ppm : 8.78 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.67 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.59–7.53 (m, 3H), 7.49 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.39–7.34 (m, 3H), 7.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz, 25 °C) δ/ppm : 190.5, 186.4, 155.9, 150.8, 138.7, 138.4, 137.9, 136.8, 135.5, 134.8, 133.5, 132.1, 129.5, 129.3, 128.5, 127.8, 127.1, 125.1, 124.4, 122.5, 114.6, 99.6, 97.5.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 500 (7) [M^+], 362 (27), 361 (20), 360 (70), 331 (24), 285 (35), 284 (19), 283 (100), 140 (23), 112 (20), 105 (28), 77 (37).

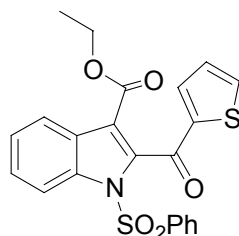
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3053 (w), 2921 (w), 1721 (w), 1684 (s), 1640 (s), 1596 (w), 1580 (s), 1557 (m), 1526 (s), 1476 (w), 1446 (s), 1365 (vs), 1325 (m), 1288 (m), 1244 (m), 1210 (s), 1178 (vs), 1155 (s), 1129 (m), 1120 (m), 1104 (s), 1085 (s), 1027 (m), 1000 (w), 985 (s), 955 (s), 927 (s), 848 (w), 800 (w), 771 (m), 757 (s), 748 (s), 735 (s), 721 (s), 696 (m), 682 (s).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$:

berechnet: 500.0598

gefunden: 500.0610.

1-Benzolsulfonyl-2-(thiophen-2-carbonyl)-1*H*-indol-3-carbonsäureethylester (138k)



In einem trockenen, mit Argon gefluteten 25-mL-Schlenk-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden (1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-yl)thiophen-2-yl-methanon **136c** (0.24 g, 0.49 mmol) und THF (4 mL) vorgelegt und die Lösung auf -40 °C gekühlt. Dann

wurde Mesitylmagnesiumbromid (0.41 mL, 0.60 mmol; 1.45 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, bis ein vollständiger I/Mg-Austausch durch GC-Analyse eines Reaktionsaliquotes detektiert wurde (ca. 1 h). Nach Zugabe von Cyanameisensäureethylester (0.1 mL, 1.00 mmol) bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ließ man bei Raumtemperatur rühren, bis eine vollständige Umsetzung zum 1-Benzolsulfonyl-2-(thiophen-2-carbonyl)-1*H*-indol-3-carbonsäureethylester **138k** durch GC-Analyse festgestellt wurde (ca. 40 min). Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung versetzt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene kristalline Rohprodukt wurde mit Pentan ($3 \times 2\text{ mL}$) und Diethylether (2 mL) gewaschen. 1-Benzolsulfonyl-2-(thiophen-2-carbonyl)-1*H*-indol-3-carbonsäureethylester (**138k**) (0.148 g, 0.34 mmol, 69%) wurde als roter Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 153.9–155.9 $^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz, 25 $^{\circ}\text{C}$) δ/ppm : 8.25–8.20 (m, 1H), 8.15–8.07 (m, 3H), 7.77 (dd, $J = 4.9\text{ Hz}$, $J = 1.2\text{ Hz}$, 1H), 7.64–7.36 (m, 6H), 7.13 (dd, $J = 4.9\text{ Hz}$, $J = 3.8\text{ Hz}$, 1H), 4.18 (q, $J = 6.9\text{ Hz}$, 2H), 1.09 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz, 25 $^{\circ}\text{C}$) δ/ppm : 181.0, 162.6, 144.8, 139.5, 137.1, 135.1, 134.9, 134.7, 129.4, 128.3, 127.9, 126.8, 126.4, 125.0, 122.7, 113.9, 113.2, 112.5, 60.9, 13.6.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 439 (9) [M^+], 300 (15), 299 (74), 255 (13), 254 (43), 253 (100), 226 (14), 225 (55), 170 (20), 143 (25), 115 (11), 114 (15), 111 (49), 77 (10).

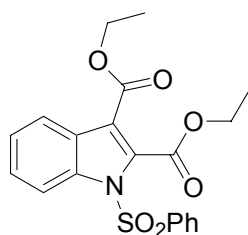
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3295 (w), 3102 (w), 2986 (w), 2937 (w), 1710 (s), 1654 (s), 1581 (w), 1551 (m), 1515 (w), 1479 (w), 1448 (m), 1407 (m), 1369 (s), 1351 (m), 1315 (w), 1254 (s), 1232 (m), 1204 (m), 1175 (s), 1154 (s), 1097 (s), 1050 (m), 1025 (w), 973 (w), 921 (m), 885 (w), 856 (w), 842 (w), 800 (w), 777 (w), 762 (m), 746 (s), 725 (s), 686 (s).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}_2$:

berechnet: 439.0548

gefunden: 439.0558.

1-Benzolsulfonyl-1*H*-indol-2,3-dicarbonsäurediethylester (160a)



Entsprechend **GM 7** wurden 1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester **136k** (0.23 g, 0.50 mmol), THF (4 mL), Mesitylmagnesiumbromid (0.41 mL, 0.60 mmol, 1.45 M in THF) und Cyanameisensäureethylester (0.1 mL, 1.00 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von Cyanameisensäureethylester wurde solange bei Raumtemperatur im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt, bis eine vollständige Umsetzung zum Diethylester **160a** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch (Diethylether/*n*Pentan, 1:3) gereinigt. 1-Benzolsulfonyl-1*H*-indol-2,3-dicarbonsäurediethylester (**160a**) wurde als farbloses Öl (0.118 g, 0.29 mmol, 59%) isoliert.

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz, 25 °C) δ /ppm: 8.16–8.05 (m, 3H), 8.04–7.97 (m, 1H), 7.60–7.53 (m, 1H), 7.50–7.30 (m, 4H), 4.58 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.49 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz, 25 °C) δ /ppm: 162.6, 162.2, 137.2, 135.8, 134.6, 134.2, 129.3, 127.6, 126.3, 126.2, 124.9, 122.6, 113.8, 112.3, 63.0, 60.9, 14.1, 13.8.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 401 (62) [M⁺], 356 (13), 261 (18), 216 (15), 215 (28), 171 (17), 170 (20), 158 (13), 144 (17), 143 (100), 141 (17), 115 (14), 114 (11), 77 (37).

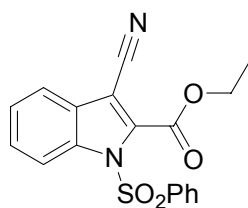
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2982 (w), 1737 (s), 1713 (vs), 1583 (w), 1558 (m), 1480 (w), 1448 (m), 1376 (s), 1319 (m), 1270 (m), 1242 (m), 1197 (s), 1176 (vs), 1149 (s), 1119 (w), 1088 (vs), 1074 (s), 1018 (m), 970 (m), 913 (w), 861 (m), 790 (m), 749 (m), 724 (s), 683 (m).

HR-MS (EI) für C₂₀H₁₉NO₆S:

berechnet: 401.0933

gefunden: 401.0928.

1-Benzolsulfonyl-3-cyano-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (**160b**)



Entsprechend **GM 7** wurden 1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester **136k** (0.23 g, 0.50 mmol), THF (4 mL), Mesitylmagnesiumbromid (0.41 mL, 0.60 mmol, 1.45 M in THF) und Tosylcyanid (0.18 g, 1.00 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von Tosylcyanid wurde solange bei Raumtemperatur im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt, bis eine vollständige Umsetzung zum Nitril **160b** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Das erhaltene Rohprodukt wurde nacheinander mit Pentan (8 mL), Diethylether (2 mL) und *n*Pentan (4 mL) gewaschen. 1-Benzolsulfonyl-3-cyano-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (**160b**) wurde als gelber Feststoff (0.150 g, 0.42 mmol, 85%) isoliert.

Schmelzpunkt: 134.3–135.5 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz, 25 °C) δ/ppm: 8.20–8.10 (m, 3H), 7.77–7.72 (m, 1H), 7.71–7.63 (m, 1H), 7.61–7.50 (m, 3H), 7.47–7.40 (m, 1H), 4.56 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.49 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz, 25 °C) δ/ppm: 159.0, 137.6, 137.0, 135.4, 134.9, 129.4, 128.2, 127.9, 126.6, 125.4, 120.9, 115.0, 112.6, 112.1, 63.6, 14.0.

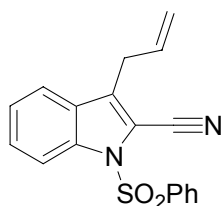
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3139 (w), 3048 (w), 2992 (w), 2918 (w), 2850 (w), 2233 (m), 1740 (vs), 1581 (w), 1552 (m), 1473 (w), 1446 (m), 1377 (s), 1322 (m), 1270 (m), 1203 (s), 1180 (vs), 1154 (s), 1135 (m), 1110 (m), 1084 (m), 1018 (m), 964 (m), 914 (w), 870 (m), 811 (m), 764 (w), 752 (m), 743 (m), 728 (m), 718 (m), 685 (m).

HR-MS (LC/ESI) für C₁₈H₁₃N₂O₄S:

berechnet: 353.0596

gefunden: 353.0605.

3-Allyl-1-benzolsulfonyl-1*H*-indol-3-carbonsäurenitril (**160c**)



Entsprechend **GM 8** wurden 1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-carbonsäurenitril **136l** (0.205 g, 0.50 mmol), THF (3 mL), Mesitylmagnesiumbromid (0.41 mL, 0.60 mmol, 1.45 M in THF), CuCN · 2LiCl (0.60 mL, 0.60 mmol, 1.0 M in THF) und Allylbromid (0.052 mL, 0.073 g, 0.60 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von Allylbromid wurde 16 h bei Raumtemperatur im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt, bis eine vollständige Umsetzung zum 3-allylierten Indol **160c** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch (DCM/*n*Pentan, 1:1) gereinigt. 3-Allyl-1-benzolsulfonyl-1*H*-indol-3-carbonsäurenitril (**160c**) wurde als farbloser Feststoff (0.098 g, 0.30 mmol, 61%) isoliert.

Schmelzpunkt: 103.4–104.3 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 599.7 MHz, 25 °C) δ/ppm: 8.23–8.22 (m, 1H), 8.01–8.00 (m, 2H), 7.61–7.47 (m, 5H), 7.35–7.33 (m, 1H), 5.92–5.85 (m, 1H), 5.11–5.04 (m, 2H), 3.63–3.61 (m, 2H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 150.8 MHz, 25 °C) δ/ppm: 137.4, 136.9, 135.9, 134.6, 133.1, 129.8, 129.5, 128.8, 128.0, 127.2, 127.1, 124.5, 121.2, 117.6, 114.9, 29.4.

MS (70 eV, EI) *m/z* (relative Intensität): 322 (35) [M⁺], 182 (100), 155 (73), 141 (25), 128 (32), 77 (58), 51 (16).

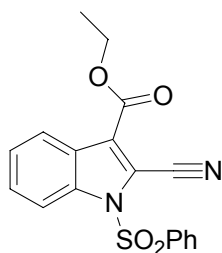
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3853 (s), 2922 (vs), 2853 (s), 2222 (m), 1734 (w), 1448 (m), 1370 (s), 1310 (w), 1253 (m), 1184 (vs), 1150 (s), 1121 (m), 1087 (s), 1020 (w), 998 (w), 927 (m), 767 (m), 752 (m), 726 (m), 684 (m).

HR-MS (EI) für C₁₈H₁₄N₂O₂S:

berechnet: 322.0776

gefunden: 322.0774.

1-Benzolsulfonyl-2-cyano-1*H*-indol-3-carbonsäureethylester (**160d**)



Entsprechend **GM 8** wurden 1-Benzolsulfonyl-3-iod-1*H*-indol-2-carbonsäurenitril **136l** (0.205 g, 0.50 mmol), THF (3 mL), Mesitylmagnesiumbromid (0.41 mL, 0.60 mmol, 1.45 M in THF) und Cyanameisensäureethylester (0.059 g, 0.6 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von Cyanameisensäureethylester wurde 20 h bei Raumtemperatur im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt, bis eine vollständige Umsetzung zum Ester **160d** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch (DCM/*n*Pentan, 1:1) gereinigt. 1-Benzolsulfonyl-2-cyano-1*H*-indol-3-carbonsäureethylester (**160d**) wurde als farbloser Feststoff (0.150 g, 0.42 mmol, 85%) isoliert.

Schmelzpunkt: 130.5–131.4 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300.1 MHz, 25 °C) δ/ppm: 8.30–8.27 (m, 1H), 8.24–8.21 (m, 1H), 8.13–8.09 (m, 2H), 7.69–7.51 (m, 4H), 7.47–7.42 (m, 1H), 4.47 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.46 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz, 25 °C) δ/ppm: 161.3, 135.2, 130.7, 129.8, 129.6, 129.1, 128.4, 127.4, 127.1, 125.7, 123.3, 121.2, 114.3, 111.9, 61.9, 14.1.

MS (70 eV, EI) *m/z* (relative Intensität): 354 (5) [M⁺], 214 (48), 186 (34), 169 (100), 142 (22), 114 (27), 110 (10), 77 (11).

IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2977 (w), 2928 (w), 2233 (w), 1714 (vs), 1605 (w), 1583 (w), 1537 (m), 1483 (w), 1448 (m), 1441 (m), 1409 (m), 1387 (s), 1339 (w), 1310 (w), 1263 (m), 1243 (s), 1225 (m), 1183 (s), 1178 (s), 1151 (s), 1119 (m), 1097 (vs), 1019 (m), 971 (m), 912 (w), 860 (w), 843 (w), 790 (m), 748 (m), 720 (m), 683 (m), 660 (w).

HR-MS (EI) für C₁₈H₁₄N₂O₄S:

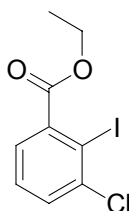
berechnet: 354.0674

gefunden: 354.0686.

SELEKTIVE
DARSTELLUNG UND UMSETZUNG
DIREKT MONO- UND MULTIPEL-
MAGNESIERTER ARENE

12 SELEKTIVE DARSTELLUNG UND UMSETZUNG DIREKT MONO- UND MULTIPEL-MAGNESIERTER ARENE

3-Chlor-2-iodbenzoesäureethylester (**168a**)



Entsprechend **GM 9** wurden 3-Chlorbenzoesäureethylester (**166**) (0.185 g, 1.00 mmol), THF (1.0 mL), $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (1.00 mL, 1.25 mmol, 1.25 M in THF) und Iod (0.381 g, 1.50 mmol, gelöst in 5 ml THF) umgesetzt. Nach Zugabe von Iod wurde 10 min bei Raumtemperatur im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt, bis eine vollständige Umsetzung zum Iodid **168a** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch (*n*Pentan, dann Et_2O) gereinigt. 3-Chlor-2-iodbenzoesäureethylester (**168a**) wurde als gelbes Öl (0.235 g, 0.76 mmol, 76%) isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 599.8 MHz, 25 °C) δ/ppm : 7.56–7.54 (m, 1H), 7.44–7.42 (m, 1H), 7.34–7.31 (m, 1H), 4.41 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 150.8 MHz, 25 °C) δ/ppm : 167.3, 140.7, 140.6, 131.1, 129.0, 127.4, 98.0, 62.1, 14.1.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 312 (17) [$^{37}\text{Cl-M}^+$], 310 (52) [$^{35}\text{Cl-M}^+$], 282 (27), 265 (100), 110 (32), 75 (35).

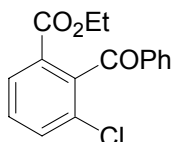
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 2962 (w), 2935 (w), 1725 (vs), 1575 (w), 1443 (m), 1399 (m), 1366 (m), 1280 (vs), 1254 (vs), 1191 (s), 1149 (s), 1129 (s), 1088 (s), 1014 (vs), 884 (w), 860 (w), 791 (s), 757 (s), 731 (s), 687 (w).

HR-MS (EI) für $C_9H_8ClO_2$:

theoretisch: 309.9258

gefunden: 309.9234.

2-Benzoyl-3-chlorbenzoesäureethylester (**168b**)



Entsprechend **GM 9** wurden 3-Chlorbenzoesäureethylester (**166**) (0.185 g, 1.00 mmol), THF (2.0 mL), $TMPMgCl \cdot LiCl$ (1.00 mL, 1.25 mmol, 1.25 M in THF), $CuCN \cdot 2LiCl$ (1.00 mL, 1.00 mmol, 1.0 M in THF) und Benzoylchlorid (0.23 mL, 1.80 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von Benzoylchlorid wurde bei Raumtemperatur im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt, bis eine vollständige Umsetzung zum Keton **168b** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch (*n*Pentan/ Et_2O , 10:1) gereinigt. 2-Benzoyl-3-chlorbenzoesäureethylester (**168b**) wurde als farbloser Feststoff (0.233 g, 0.81 mmol, 81%) isoliert.

Schmelzpunkt: 97.5–98.6 °C.

1H -NMR ($CDCl_3$, 599.8 MHz, 25 °C) δ /ppm: 8.13–8.11 (m, 1H), 8.06 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.1$ Hz; 1H), 7.81–7.78 (m, 1H), 7.65–7.55 (m, 2H), 7.51–7.43 (m, 3H), 4.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR ($CDCl_3$, 150.8 MHz, 25 °C) δ /ppm: 194.3, 164.6, 136.6, 133.9, 133.4, 131.7, 130.6, 130.2, 129.9, 129.0, 128.7, 128.5, 61.8, 13.6.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 290 (18) [^{37}Cl -M $^+$], 288 (58) [^{35}Cl -M $^+$], 243 (40), 211 (100), 183 (96), 152 (23), 105 (65), 77 (30).

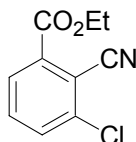
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3072 (w), 2996 (w), 1705 (s), 1672 (vs), 1584 (w), 1449 (w), 1430 (w), 1366 (w), 1269 (s), 1202 (m), 1151 (m), 1073 (w), 1027 (m), 928 (m), 903 (w), 796 (w), 763 (w), 744 (w), 702 (s).

HR-MS (EI) für C₁₆H₁₃ClO₃:

theoretisch: 288.0553

gefunden: 288.0548.

3-Chlor-2-cyanobenzoessäureethylester (168c)



Entsprechend **GM 9** wurden 3-Chlorbenzoessäureethylester (**166**) (1.846 g, 10.00 mmol), THF (10 mL), TMPMgCl · LiCl (8.00 mL, 10.00 mmol, 1.25 M in THF) und *para*-Toluolsulfonylcyanid (1.812 g, 10.00 mmol, in 5 mL THF) umgesetzt. Nach Zugabe von *para*-Toluolsulfonylcyanid wurde bei Raumtemperatur im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt, bis eine vollständige Umsetzung zum Nitril **168c** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch (*n*Pentan/Et₂O, 10:1) gereinigt. 3-Chlor-2-cyanobenzoessäureethylester (**168c**) wurde als farbloser Feststoff mit intensivem Geruch nach Liebstöckel (1.589 g, 7.58 mmol, 76%) isoliert.

R_f (*n*Pentan/Diethylether, 10:1): 0.17.

Schmelzpunkt: 97.0–97.9 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 599.8 MHz, 25 °C) δ/ppm: 8.03–8.01 (m, 1H), 7.72–7.70 (m, 1H), 7.62–7.59 (m, 1H), 4.48–4.44 (m, 2H), 1.45–1.42 (m, 3H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 150.8 MHz, 25 °C) δ/ppm: 163.3, 139.3, 135.1, 133.4, 132.8, 129.2, 114.2, 113.4, 62.7, 14.0.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 211 (7) [$^{37}\text{Cl-M}^+$], 209 (22) [$^{35}\text{Cl-M}^+$], 183 (13), 164 (100), 137 (33), 100 (16), 75 (5).

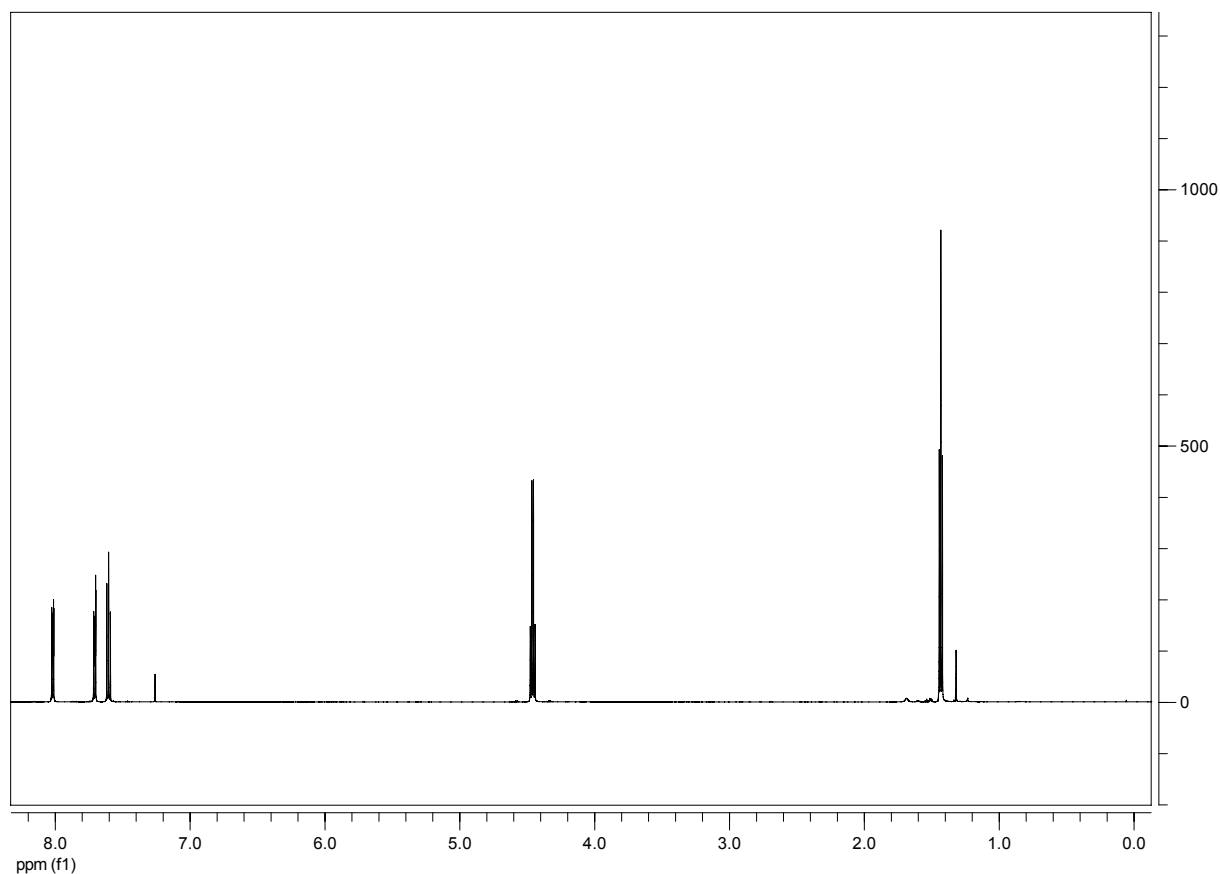
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3088 (w), 3066 (w), 2988 (w), 2230 (w), 1724 (vs), 1582 (w), 1567 (w), 1480 (w), 1437 (m), 1371 (w), 1272 (s), 1207 (s), 1168 (m), 1109 (w), 1024 (m), 902 (w), 829 (w), 762 (m), 729 (w), 710 (w).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClNO}_2$:

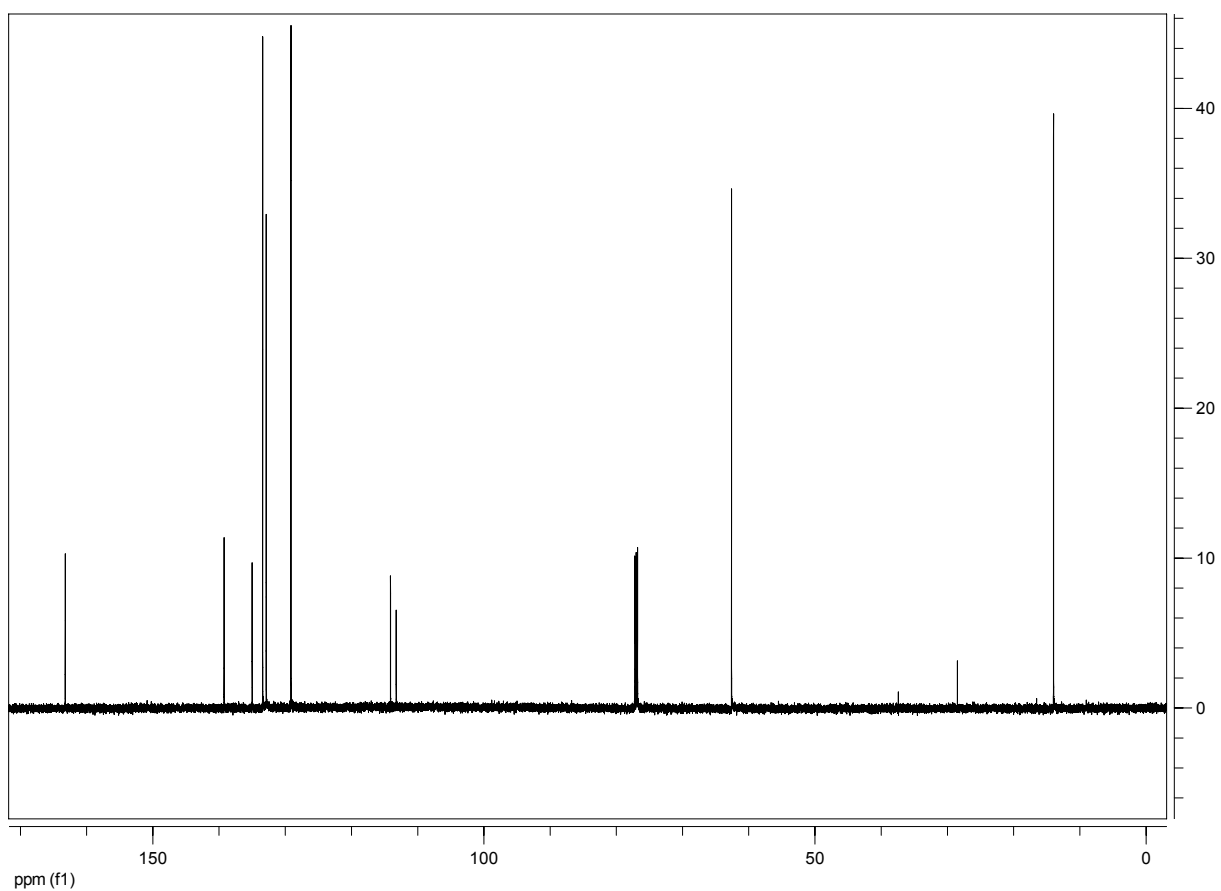
theoretisch: 209.0244

gefunden: 209.0248.

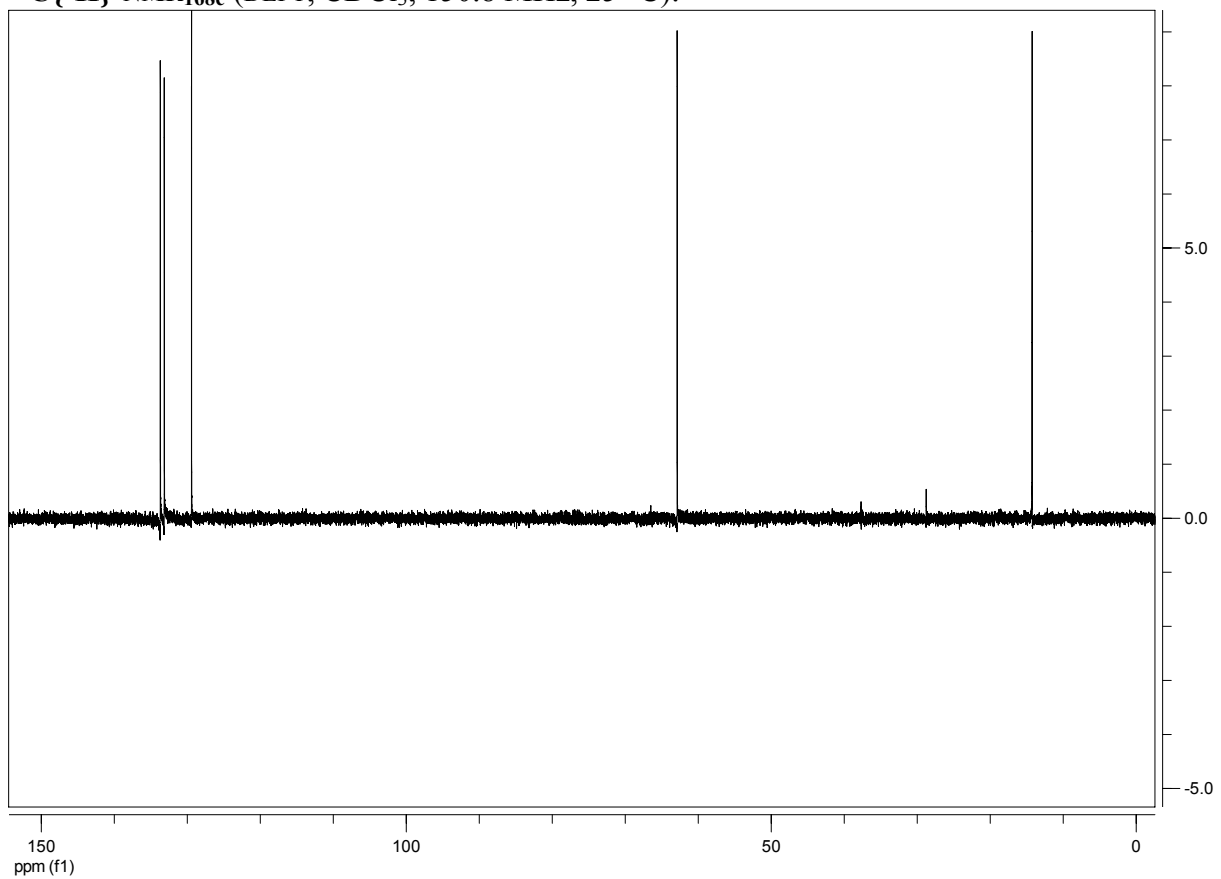
$^1\text{H-NMR}_{168\text{c}}$ (CDCl_3 , 599.8 MHz, 25 °C):



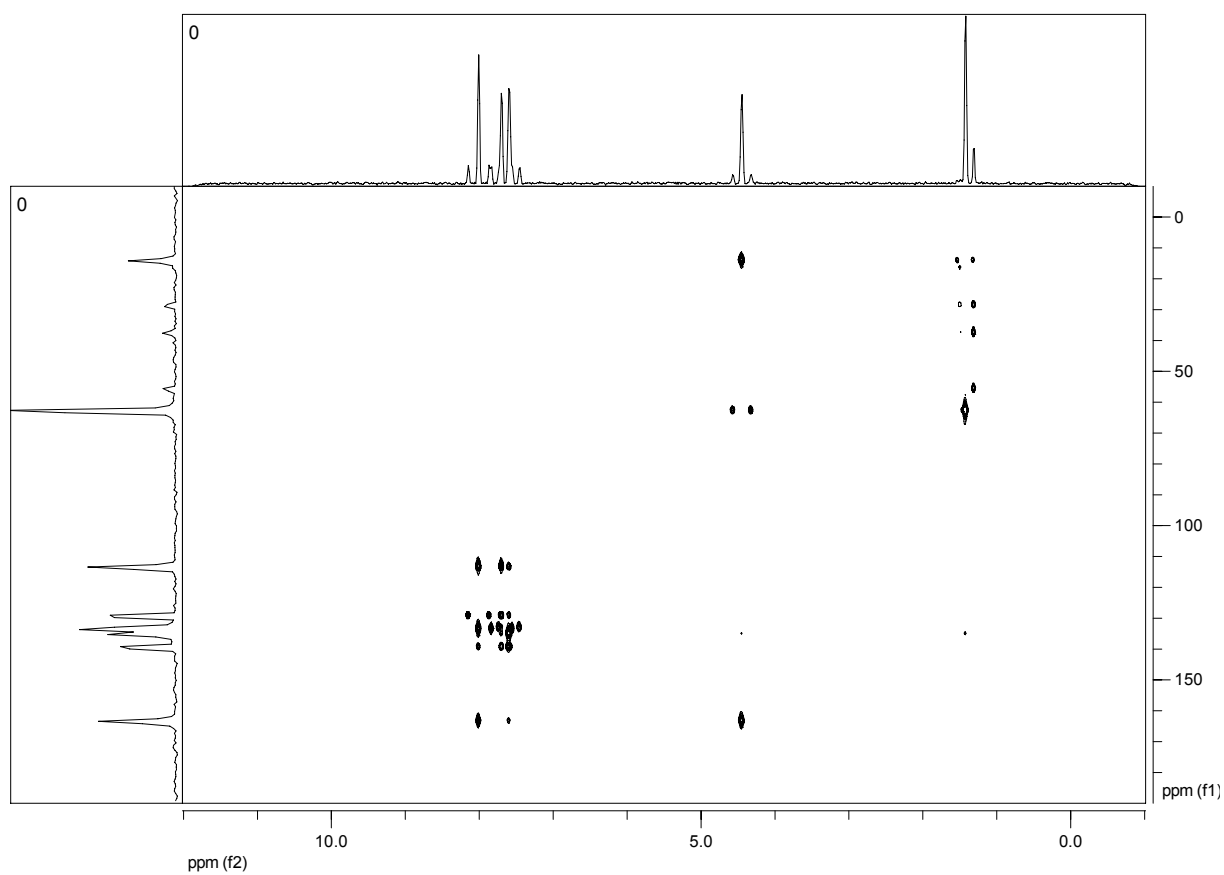
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR_{168c} (CDCl₃, 150.8 MHz, 25 °C):



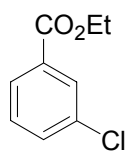
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR_{168c} (DEPT, CDCl₃, 150.8 MHz, 25 °C):



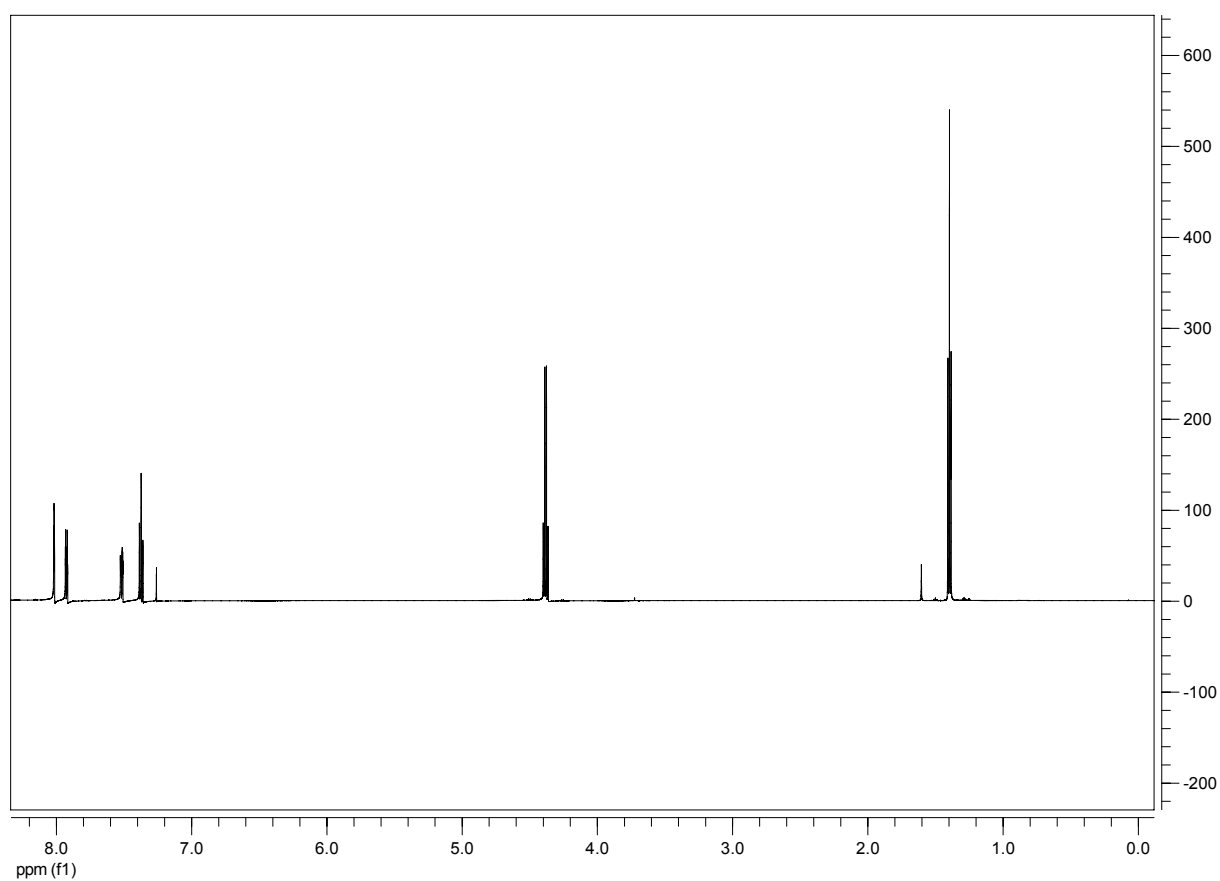
HMBC_{168c}



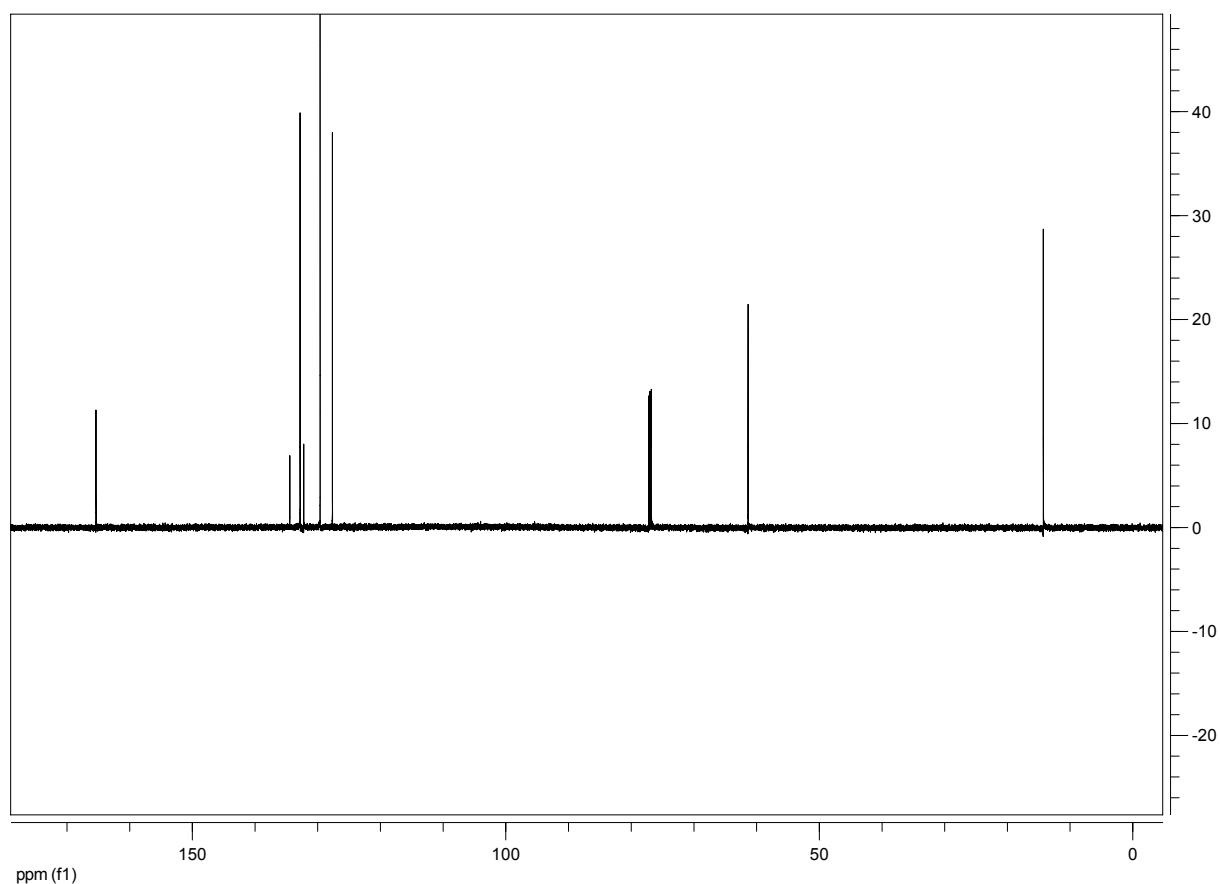
3-Chlorbenzoesäureethylester (166)



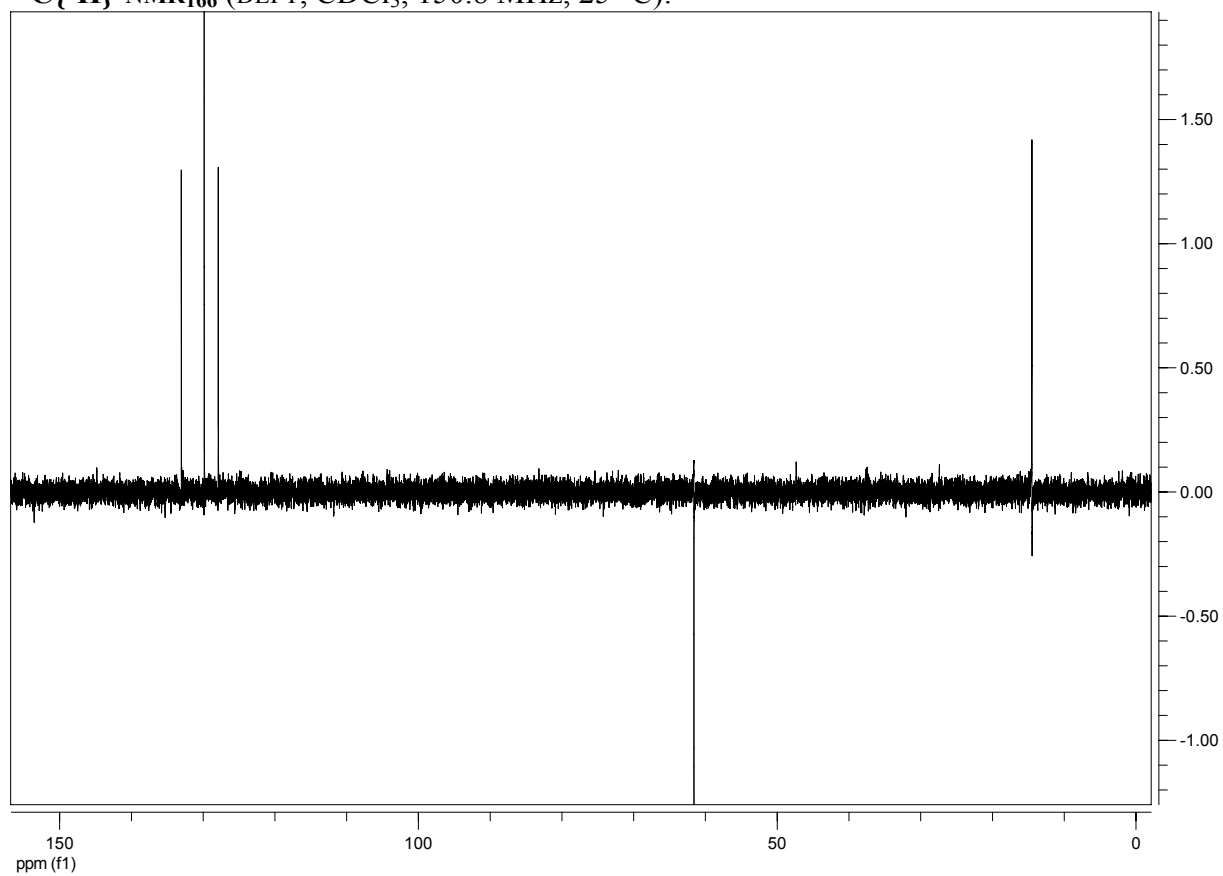
$^1\text{H-NMR}_{166}$ (CDCl_3 , 599.8 MHz, 25 °C):



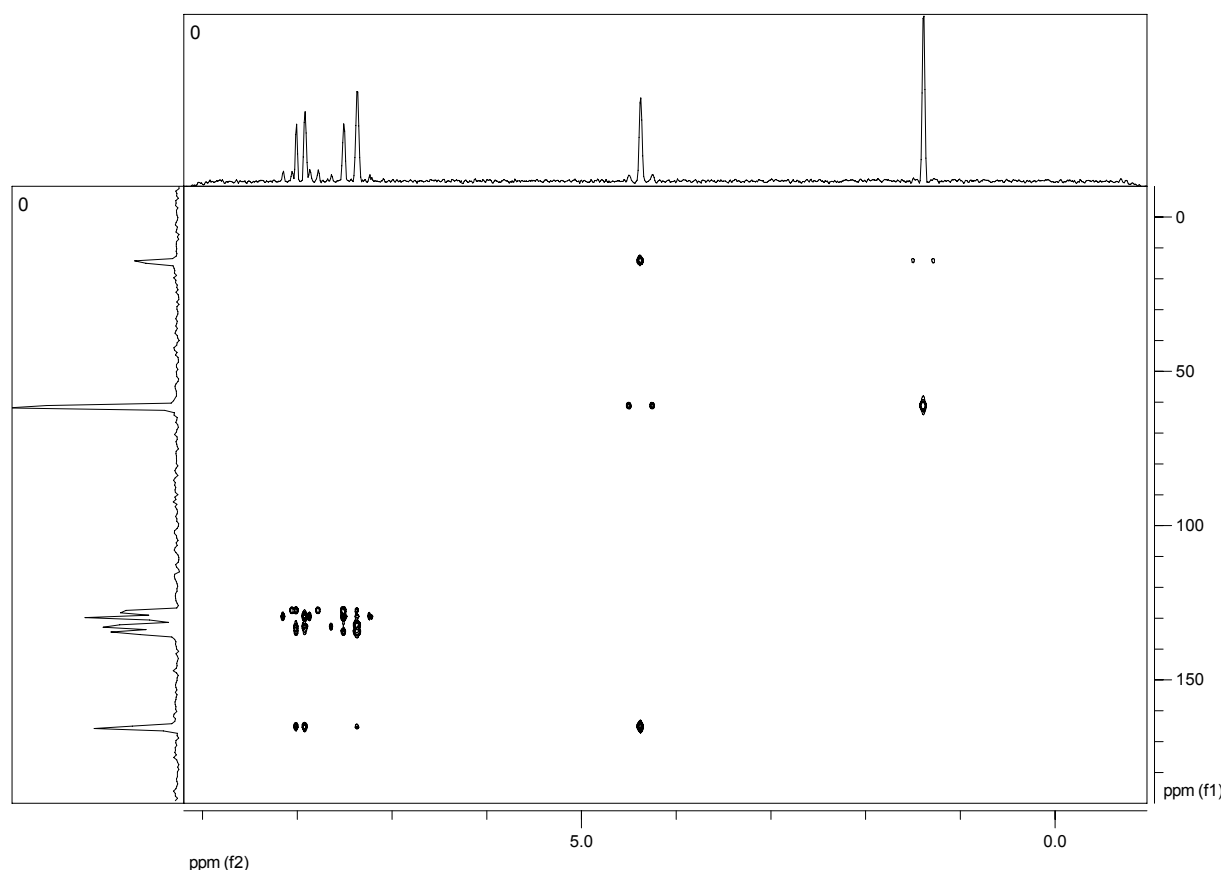
$^3\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}_{166}$ (CDCl_3 , 150.8 MHz, 25 °C):



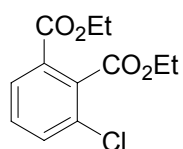
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}_{166}$ (DEPT, CDCl_3 , 150.8 MHz, 25 °C):



HMBC₁₆₆:



3-Chlorphthalsäurediethylester (**168d**)



Entsprechend **GM 9** wurden 3-Chlorbenzoesäureethylester (**166**) (0.185 g, 1.00 mmol), THF (1.0 mL), $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (1.00 mL, 1.25 mmol, 1.25 M in THF) und Cyanameisensäureethylester (0.06 mL, 1.5 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von Cyanameisensäureethylester wurde bei Raumtemperatur im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt, bis eine vollständige Umsetzung zum Diester **168d** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch (*n*Pentan/ Et_2O , 10:1) gereinigt. 3-Chlorphthalsäurediethylester (**168d**) wurde als farbloser Feststoff (202 mg, 0.79 mmol, 79%) isoliert.

R_f (*n*Pentan/Diethylether, 10:1): 0.18.

Schmelzpunkt: 47.2–48.9 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 599.8 MHz, 25 °C) δ/ppm: 7.93–7.89 (m, 1H), 7.57–7.54 (m, 1H), 7.41–7.35 (m, 1H), 4.44 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.33 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 150.8 MHz, 25 °C) δ/ppm: 166.4, 164.3, 135.2, 133.4, 131.7, 129.9, 129.5, 128.4, 61.9, 61.7, 14.0, 13.9.

MS (70 eV, EI) *m/z* (relative Intensität): 258 (1) [³⁷Cl-M⁺], 256 (2) [³⁵Cl-M⁺], 228 (2), 211 (26), 183 (100), 155 (5), 138 (4), 110 (4), 99 (6), 75 (6).

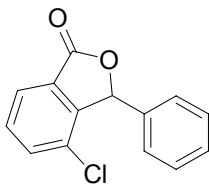
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3854 (w), 2985 (m), 1733 (s), 1715 (vs), 1653 (w), 1590 (w), 1569 (w), 1559 (w), 1540 (w), 1485 (w), 1457 (w), 1436 (w), 1388 (w), 1362 (m), 1267 (vs), 1205 (m), 1152 (m), 1100 (m), 1064 (m), 1014 (m), 905 (w), 865 (w), 751 (m), 723 (m).

HR-MS (EI) für C₁₂H₁₃ClO₄:

theoretisch: 256.0502

gefunden: 256.0512.

4-Chlor-3-phenyl-3*H*-isobenzofuran-1-on (**168e**)



Entsprechend **GM 9** wurden 3-Chlorbenzoesäureethylester (**166**) (0.185 g, 1.00 mmol), THF (2.0 mL), TMPMgCl · LiCl (1.00 mL, 1.25 mmol, 1.25 M in THF) und Benzaldehyd (0.17 mL, 1.50 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von Benzaldehyd wurde 10 min bei Raumtemperatur im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt, bis eine vollständige Umsetzung zum Lacton **168e** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch (*n*Pentan/Et₂O, 10:1) gereinigt. 4-Chlor-3-phenyl-3*H*-isobenzofuran-1-on (**168e**) wurde als farbloser Feststoff (0.188 g, 0.77 mmol, 77%) isoliert.

Schmelzpunkt: 100.4–102.0 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 599.8 MHz, 25 °C) δ/ppm: 7.92–7.90 (m, 1H), 7.62–7.61 (m, 1H), 7.57–7.54 (m, 1H), 7.41–7.36 (m, 3H), 7.24–7.22 (m, 2H), 6.40 (s, 1H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 150.8 MHz, 25 °C) δ/ppm: 169.1, 146.3, 134.8, 134.1, 131.2, 129.8, 129.6, 128.8, 128.5, 128.2, 124.1, 82.5.

MS (70 eV, EI) *m/z* (relative Intensität): 246 (25) [³⁷Cl-M⁺], 244 (81) [³⁵Cl-M⁺], 181 (15), 165 (67), 152 (16), 139 (26), 111 (12), 105 (100), 75 (23).

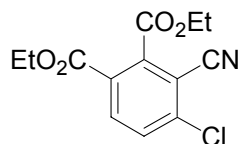
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3902 (w), 3870 (w), 3854 (w), 3822 (w), 3745 (w), 3735 (w), 3712 (w), 3690 (w), 3676 (w), 3067 (w), 2948 (w), 1760 (vs), 1700 (w), 1684 (w), 1653 (w), 1609 (w), 1590 (w), 1559 (w), 1540 (w), 1506 (w), 1465 (m), 1456 (m), 1338 (m), 1294 (m), 1256 (m), 1192 (m), 1172 (m), 1146 (m), 1072 (s), 1050 (m), 968 (m), 924 (w), 888 (w), 852 (m), 812 (w), 771 (m), 752 (s), 739 (m), 699 (m), 618 (m).

HR-MS (EI) für C₁₄H₉ClO₂:

theoretisch: 244.0291

gefunden: 244.0266.

4-Chlor-3-cyanophthalsäurediethylester (**169a**)



Entsprechend **GM 10** wurden 3-Chlor-2-cyanobenzoensäureethylester (**168c**) (0.210 g, 1.00 mmol), THF (2.0 mL), TMPMgCl · LiCl (1.00 mL, 1.20 mmol, 1.20 M in THF) und Cyanameisensäureethylester (0.10 mL, 1.01 mmol, in 2 mL THF) umgesetzt. Nach Zugabe von Cyanameisensäureethylester wurde bei Raumtemperatur im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt, bis eine vollständige Umsetzung zum Diester (**169a**) durch GC-Analyse festgestellt wurde. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch (*n*Pentan/Et₂O, 10:1) gereinigt. 4-

Chlor-3-cyanophthalsäurediethylester (**169a**) wurde als farbloser Feststoff (0.250 g, 0.89 mmol, 89%) isoliert.

R_f (*n*Pentan/Diethylether, 10:1): 0.13.

Schmelzpunkt: 48.0–49.6 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 599.8 MHz, 25 °C) δ /ppm: 8.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.51 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.38 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 150.8 MHz, 25 °C) δ /ppm: 165.0, 163.3, 141.4, 140.9, 134.7, 130.7, 127.8, 113.1, 112.6, 63.1, 62.5, 14.0, 13.9.

MS (70 eV, EI) *m/z* (relative Intensität): 283 (<1) [³⁷Cl-M⁺], 281 (2) [³⁵Cl-M⁺], 253 (11), 236 (16), 210 (35), 208 (100), 136 (18), 100 (5).

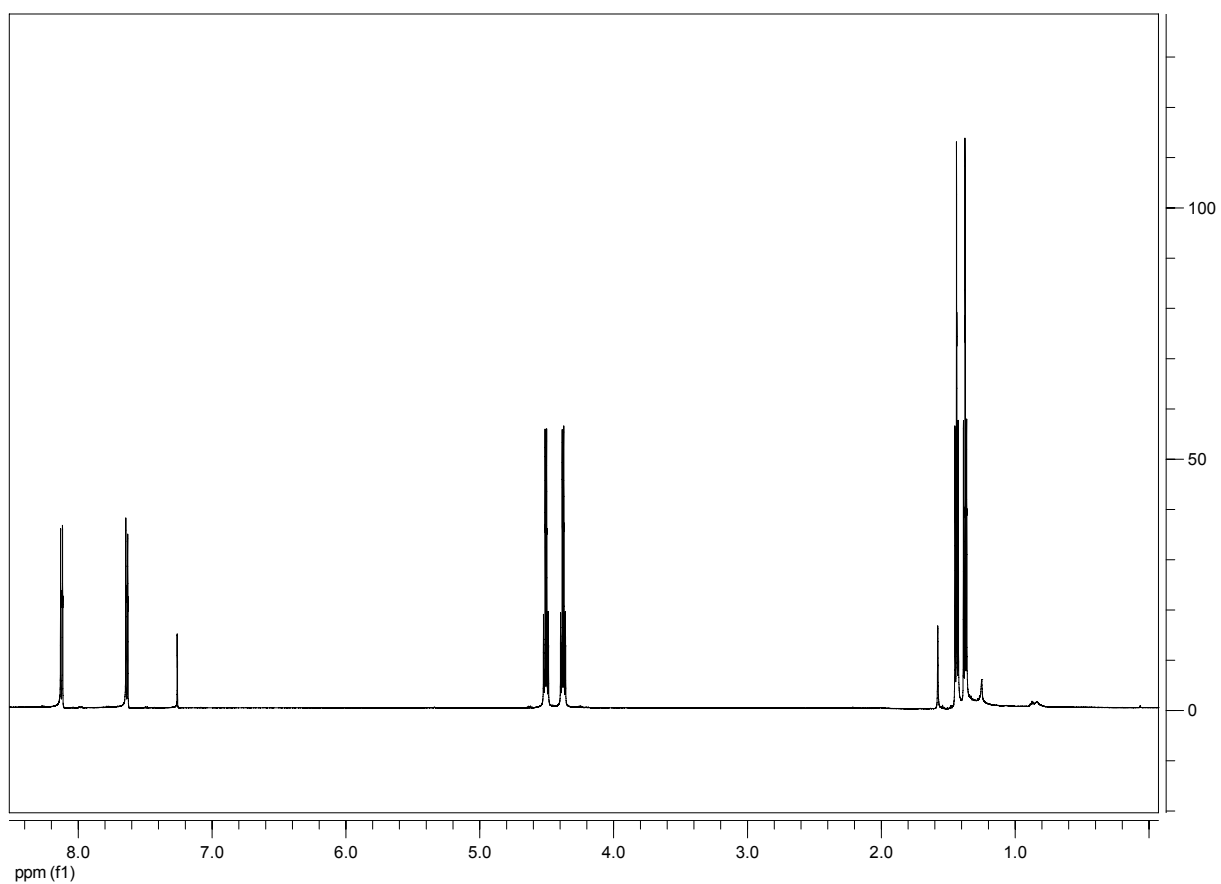
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2982 (m), 2240 (w), 1722 (vs), 1574 (m), 1480 (w), 1449 (w), 1412 (w), 1389 (w), 1370 (w), 1266 (s), 1206 (w), 1179 (m), 1145 (m), 1103 (m), 1011 (m), 946 (w), 890 (w), 859 (w), 844 (w), 783 (m), 731 (w), 715 (w).

HR-MS (EI) für C₁₃H₁₂ClNO₄:

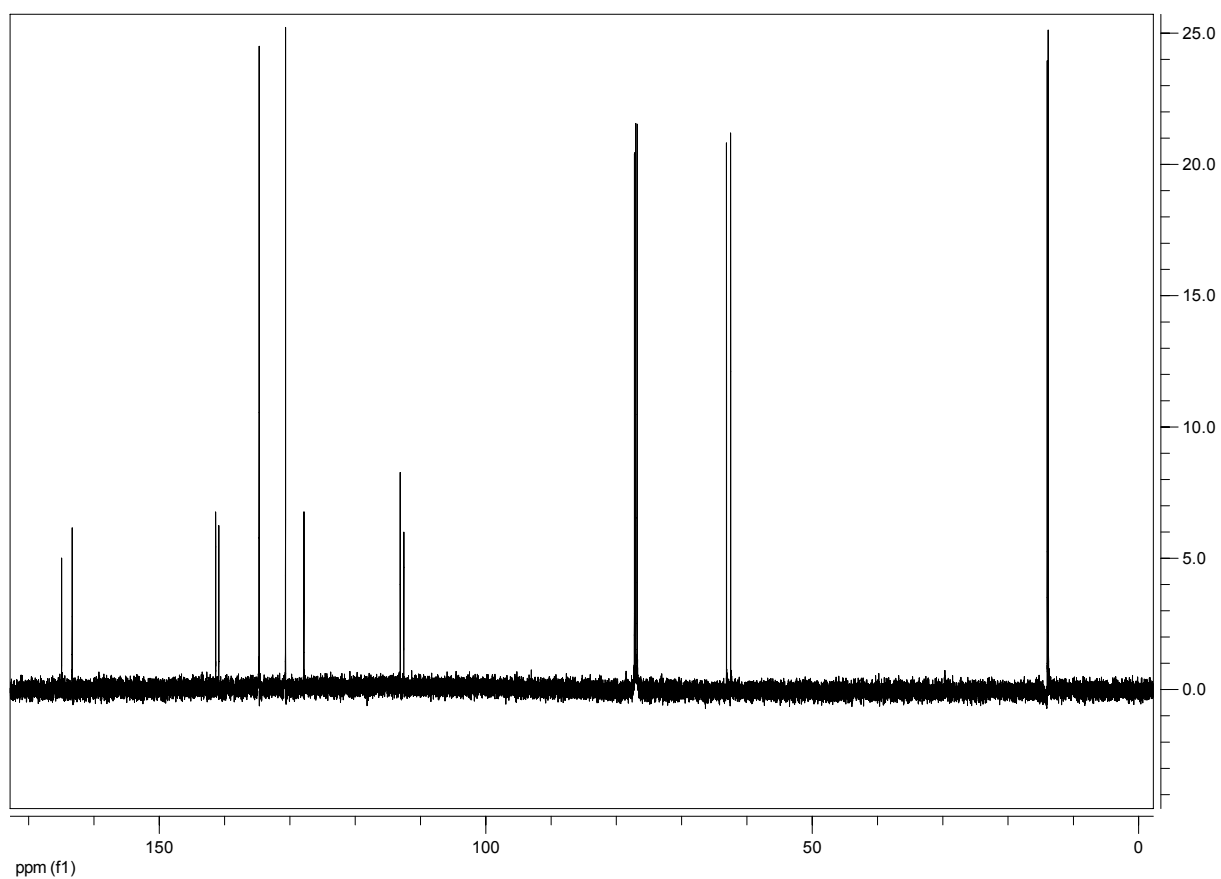
theoretisch: 281.0455

gefunden: 281.0451.

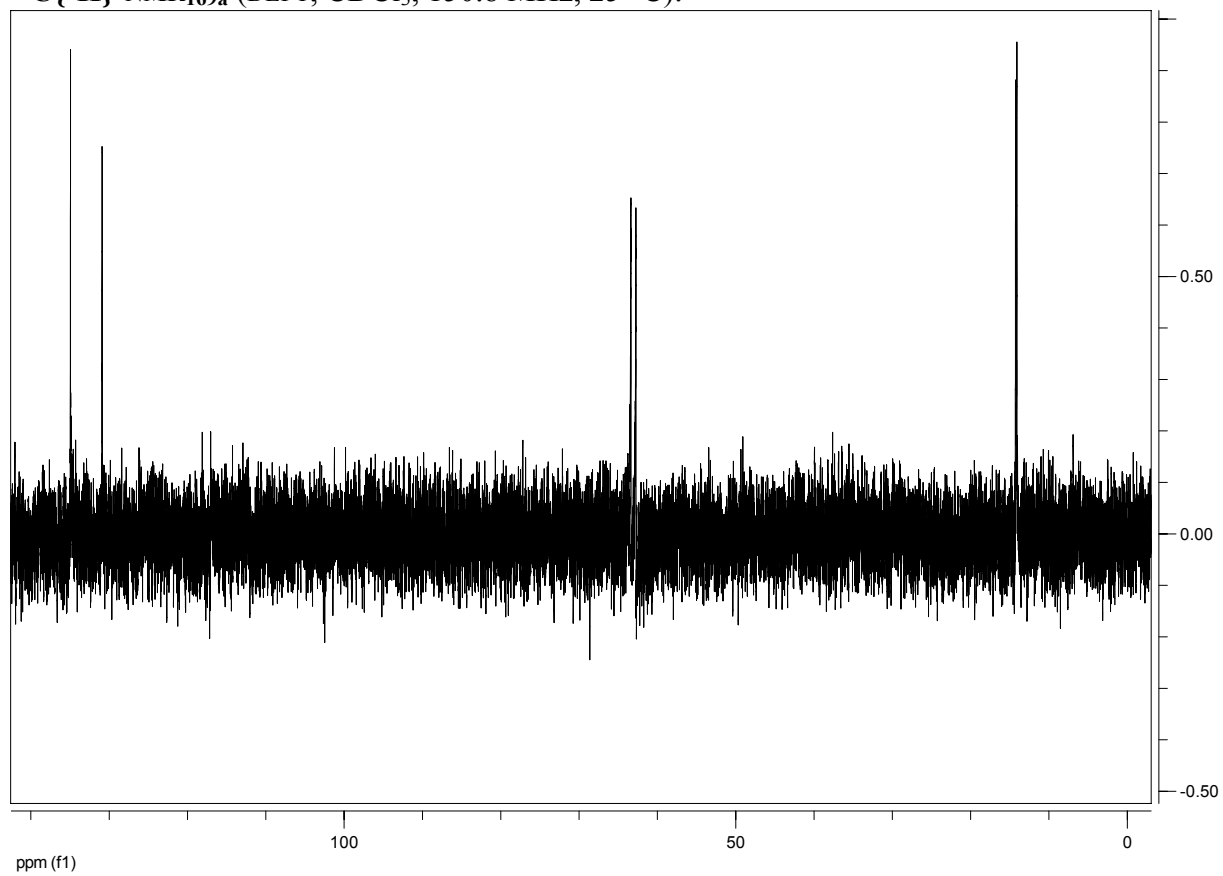
$^1\text{H-NMR}_{169a}$ (CDCl_3 , 599.8 MHz, 25 °C):



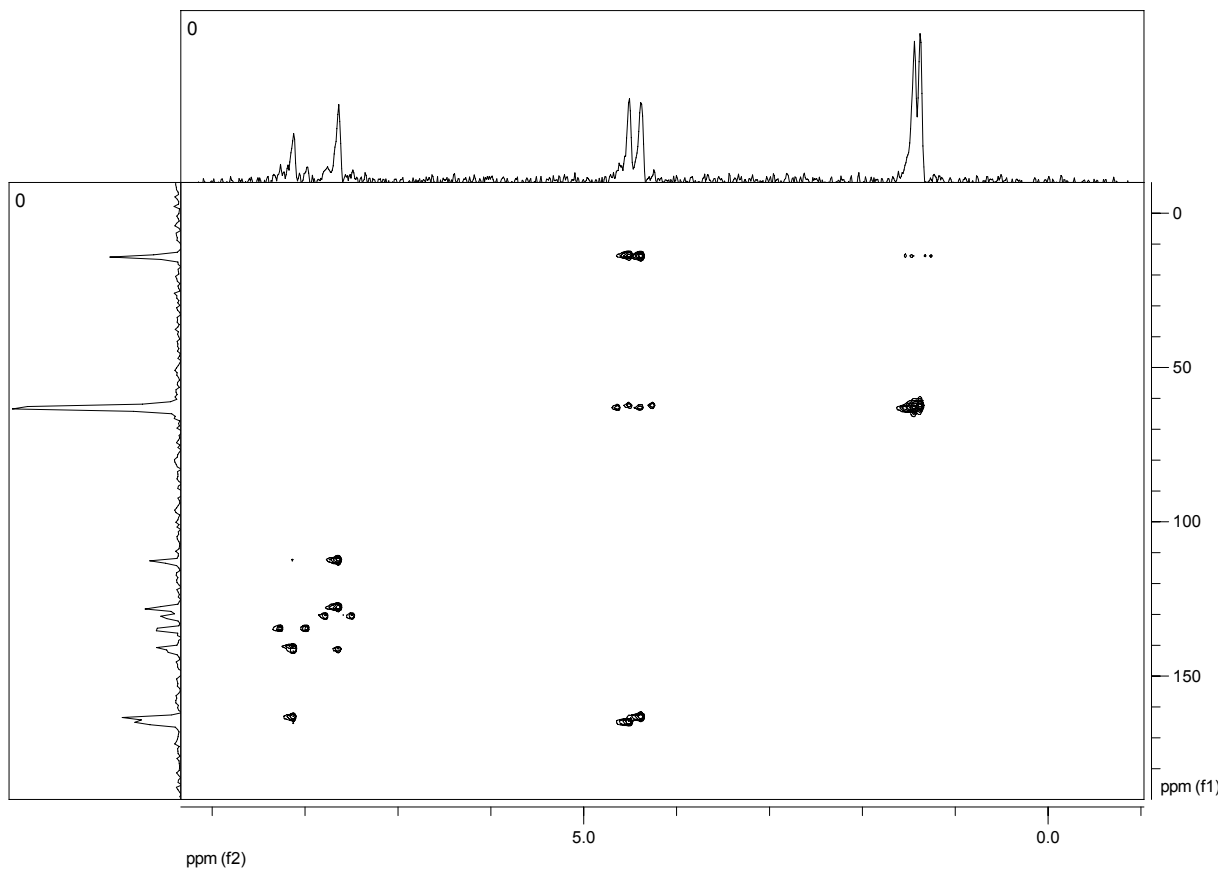
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ - NMR_{169a} (CDCl_3 , 150.8 MHz, 25 °C):



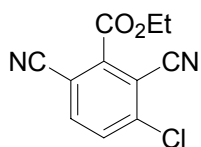
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR_{169a} (DEPT, CDCl_3 , 150.8 MHz, 25 °C):



HMBC_{169a}:



3-Chlor-2,6-dicyanobenzoessäureethylester (**169b**)



Entsprechend **GM 10** wurden 3-Chlor-2-cyanobenzoessäureethylester (**168c**) (0.210 g, 1.00 mmol), THF (2.0 mL), $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (1.00 mL, 1.20 mmol, 1.20 M in THF) und *para*-Toluolsulfonylcyanid (0.181 g, 1.00 mmol, gelöst in 2 mL THF) umgesetzt. Nach Zugabe von *para*-Toluolsulfonylcyanid wurde bei Raumtemperatur im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt, bis eine vollständige Umsetzung zum Dinitril **169b** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch (*n*Pentan/ Et_2O , 10:1) gereinigt. 3-Chlor-2,6-dicyanobenzoessäureethylester (**169b**) wurde als farbloser Feststoff (0.167 g, 0.71 mmol, 71%) isoliert.

R_f (*n*Pentan/Diethylether, 10:1): 0.33.

Schmelzpunkt: 137.6–138.7 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 599.8 MHz, 25 °C) δ/ppm : 7.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.59 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.50 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 150.8 MHz, 25 °C) δ/ppm : 143.2, 139.4, 137.5, 136.6, 133.0, 129.4, 114.9, 112.5, 112.2, 64.2, 13.8.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 236 (12) [$^{37}\text{Cl-M}^+$], 234 (29) [$^{35}\text{Cl-M}^+$], 206 (31), 189 (100), 162 (98), 125 (28), 100 (12), 75 (14).

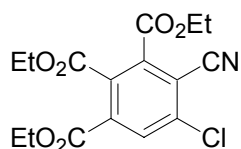
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3902 (w), 3870 (w), 3854 (w), 3745 (w), 3712 (w), 3676 (w), 3650 (w), 3083 (w), 2985 (m), 1715 (vs), 1653 (w), 1636 (w), 1570 (w), 1559 (w), 1540 (w), 1485 (w), 1457 (w), 1436 (w), 1388 (w), 1362 (m), 1267 (vs), 1205 (m), 1152 (m), 1100 (m), 1065 (m), 1014 (m), 904 (w), 864 (w), 751 (m), 724 (m).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2$:

theoretisch: 234.0196

gefunden: 234.0200.

5-Chlor-4-cyanobenzol-1,2,3-tricarbonsäuretriethylester (**170**)



In einem trockenen, mit Argon gefluteten 25-mL-*Schlenk*-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden 4-Chlor-3-cyanophthalsäurediethylester (**169a**) (0.282 g, 1.00 mmol) und THF (2 mL) vorgelegt und die Lösung auf $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Dann wurde $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (1.00 mL, 1.26 mmol, 1.26 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, bis eine vollständige Magnesierung durch GC-Analyse eines mit Iod in THF abgefangenen Reaktionsaliquotes detektiert wurde (ca. 30 min). Danach wurde bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ Cyanameisensäureethylester (0.149 g, 1.5 mmol) zugegeben. Man ließ bei Raumtemperatur rühren, bis eine vollständige Umsetzung zum 5-Chlor-4-cyanobenzol-1,2,3-tricarbonsäuretriethylester (**170**) durch GC-Analyse festgestellt wurde (ca. 15 min). Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung versetzt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch (*n*Pentan/ Et_2O , 10:1) gereinigt. 5-Chlor-4-cyanobenzol-1,2,3-tricarbonsäuretriethylester (**170**) wurde als farbloses Öl (265 mg, 0.75 mmol, 75%) isoliert.

R_f (*n*Pentan/Diethylether, 10:1): 0.18.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 599.8 MHz, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ/ppm : 8.13 (s, 1H), 4.53–4.35 (m, 6H), 1.46–1.34 (m, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 150.8 MHz, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ/ppm : 165.0, 163.1, 163.0, 139.5, 136.7, 134.4, 133.8, 132.8, 115.7, 113.0, 63.6, 63.0, 62.7, 14.0, 13.8, 13.7.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 355 (2) [$^{37}\text{Cl-M}^+$], 353 (4) [$^{35}\text{Cl-M}^+$], 308 (46), 280 (49), 252 (48), 234 (100), 208 (8), 162 (17).

IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3085 (w), 2985 (w), 2940 (w), 2908 (w), 1726 (vs), 1583 (w), 1555 (w), 1467 (w), 1445 (w), 1387 (w), 1368 (w), 1301 (m), 1273 (s), 1228 (s), 1176 (m),

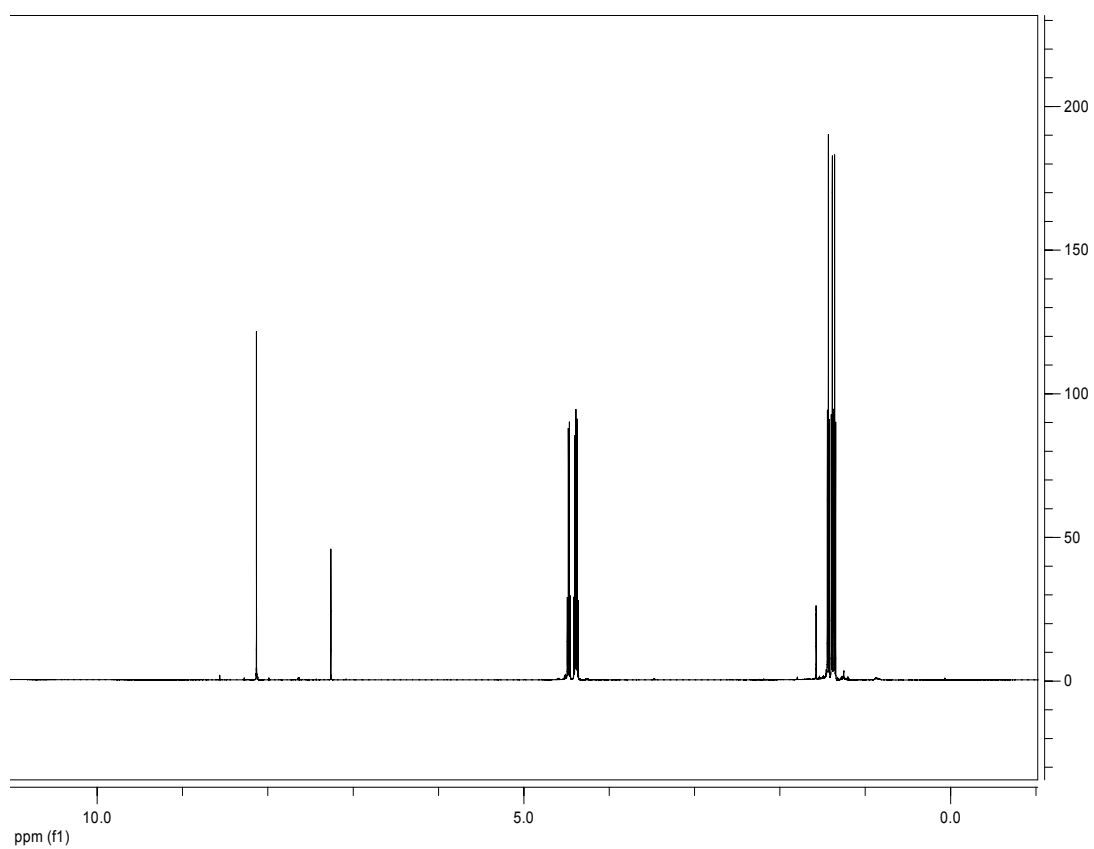
1154 (m), 1128 (m), 1096 (w), 1017 (s), 906 (w), 857 (w), 804 (w), 776 (w), 736 (w), 716 (w), 663 (w).

HR-MS (EI) für $C_{16}H_{16}ClNO_6$:

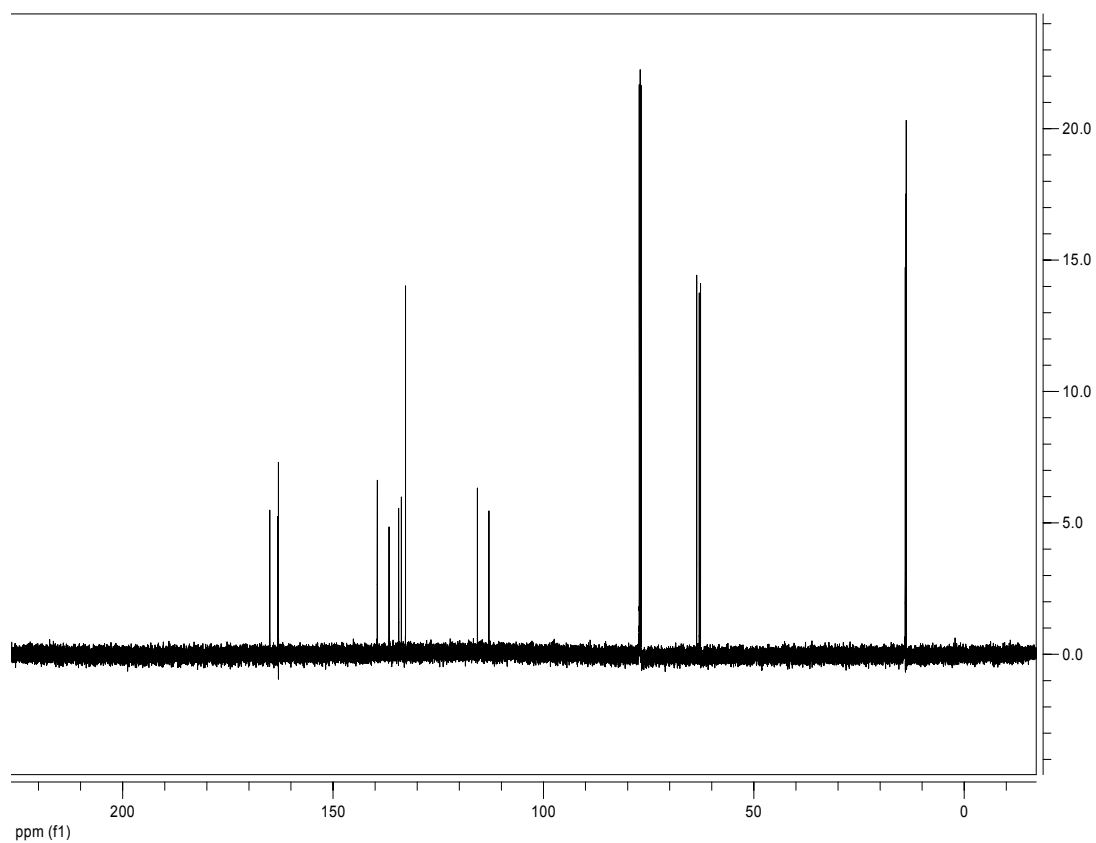
theoretisch: 353.0666

gefunden: 353.0680.

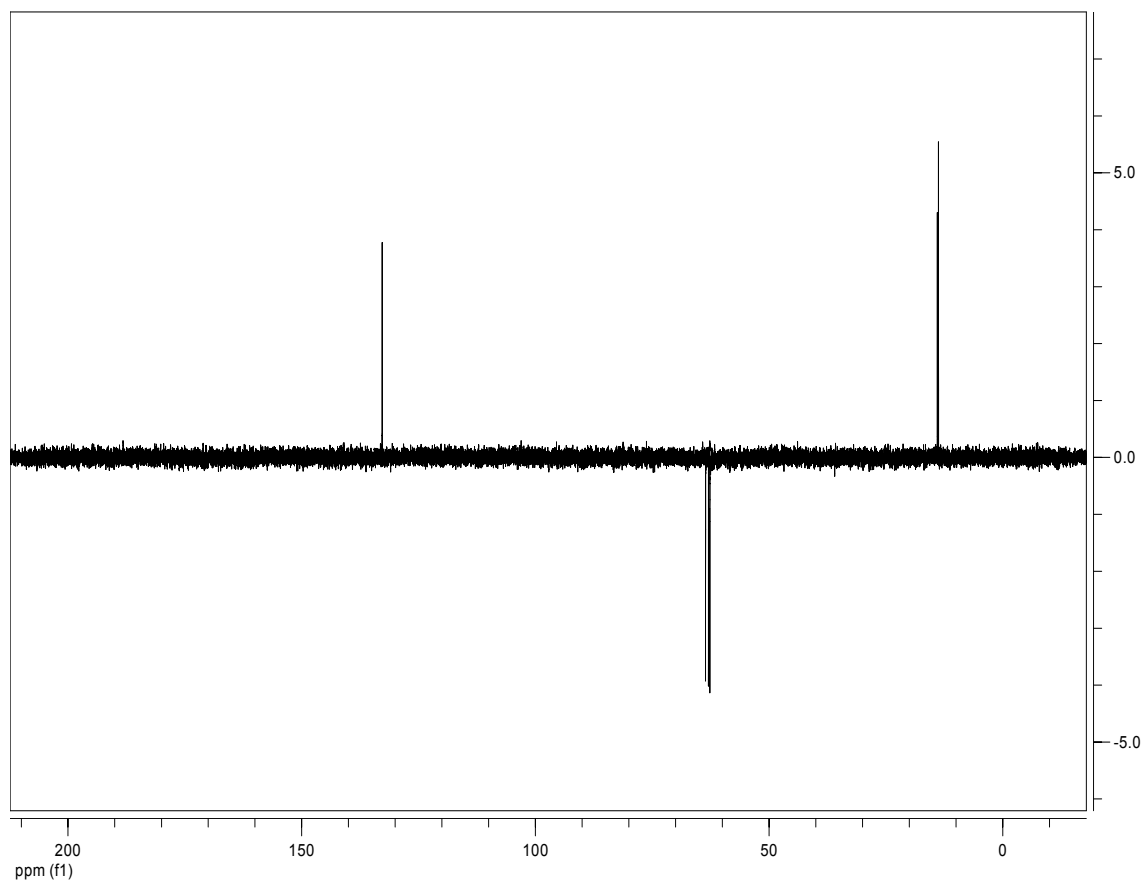
1H -NMR₁₇₀ ($CDCl_3$, 599.8 MHz, 25 °C):



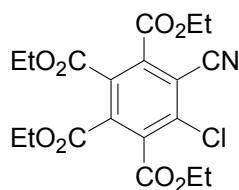
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR₁₇₀ (CDCl_3 , 150.8 MHz, 25 °C):



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR₁₇₀ (DEPT, CDCl_3 , 150.8 MHz, 25 °C):



5-Chlor-6-cyanobenzol-1,2,3,4-tetracarbonsäuretetraethylester (**171a**)



Entsprechend **GM 11** wurden 5-Chlor-4-cyanobenzol-1,2,3-tricarbonsäuretriethylester (**170**) (0.708 g, 2.00 mmol), THF (12.0 mL), TMPMgCl · LiCl (1.90 mL, 2.40 mmol, 1.26 M in THF) und Cyanameisensäureethylester (0.198 g, 2.00 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von Cyanameisensäureethylester wurde bei Raumtemperatur im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt, bis eine vollständige Umsetzung zum Tetraester **171a** durch GC-Analyse festgestellt wurde (ca. 15 min). Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch (*n*Pentan/Et₂O, 2:1) gereinigt. 5-Chlor-6-cyanobenzol-1,2,3,4-tetracarbonsäuretetraethylester (**171a**) (0.698 g, 1.64 mmol, 82%) wurde als gelbes Öl isoliert.

R_f (*n*Pentan/Diethylether, 2:1): 0.14.

¹H-NMR (CDCl₃, 599.8 MHz, 25 °C) δ/ppm: 4.51–4.30 (m, 8H), 1.45–1.32 (m, 12H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 150.8 MHz, 25 °C) δ/ppm: 163.9, 163.5, 163.2, 162.9, 138.1, 137.2, 136.1, 135.1, 132.0, 115.4, 112.5, 63.7, 63.2, 63.1, 63.0, 13.9, 13.7.

MS (70 eV, EI) *m/z* (relative Intensität): 427 (<1) [³⁷Cl-M⁺], 425 (1) [³⁵Cl-M⁺], 380 (34), 352 (22), 324 (11), 306 (26), 278 (100).

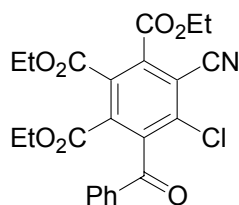
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2986 (w), 2941 (w), 1732 (vs), 1555 (w), 1467 (w), 1446 (w), 1423 (w), 1388 (w), 1368 (w), 1323 (m), 1296 (m), 1218 (vs), 1190 (vs), 1130 (s), 1095 (s), 1013 (vs), 857 (m), 835 (m), 799 (m), 657 (w).

HR-MS (EI) für C₁₉H₂₀ClNO₈:

theoretisch: 425.0877

gefunden: 425.0868.

4-Benzoyl-5-chlor-6-cyanobenzol-1,2,3-tricarbonsäuretriethylester (**171b**)



Entsprechend **GM 11** wurden 5-Chlor-4-cyanobenzol-1,2,3-tricarbonsäuretriethylester (**170**) (0.354 g, 1.00 mmol), THF (6.0 mL), $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (1.00 mL, 1.26 mmol, 1.26 M in THF), $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ (1.00 mmol, 1.0 mL, 1.00 M in THF) und Benzoylchlorid (0.141 g, 1.00 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von Benzoylchlorid wurde 1.5 h bei Raumtemperatur im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt, bis eine vollständige Umsetzung zum Keton **171b** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch (*n*Pentan/ Et_2O , 2:1) gereinigt. 4-Benzoyl-5-chlor-6-cyanobenzol-1,2,3-tricarbonsäuretriethylester (**171b**) (0.338 g, 0.738 mmol, 74%) wurde als gelber Feststoff isoliert.

R_f (*n*Pentan/Diethylether, 2:1): 0.23.

Schmelzpunkt: 122.2–123.4 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 599.8 MHz, 25 °C) δ/ppm : 7.78–7.76 (m, 2H), 7.69–7.63 (m, 1H), 7.54–7.49 (m, 2H), 4.51 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.36 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.09 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 150.8 MHz, 25 °C) δ/ppm : 190.8, 164.2, 163.2, 163.0, 141.9, 137.7, 136.7, 135.3, 135.1, 134.6, 132.8, 129.4, 129.1, 115.6, 112.5, 63.8, 63.2, 63.0, 13.8, 13.7, 13.1.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 459 (6) [$^{37}\text{Cl-M}^+$], 457 (21) [$^{35}\text{Cl-M}^+$], 428 (28), 420 (18), 412 (28), 384 (37), 338 (60), 278 (20), 105 (100), 77 (21).

IR (in Substanz) $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 2981 (w), 2934 (w), 1731 (s), 1718 (s), 1679 (s), 1600 (w), 1585 (w), 1551 (w), 1466 (m), 1454 (w), 1418 (m), 1406 (m), 1382 (m), 1365 (w), 1312 (m), 1291 (s), 1251 (s), 1224 (vs), 1190 (s), 1164 (s), 1138 (m), 1096 (s), 1036 (s), 1022 (s),

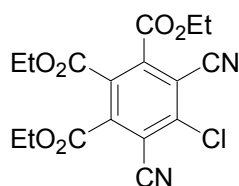
1011 (s), 963 (m), 916 (m), 882 (m), 857 (m), 829 (m), 797 (s), 786 (s), 771 (m), 727 (m), 708 (s), 693 (m), 673 (w), 660 (s), 625 (w), 610 (m).

HR-MS (EI) für C₂₃H₂₀ClNO₇:

theoretisch: 457.0928

gefunden: 457.0924.

5-Chlor-4,6-dicyanobenzol-1,2,3-tricarbonsäuretriethylester (**171c**)



Entsprechend **GM 11** wurden 5-Chlor-4-cyanobenzol-1,2,3-tricarbonsäuretriethylester (**170**) (0.177 g, 0.50 mmol), THF (2.0 mL), TMPMgCl · LiCl (0.55 mL, 0.61 mmol, 1.11 M in THF) und Tosylcyanid (0.143 g, 0.75 mmol in 1 mL THF) umgesetzt. Nach Zugabe von Tosylcyanid wurde 0.5 h bei -50 °C und anschließend 1.0 h bei Raumtemperatur im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt, bis eine vollständige Umsetzung zum Dinitril **171c** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch (*n*Pentan/Et₂O, 10:1) gereinigt. 5-Chlor-4,6-dicyanobenzol-1,2,3-tricarbonsäuretriethylester (**171c**) (0.153 g, 0.40 mmol, 80%) wurde als gelber Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 75.0–76.3 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 599.8 MHz, 25 °C) δ/ppm: 4.49 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 4.35 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 150.8 MHz, 25 °C) δ/ppm: 162.5, 162.4, 143.3, 141.1, 130.8, 115.4, 111.6, 64.1, 63.5, 13.7, 13.6.

MS (70 eV, EI) *m/z* (relative Intensität): 380 (2) [³⁷Cl-M⁺], 378 (6) [³⁵Cl-M⁺], 335 (15), 333 (45), 307 (18), 306 (11), 305 (53), 279 (25), 278 (12), 277 (83), 261 (32), 260 (22), 259 (100), 234 (12), 232 (11), 187 (19).

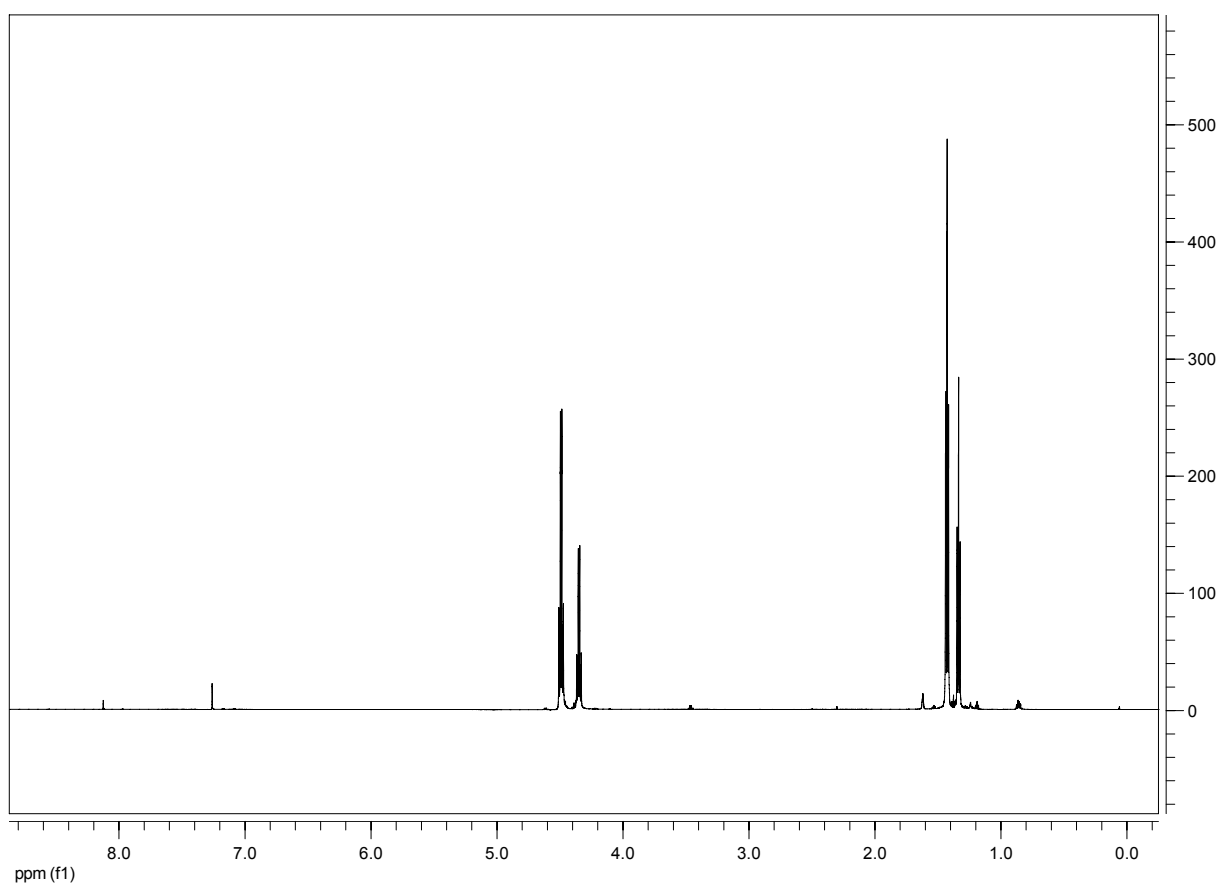
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2987 (w), 1736 (vs), 1552 (w), 1465 (w), 1412 (w), 1367 (w), 1309 (m), 1235 (m), 1203 (s), 1097 (w), 1017 (m), 854 (w).

HR-MS (EI) für C₁₇H₁₅ClN₂O₆:

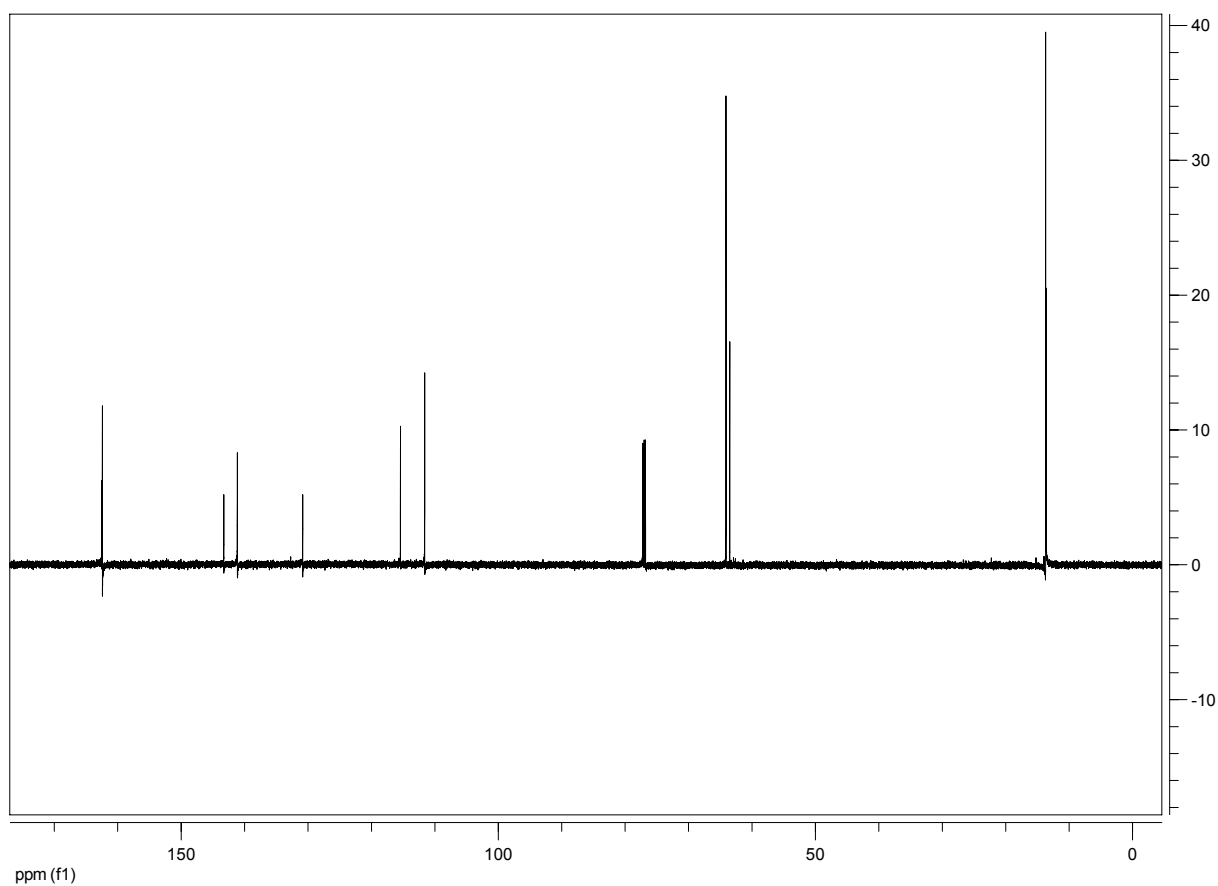
theoretisch: 378.0619

gefunden: 378.0600.

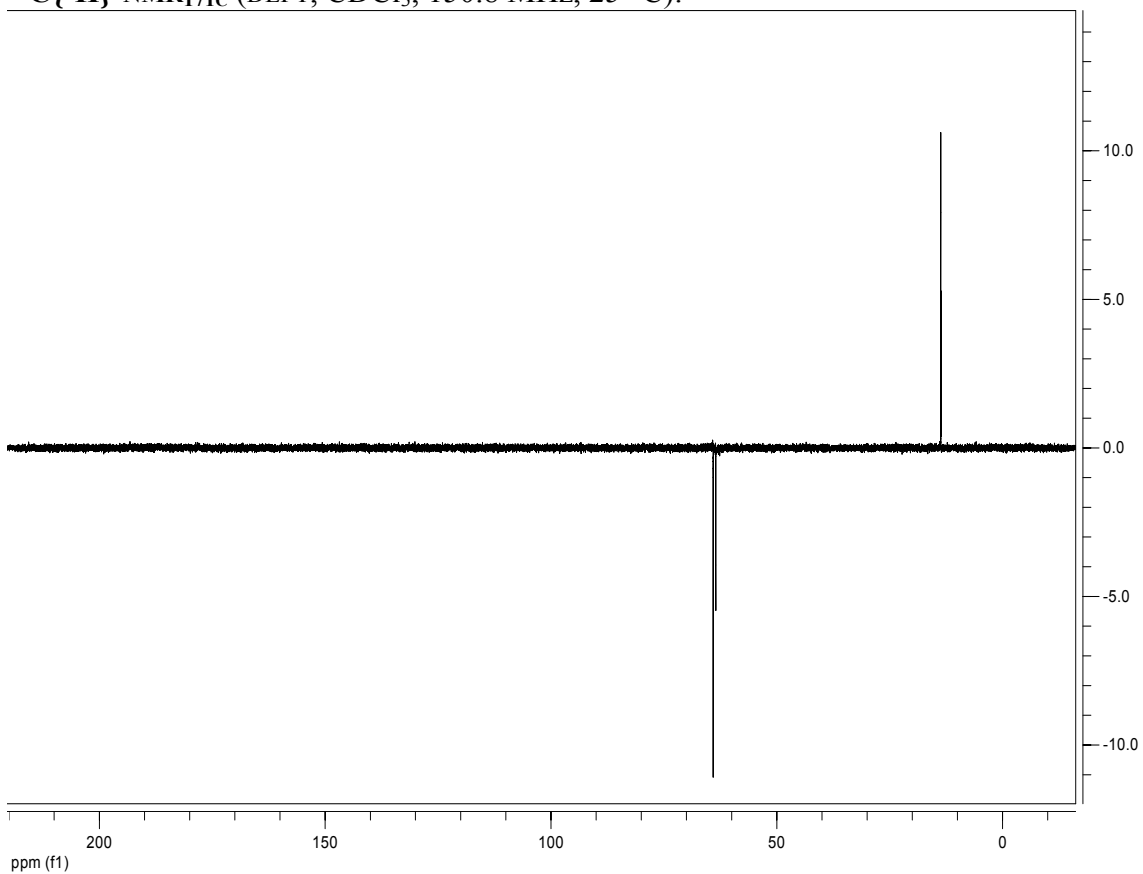
¹H-NMR_{171c} (CDCl₃, 599.8 MHz, 25 °C):



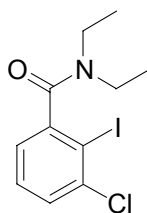
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR_{171c} (CDCl_3 , 150.8 MHz, 25 °C):



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR_{171c} (DEPT, CDCl_3 , 150.8 MHz, 25 °C):



3-Chlor-*N,N*-diethyl-2-iodbenzamid (**174a**)



Entsprechend **GM 13** wurden 3-Chlor-*N,N*-diethylbenzamid (**172**) (0.212 g, 1.00 mmol), THF (2.00 mL), $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (1.00 mL, 1.25 mmol, 1.25 M in THF) und Iod (0.507 g, 2.00 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von Iod wurde bei Raumtemperatur im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt, bis eine vollständige Umsetzung zum Iodid **174a** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch (*n*Pentan/ Et_2O , 10:1) gereinigt. 3-Chlor-*N,N*-diethyl-2-iodbenzamid (**174a**) (0.295 g, 0.87 mmol, 87%) wurde als gelbes Öl isoliert.

R_f (*n*Pentan/Diethylether, 10:1): 0.18.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 599.8 MHz, 25 °C) δ/ppm : 7.39–7.38 (m, 1H), 7.30–7.27 (m, 1H), 7.02–7.01 (m, 1H), 3.83–3.77 (m, 1H), 3.29–3.23 (m, 1H), 3.15–3.09 (m, 1H), 3.08–3.02 (m, 1H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 150.8 MHz, 25 °C) δ/ppm : 169.3, 145.7, 139.3, 129.5, 128.7, 124.4, 97.2, 42.6, 38.8, 13.7, 12.2.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 339 (11) [$^{37}\text{Cl-M}^+$], 337 (31) [$^{35}\text{Cl-M}^+$], 265 (100), 237 (11), 210 (31), 110 (7), 75 (7).

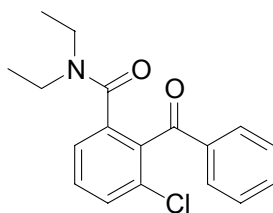
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 2973 (w), 2933 (w), 1776 (w), 1627 (vs), 1576 (m), 1550 (w), 1479 (w), 1424 (s), 1380 (m), 1363 (m), 1312 (m), 1286 (s), 1250 (m), 1220 (m), 1096 (s), 1030 (m), 944 (w), 874 (m), 825 (m), 784 (w), 764 (m), 724 (w).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClNO}$:

theoretisch: 336.9730

gefunden: 336.9730.

2-Benzoyl-3-chlor-*N,N*-diethylbenzamid (**174b**)



Entsprechend **GM 13** wurden 3-Chlor-*N,N*-diethylbenzamid (**172**) (0.212 g, 1.00 mmol), THF (2.00 mL), $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (1.00 mL, 1.25 mmol, 1.25 M in THF), $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ (1.20 mL, 1.20 mmol, 1.00 M in THF) und Benzoylchlorid (0.23 mL, 1.50 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von Benzoylchlorid wurde bei Raumtemperatur im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt, bis eine vollständige Umsetzung zum Keton **174b** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch (*n*Pentan/ Et_2O , 1:1) gereinigt. 2-Benzoyl-3-chlor-*N,N*-diethylbenzamid (**174b**) (0.250 g, 0.79 mmol, 79%) wurde als hellgelbes Öl isoliert.

R_f (*n*Pentan/Diethylether, 1:1): 0.15.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 599.8 MHz, 25 °C) δ/ppm : 7.81–7.80 (m, 2H), 7.58–7.55 (m, 1H), 7.47–7.42 (m, 4H), 7.30–7.28 (m, 1H), 3.36 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.97 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 150.8 MHz, 25 °C) δ/ppm : 195.0, 168.3, 138.2, 137.1, 136.8, 134.0, 133.7, 131.7, 130.3, 129.3, 128.7, 124.7, 43.6, 39.2, 14.0, 12.4.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 317 (1) [$^{37}\text{Cl-M}^+$], 315 (1) [$^{35}\text{Cl-M}^+$], 243 (97), 209 (6), 181 (20), 152 (26), 138 (4), 105 (14), 77 (16), 72 (100).

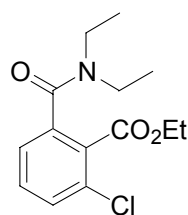
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3789 (w), 2975 (w), 2935 (w), 1712 (w), 1671 (m), 1629 (vs), 1597 (m), 1428 (m), 1382 (w), 1313 (w), 1269 (vs), 1212 (w), 1178 (w), 1098 (w), 929 (m), 770 (w), 731 (w), 698 (m).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$:

theoretisch: 315.1026

gefunden: 315.1021.

3-Chlor-*N,N*-diethylphthalsäureethylester (**174c**)



Entsprechend **GM 13** wurden 3-Chlor-*N,N*-diethylbenzamid (**172**) (0.212 g, 1.00 mmol), THF (2.00 mL), $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (1.00 mL, 1.25 mmol, 1.25 M in THF) und Cyanameisensäureethylester (0.06 mL, 1.50 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von Cyanameisensäureethylester wurde bei Raumtemperatur im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt, bis eine vollständige Umsetzung zum Ester **174c** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch (*n*Pentan/ Et_2O , 1:1) gereinigt. 3-Chlor-*N,N*-diethylphthalamidsäureethylester (**174c**) (0.259 g, 0.91 mmol, 91%) wurde als gelbes Öl isoliert.

R_f (*n*Pentan/Diethylether, 1:1): 0.66.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 599.8 MHz, 25 °C) δ /ppm: 7.44–7.42 (m, 1H), 7.38–7.35 (m, 1H), 7.20–7.18 (m, 1H), 4.36 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.52 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.10 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 150.8 MHz, 25 °C) δ /ppm: 168.4, 165.6, 138.4, 132.4, 131.0, 130.6, 130.3, 124.3, 62.0, 43.3, 39.0, 14.0, 13.7, 12.5.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 283 (14) [$^{35}\text{Cl-M}^+$], 238 (22), 211 (18), 183 (100), 72 (25).

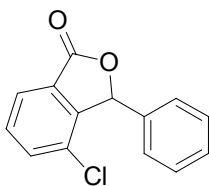
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3789 (w), 2978 (m), 2936 (w), 1728 (m), 1630 (vs), 1426 (m), 1382 (w), 1364 (w), 1259 (s), 1213 (w), 1181 (w), 1126 (m), 1091 (m), 1060 (m), 1014 (w), 794 (w), 741 (w).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$:

theoretisch: 283.0975

gefunden: 283.0948.

4-Chlor-3-phenyl-3*H*-isobenzofuran-1-on (**168e**)



Entsprechend **GM 13** wurden 3-Chlor-*N,N*-diethylbenzamid (**172**) (0.212 g, 1.00 mmol), THF (2.00 mL), TMPMgCl · LiCl (1.00 mL, 1.25 mmol, 1.25 M in THF) und Benzaldehyd (0.17 mL, 1.50 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von Benzaldehyd wurde bei Raumtemperatur im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt, bis eine vollständige Umsetzung zum Lacton **168e** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation (DCM/Et₂O) gereinigt. 4-Chlor-3-phenyl-3*H*-isobenzofuran-1-on (**168e**) (0.203 g, 0.83 mmol, 83%) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmelzpunkt: 100.4–102.0 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 599.8 MHz, 25 °C) δ/ppm: 7.92–7.90 (m, 1H), 7.62–7.61 (m, 1H), 7.57–7.54 (m, 1H), 7.41–7.36 (m, 3H), 7.24–7.22 (m, 2H), 6.40 (s, 1H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 150.8 MHz, 25 °C) δ/ppm: 169.1, 146.3, 134.8, 134.1, 131.2, 129.8, 129.6, 128.8, 128.5, 128.2, 124.1, 82.5.

MS (70 eV, EI) *m/z* (relative Intensität): 246 (34) [³⁷Cl-M⁺], 244 (84) [³⁵Cl-M⁺], 181 (17), 165 (96), 152 (15), 139 (26), 111 (12), 105 (100), 75 (20).

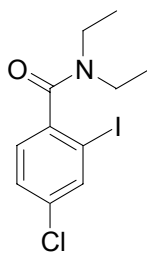
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3902 (w), 3870 (w), 3854 (w), 3822 (w), 3745 (w), 3735 (w), 3712 (w), 3690 (w), 3676 (w), 3067 (w), 2948 (w), 1760 (vs), 1700 (w), 1684 (w), 1653 (w), 1609 (w), 1590 (w), 1559 (w), 1540 (w), 1506 (w), 1465 (m), 1456 (m), 1338 (m), 1294 (m), 1256 (m), 1192 (m), 1172 (m), 1146 (m), 1072 (s), 1050 (m), 968 (m), 924 (w), 888 (w), 852 (m), 812 (w), 771 (m), 752 (s), 739 (m), 699 (m), 618 (m).

HR-MS (EI) für C₁₄H₉ClO₂:

theoretisch: 244.0291

gefunden: 244.0277.

4-Chlor-*N,N*-diethyl-2-iodbenzamid (**177**)



In einem trockenen, mit Argon gefluteten 25-mL-*Schlenk*-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden 4-Chlor-*N,N*-diethylbenzamid (**175**) (0.212 g, 1.00 mmol) und THF (2 mL) vorgelegt und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Dann wurde TMPMgCl · LiCl (1.00 mL, 1.25 mmol, 1.25 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 0 °C gerührt, bis eine vollständige Magnesierung durch GC-Analyse eines mit Iod in THF abgefangenen Reaktionsaliquotes detektiert wurde (ca. 3 h). Danach wurde bei 0 °C Iod (0.507 g, 2.00 mmol, in 1 mL THF) zugegeben. Man ließ bei Raumtemperatur rühren, bis eine vollständige Umsetzung zum 4-Chlor-*N,N*-diethyl-2-iodbenzamid (**177**) durch GC-Analyse festgestellt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung versetzt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch (*n*Pentan/Et₂O, 1:1) gereinigt. 4-Chlor-*N,N*-diethyl-2-iodbenzamid (**177**) (0.136 g, 0.40 mmol, 40%) wurde als gelbes Öl isoliert.

R_f (*n*Pentan/Diethylether, 1:1): 0.34.

¹H-NMR (CDCl₃, 599.8 MHz, 25 °C) δ/ppm: 7.79–7.78 (m, 1H), 7.35–7.32 (m, 1H), 7.11–7.09 (m, 1H), 3.90–3.75 (m, br, 1H), 3.30–3.18 (m, br, 1H), 3.15–3.00 (m, br, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.03 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 150.8 MHz, 25 °C) δ/ppm: 169.1, 141.2, 138.4, 134.5, 128.5, 127.4, 92.9, 42.7, 38.9, 13.8, 12.3.

MS (70 eV, EI) *m/z* (relative Intensität): 339 (6) [³⁷Cl-¹²⁷I-M⁺], 337 (20) [³⁵Cl-¹²⁷I-M⁺], 265 (100), 237 (9), 210 (29), 139 (5), 110 (6), 75 (4).

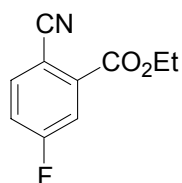
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3789 (w), 2973 (m), 2933 (w), 1627 (vs), 1576 (m), 1550 (w), 1425 (m), 1380 (w), 1363 (w), 1286 (m), 1220 (w), 1096 (m), 1030 (w), 944 (w), 875 (w), 825 (w), 764 (w).

HR-MS (EI) für C₁₁H₁₃ClINO:

theoretisch: 336.9730

gefunden: 336.9728.

2-Cyano-5-fluorbenzoesäureethylester (**180a**)



Entsprechend **GM 12** wurden 4-Fluorbenzoesäurenitril (**178**) (1.211 g, 10.00 mmol), THF (10.00 mL), TMPMgCl · LiCl (10.00 mL, 12.50 mmol, 1.25 M in THF) und Cyanameisensäureethylester (1.50 mL, 15.14 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von Cyanameisensäureethylester wurde bei 0 °C im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt, bis eine vollständige Umsetzung zum Ester **180a** durch GC-Analyse festgestellt wurde (ca. 10 min). Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch (*n*Pentan/Et₂O, 10:1) gereinigt. 2-Cyano-5-fluorbenzoesäureethylester (**180a**) (1.134 g, 5.87 mmol, 59%) wurde als farbloser Feststoff isoliert. Als Nebenprodukt wurde das difunktionalisierte Nitril, Bis-(4-fluor-2-cyanophenyl)methanon (**180c**) (0.066 g, 0.25 mmol, 3%) als farbloser Feststoff isoliert.

2-Cyano-5-fluorbenzoesäureethylester (**180a**):

R_f (*n*Pentan/Diethylether, 10:1): 0.17.

Schmelzpunkt: 69.0–70.4 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 599.8 MHz, 25 °C) δ /ppm: 8.29–8.27 (m, 1H), 7.82–7.79 (m, 1H), 7.29–7.25 (m, 1H), 4.43 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 150.8 MHz, 25 °C) δ /ppm: 164.0 (d, $^1J_{\text{CF}} = 269.9$ Hz), 162.3 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.9$ Hz), 137.3 (d, $^3J_{\text{CF}} = 10.3$ Hz), 136.7 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2.4$ Hz), 120.7 (d, $^2J_{\text{CF}} = 11.2$ Hz), 118.6 (d, $^2J_{\text{CF}} = 24.0$ Hz), 117.1, 108.8 (d, $^3J_{\text{CF}} = 4.3$ Hz), 61.2, 14.2.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 193 (11) [M^+], 165 (41), 148 (100), 120 (23), 100 (11), 93 (4), 69 (2), 45 (4).

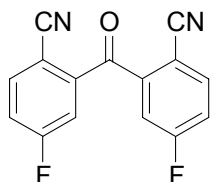
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3116 (w), 3086 (w), 3059 (w), 2990 (w), 2233 (m), 1708 (vs), 1613 (m), 1493 (m), 1484 (m), 1441 (w), 1416 (m), 1366 (w), 1312 (m), 1282 (m), 1256 (m), 1246 (m), 1196 (m), 1138 (w), 1019 (m), 944 (w), 854 (m), 820 (w), 783 (m), 722 (w).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{FNO}_2$:

theoretisch: 193.0539

gefunden: 193.0541.

Bis-(4-fluor-2-cyanophenyl)methanon (180c)



R_f (n Pentan/Diethylether, 10:1): 0.06.

Schmelzpunkt: 226.0–226.9 °C.

^1H -NMR (CDCl_3 , 599.8 MHz, 25 °C) δ /ppm: 8.11–8.07 (m, 2H), 7.93–7.88 (m, 2H), 7.32–7.26 (m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 150.8 MHz, 25 °C) δ /ppm: 185.0, 162.9 (d, $^1J_{\text{CF}} = 264.1$ Hz), 138.4 (d, $^3J_{\text{CF}} = 11.5$ Hz), 135.4 (d, $^3J_{\text{CF}} = 3.9$ Hz), 127.7 (d, $^2J_{\text{CF}} = 13.2$ Hz), 118.0 (d, $^2J_{\text{CF}} = 23.6$ Hz), 116.8, 109.8 (d, $^4J_{\text{CF}} = 1.8$ Hz).

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 268 (51) [M^+], 148 (100), 120 (25), 100 (9).

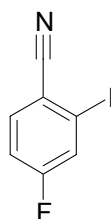
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3111 (m), 3069 (m), 2234 (s), 1672 (s), 1604 (vs), 1513 (w), 1481 (vs), 1414 (s), 1310 (m), 1284 (m), 1245 (s), 1217 (m), 1162 (m), 1138 (m), 1123 (m), 1008 (w), 931 (m), 843 (s), 788 (w), 748 (w), 702 (w), 679 (w).

HR-MS (EI) für $\text{C}_{15}\text{H}_6\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$:

theoretisch: 268.0448

gefunden: 268.0459.

4-Fluor-2-iodbenzonitril (**180b**)



Entsprechend **GM 12** wurden 4-Fluorbenzoesäurenitril (**178**) (0.121 g, 1.00 mmol), THF (1.00 mL), $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (1.00 mL, 1.25 mmol, 1.25 M in THF) und Iod (0.507 g, 2.00 mmol, in 1 mL THF) umgesetzt. Nach Zugabe von Iod wurde 10 min bei 0 °C im geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt, bis eine vollständige Umsetzung zum Iodid **180b** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Das Rohprodukt wurde *flash*-chromatographisch (*n*Pentan/ Et_2O , 10:1) gereinigt. 4-Fluor-2-iodbenzonitril (**180b**) (0.109 g, 0.44 mmol, 44%) wurde als farbloser Feststoff isoliert. Als Nebenprodukt wurde das difunktionalisierte Nitril, 4-Fluor-2,6-diiodbenzonitril (**180d**) (0.02 g, 0.05 mmol, 5%) als hellbrauner Feststoff isoliert.

4-Fluor-2-iodbenzonitril (**180b**):

R_f (*n*Pentan/Diethylether, 10:1): 0.26.

Schmelzpunkt: 142.3–143.8 °C (Zersetzung).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 599.8 MHz, 25 °C) δ/ppm : 8.06–8.05 (m, 1H), 7.66–7.63 (m, 1H), 7.17–7.15 (m, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 150.8 MHz, 25 °C) δ/ppm : 164.3 (d, $^1J_{\text{CF}} = 255.2$ Hz), 143.2 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.0$ Hz), 134.2 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8.6$ Hz), 116.5 (d, $^2J_{\text{CF}} = 25.4$ Hz), 116.4, 110.2 (d, $^3J_{\text{CF}} = 4.1$ Hz), 82.0 (d, $^2J_{\text{CF}} = 27.5$ Hz).

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 247 (100) [M^+], 120 (27), 100 (9), 93 (4), 75 (2), 69 (2), 50 (1).

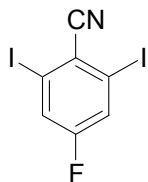
IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 2924 (w), 1666 (br, w), 1384 (br, vs), 876 (m), 702 (w).

HR-MS (EI) für $\text{C}_7\text{H}_3\text{FIN}$:

theoretisch: 246.9294

gefunden: 246.9297.

4-Fluor-2,6-diiodbenzonitril (180d)



R_f (n Pentan/Diethylether, 10:1) = 0.39.

MS (70 eV, EI) m/z (relative Intensität): 373 (100) [M^+], 246 (20), 186 (4), 128 (5), 119 (23), 99 (4), 68 (7).

IR (in Substanz) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3062 (w), 2922 (w), 2235 (m), 1812 (w), 1761 (w), 1544 (m), 1436 (vs), 1411 (m), 1378 (m), 1248 (s), 1221 (m), 1196 (m), 908 (m), 881 (s), 803 (w), 768 (w), 722 (vs), 704 (vs).

REFERENZEN

13 REFERENZEN

-
- ¹ a) W. Steglich, B. Fugmann, S. Lang-Fugmann, *RÖMPP Encyclopedia Natural Products*, Thieme, Stuttgart, **2000**; b) G. Habermehl, P. E. Hammann, H. C. Krebs, *Naturstoffchemie*, Springer-Verlag, Berlin, **2003**.
- ² K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 44.
- ³ P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, Stuttgart, **2004**.
- ⁴ a) B. M. Trost, *Science* **1991**, 254, 1471; b) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 285; c) B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 259.
- ⁵ K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, Verlag Chemie, Weinheim, **1996**.
- ⁶ E. Negishi, *Organometallics in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1980**.
- ⁷ K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 44.
- ⁸ a) L. S. Hegedus, *Organometallics in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**; b) J. Tuji, *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, Wiley, Chichester, **1995**; c) K. Kühlein, H. Geissler, *Transition Metals for Organic Synthesis*, M. Beller, C. Bolm (Hrsg.), Wiley-VCH, Weinheim, **1**, **1998**; d) A. de Meijere, F. Diederich, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; e) J. J. Li, G. W. Gribble, *Palladium in Heterocyclic Chemistry: A Guide for the Synthetic Chemist*, Pergamon, Amsterdam, **2000**; f) N. Miyaura, *Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide*, Springer-Verlag, Berlin, **2002**.
- ⁹ B. H. Lipschutz, *Organometallics in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1975**.
- ¹⁰ a) M. Tamura, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1483; b) M. Tamura, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1485; c) M. Tamura, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1487.
- ¹¹ K. Tamura, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374.
- ¹² a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457; b) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 576, 147.
- ¹³ W. Hallwachs, A. Schafarik, *Ann.* **1859**, 109, 206.

-
- ¹⁴ a) A. Cahours, *Ann. Chim.* **1860**, 58, 5; b) A. Cahours, *Ann.* **1860**, 114, 227.
- ¹⁵ P. Löhr, *Ann.* **1891**, 261, 48.
- ¹⁶ H. Fleck, *Ann.* **1893**, 276, 129.
- ¹⁷ H. Gilman, R. E. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, 52, 1181.
- ¹⁸ V. Grignard, *Compt. Rend.* **1900**, 130, 1322.
- ¹⁹ a) R. D. Rieke, *Science* **1989**, 246, 1260; b) T. P. Burns, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3674; c) J. Lee, R. Velarde-Ortiz, A. Guijarro, J. R. Wurst, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5428; d) R. D. Rieke, T.-J. Li, T. P. Burns, S. T. Uhm, *J. Org. Chem.* **1981**, 54, 4323; e) R. D. Rieke, M. S. Sell, W. R. Klein, T. Chen, J. D. Brown, M. V. Hansan, *Active Metals*, A. Fuerstner (Hrsg.), Wiley-VCH, Weinheim, **1995**.
- ²⁰ K. Oshima, *Main Group Metals in Organic Synthesis*, H. Yamamoto, K. Oshima (Hrsg.), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- ²¹ a) T. Satoh, K. Takano, H. Ota, H. Someya, K. Matsuda, M. Koyama, *Tetrahedron* **1998**, 54, 5557; b) T. Satoh, T. Sakamoto, M. Watanabe, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2043; c) R. W. Hoffmann, P. G. Nell, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 354; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 338.
- ²² a) H. L. Finkbeiner, G. D. Cooper, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3395; b) F. Sato, *J. Organomet. Chem.* **1985**, 285, 53; c) B. Bogdanovic, P. Bons, S. Konstantinovic, M. Schwickardi, U. Westeppe, *Chem. Ber.* **1993**, 126, 1371.
- ²³ C. Prévost, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1931**, 1372.
- ²⁴ E. Urion, *Comp. Rend. Acad. Sci. Paris* **1934**, 198, 1244.
- ²⁵ a) W. F. Bailey, J. J. Patricia, *J. Organomet. Chem.* **1988**, 352, 1; b) H. J. Reich, N. H. Phillips, I. L. Reich, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4101; c) W. B. Farnham, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2449.
- ²⁶ a) O. R. Pierce, A. F. Meiners, E. T. McBee, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 2516; b) E. T. McBee, C. W. Roberts, A. F. Meiners, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 335; c) P. Moreau, R. Albachi, A. Commeyras, *Nouv. J. Chim.* **1977**, 1, 497.
- ²⁷ a) R. D. Chambers, W. K. R. Musgrave, J. Savory, *J. Chem. Soc.* **1962**, 1993; b) Fluorierte Organometallverbindungen: D. J. Burton, Z. Y. Yang, *Tetrahedron* **1992**, 48, 189.
- ²⁸ a) J. Villieras, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 5, 1520; b) J. Villieras, B. Kirschleger, R. Tarhouni, M. Rambaud, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, 470.
- ²⁹ a) A. Müller, M. Marsch, K. Harms, J. C. W. Lohrenz, G. Boche, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1639; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1518; b) R. W. Hoffmann, M. Julius, F. Chemla, T. Ruhland, G. Frenzen, *Tetrahedron* **1994**, 50, 6049.

-
- ³⁰ C. Tamborski, G. J. Moore, *J. Organomet. Chem.* **1971**, *26*, 153.
- ³¹ a) L. Boymond, M. Rottländer, G. Cahiez, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1801; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1701; b) G. Varchi, A. E. Jensen, W. Dohle, A. Ricci, P. Knochel, *Synlett* **2001**, 477.
- ³² A. E. Jensen, W. Dohle, I. Sapountzis, D. M. Lindsay, V. A. Vu, P. Knochel, *Synthesis* **2002**, 565.
- ³³ P. Cali, M. Begtrup, *Synthesis* **2002**, 63.
- ³⁴ a) I. Sapountzis, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1680; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1610; b) G. Varchi, C. Kofink, D. M. Lindsay, A. Ricci, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2003**, 396.
- ³⁵ M. Abarbri, J. Thibonnet, L. Bérillon, F. Dehmel, M. Rottländer, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4618.
- ³⁶ A. Staubitz, W. Dohle, P. Knochel, *Synthesis* **2003**, 233.
- ³⁷ A. Leprêtre, A. Turck, N. Plé, P. Knochel, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 265.
- ³⁸ T. Tobrman, D. Dvořák, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4289.
- ³⁹ M. Rottländer, L. Boymond, G. Cahiez, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1080.
- ⁴⁰ a) J. Thibonnet, V. A. Vu, L. Bérillon, P. Knochel, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4787; b) J. Thibonnet, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3319.
- ⁴¹ F. F. Fleming, Z. Zhang, Q. Wang, O. W. Steward, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2493.
- ⁴² A. Inoue, H. Shinokubo, K. Oshima, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 651.
- ⁴³ V. A. Vu, I. Marek, K. Polborn, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 361; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 351.
- ⁴⁴ a) C. Hamdouchi, C. Topolski, M. Goedken, H. M. Walborsky, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3148; b) G. Boche, D. R. Schneider, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2327; c) G. Bouche, D. R. Schneider, H. Wintermayr, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5697; d) A. de Meijere, S. I. Kozhushkov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 93.
- ⁴⁵ M. Rottländer, P. Knochel, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 181.
- ⁴⁶ T. Delacroix, L. Bérillon, G. Cahiez, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8108.
- ⁴⁷ K. C. Nicolaou, M. Takayanagi, N. F. Jain, S. Natarajan, A. E. Koumbis, T. Bando, J. M. Ramanjulu, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2881; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2717.
- ⁴⁸ M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2256; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206.
- ⁴⁹ a) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879; b) C. G. Hartung, V. Snieckus, *Modern Arene Chemistry*, **2002**, 330.

-
- ⁵⁰ a) C. R. Hauser, H. G. Walker, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 295; b) C. R. Hauser, F. C. Frostick, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1350.
- ⁵¹ P. E. Eaton, C. H. Lee, Y. Xiong, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8016.
- ⁵² a) M. Shilai, Y. Kondo, T. Sakamoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 442; b) W. Schlecker, A. Huth, E. Ottow, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8414; c) W. Schlecker, A. Huth, E. Ottow, J. Mulzer, *Liebigs Ann.* **1995**, 1441; d) Y. Kondo, A. Yoshida, T. Sakamoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2331; e) A. Dinsmore, D. G. Billing, K. Mandy, J. P. Michael, D. Mogano, S. Patil, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 293.
- ⁵³ a) A. Pelter, K. Smith, H. C. Brown, *Borane Reagents*, Academic Press, New York, **1988**; b) D. S. Matteson, *Stereodirected Synthesis with Organoboranes*, Springer, New York, **1995**; c) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879; d) T. Ishiyama, N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *611*, 392; e) E. Tyrell, P. Brookes, *Synthesis* **2003**, 469; f) T. Ishiyama, N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *680*, 3; g) P. Knochel, H. Ila, T. J. Korn, O. Baron, *Handbook of Functionalized Organometallics*, P. Knochel (Hrsg.), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 45–108.
- ⁵⁴ a) A. Suzuki, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, F. Diederich, P. J. Stang (Hrsg.), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 49–97; b) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457; c) S. P. Stanforth, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263; d) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147; e) S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4676; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544; f) A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4350; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176; g) S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633; h) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 83; i) S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5558; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400.
- ⁵⁵ E. Krause, R. Nitsche, *Ber.* **1921**, *54*, 2784.
- ⁵⁶ J. Kristensen, M. Lysén, P. Vedsø, M. Begtrup, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1435.
- ⁵⁷ a) M. Murata, S. Watanabe, Y. Masuda, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6458; b) M. Murata, T. Oyama, S. Watanabe, Y. Masuda, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 164.
- ⁵⁸ a) T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508; b) T. Ishiyama, Y. Itoh, T. Kitano, N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3447.
- ⁵⁹ T. Ishiyama, K. Ishida, N. Miyaura, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9813.
- ⁶⁰ A. Fürstner, G. Seidel, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 541.
- ⁶¹ Für Übersichtsartikel siehe: T. Ishiyama, N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *680*, 3.
- ⁶² H. Chen, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3597; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3391.

-
- ⁶³ H. Chen, S. Schlecht, T. C. Semple, J. F. Hartwig, *Science* **2000**, 287, 1995.
- ⁶⁴ J.-Y. Cho, M. K. Tse, D. Holmes, R. E. Maleczka, Jr., M. R. Smith, III, *Science* **2002**, 295, 305.
- ⁶⁵ S. Shimada, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, T. B. Marder, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2226; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2168.
- ⁶⁶ a) J.-Y. Cho, C. N. Iverson, M. R. Smith, III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12868; b) T. Ishiyama, J. Takagi, K. Ishida, N. Miyaoura, N. R. Anastasi, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 390.
- ⁶⁷ H. C. Brown, *Organoboron Compounds in Organic Synthesis*, in *Comprehensive Organometallic Chemistry*, G. Wilkinson (Hrsg.), Pergamon Press, Oxford, **1982**, 111.
- ⁶⁸ a) H. C. Brown, B. C. Subba Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5694; b) H. C. Brown, B. C. Subba Rao, *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 1136.
- ⁶⁹ C. B. Lee, T. C. Chou, X.-G. Zhang, Z.-G. Wang, S. D. Kuduk, M. D. Chappell, S. J. Stachel, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6525.
- ⁷⁰ a) J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989; b) Y. Kawanami, Y. Dainobu, J. Inanaga, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 943; c) M. Bartra, J. Vilarrasa, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5132; d) T. Richardson, S. D. Rychnovsky, *Tetrahedron* **1999**, 55, 8977; e) M. Berger, J. Mulzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 8393; f) I. Peterson, D. Y.-K. Chen, J. L. Acena, A. S. Franklin, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1513; g) O. Hamelin, Y. Wang, J.-P. Depres, A. E. Greene, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4314.
- ⁷¹ a) C. B. Lee, Z. Wu, F. Zhang, M. D. Chappell, S. J. Stachel, T. C. Chou, Y. Guan, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5249; b) M. D. Chappell, C. R. Harris, S. D. Kuduk, A. Balog, Z. Wu, F. Zhang, C. B. Lee, S. J. Stachel, S. J. Danishefsky, T.-C. Chou, Y. Guan, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7730.
- ⁷² K.-H. Altmann, G. Bold, G. Caravatti, D. Denni, A. Flörsheimer, A. Schmidt, G. Rihs, M. Wartmann, *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 4086.
- ⁷³ D. M. Bollag, P. A. McQueney, J. Zhu, O. Hensens, L. Koupal, J. Liesch, M. Goetz, E. Lazarides, C. M. Woods, *Cancer Res.* **1995**, 55, 2325.
- ⁷⁴ T.-C. Chou, X.-G. Zhang, C. R. Harris, S. D. Kuduk, A. Balog, K. A. Savin, J. R. Bertino, S. J. Danishefsky, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1998**, 95, 15798.
- ⁷⁵ Für Übersichtsartikel über die Chemie und Biologie von Epothilonen siehe: a) K. C. Nicolaou, A. Ritzen, K. Namato, *Chem. Commun.* **2001**, 1523; b) J. Mulzer, *Monatsh. Chem.*

2000, 131, 205; c) C. R. Harris, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8434; d) K. C. Nicolaou, F. Roschangar, D. Vourloumis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2014.

⁷⁶ Für Übersichtsartikel über Kreuzkupplungsreaktionen siehe: a) *Applied Homogenous Catalysis with Organometallic Compounds*, B. Conils, W. A. Herrmann (Hrsg.), VCH, Weinheim, **1998**, Vol. 2, 573; b) *Transition Metals for Organic Synthesis*, M. Beller, C. Bolm (Hrsg.), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, Vol. 1, 158; c) N. Miyaura, *Cross-Coupling Reactions*, N. Miyaura (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin, **2002**, S. 12–59.

⁷⁷ a) M. Sasaki, H. Fuwa, M. Inoue, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9027; b) M. Sasaki, K. Noguchi, H. Fuwa, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1425; c) M. Sasaki, C. Tsukano, K. Tachibana, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1747.

⁷⁸ H. Fuwa, N. Kainuma, K. Tachibana, M. Sasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14983.

⁷⁹ M. C. Louzao, E. Cagide, M. R. Vieytes, M. Sasaki, H. Fuwa, T. Yasumoto, L. M. Botana, *Cell Physiol. Biochem.* **2006**, 17, 257.

⁸⁰ H. Fuwa, M. Sasaki, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8371.

⁸¹ a) N. A. Petasis, I. A. Zavialov, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 445; b) N. A. Petasis, Z. D. Patel, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9607.

⁸² a) C. Mannich, W. Krosche, *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647; b) A. V. Bordunov, J. S. Bradshaw, V. N. Pastushok, R. M. Izatt, *Synlett* **1996**, 933; c) M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1045; d) A. Padwa, A. G. Waterson, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 235; e) B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9336; f) N. Schlienger, M. R. Bryce, T. K. Hansen, *Tetrahedron* **2000**, 56, 10023; g) J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, *Org. Lett.* **2001**, 3, 773; h) B. C. Ranu, S. Samanta, S. K. Guchhait, *Tetrahedron* **2002**, 58, 983; i) X.-F. Yang, M. Wang, R. S. Varma, C.-J. Li, *Org. Lett.* **2003**, 5, 657; Für Übersichtsartikel siehe: a) S. K. Bur, S. F. Martin, *Tetrahedron* **2001**, 57, 3221; b) M. D. McReynolds, P. R. Hanson, *Chemtracts* **2001**, 14, 796; c) S. F. Martin, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 895; d) A. Padwa, S. K. Bur, D. M. Danca, J. D. Ginn, S. M. Lynch, *Synlett* **2002**, 851.

⁸³ S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5400.

⁸⁴ a) F. Parenti, G. Beretta, M. Berti, V. Ariotti, *J. Antibiot.* **1978**, 31, 276; b) A. H. Hunt, R. M. Molloy, J. L. Ocolowitz, G. G. Marconi, M. Debono, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4891; c) J. C. J. Barna, D. H. Williams, D. J. M. Stone, T.-W. C. Leung, D. M. Doddrell, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4895.

⁸⁵ D. A. Evans, J. L. Katz, G. S. Peterson, T. Hintermann, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12411.

⁸⁶ R. Nagarajan, *J. Antibiot.* **1993**, 46, 1181.

-
- ⁸⁷ a) D. H. Williams, *Natl. Prod. Reports* **1996**, 469; b) M. Foldes, R. Munro, T. C. Sorrell, S. Shankar, M. Toohey, *J. Antimicrob. Chemother.* **1983**, *11*, 21.
- ⁸⁸ O. Baron, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3193; b) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3133.
- ⁸⁹ Für aktuelle Fortschritte in der selektiven Funktionalisierung von aromatischen Systemen siehe: a) J. Clayden, *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, Pergamon, **2002**; b) M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2256; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206; c) R. R. Milburn, V. Snieckus, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 906; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 888; d) M. G. Debije, J. Piris, M. P. De Haas, J. M. Warman, Z. Tomovic, C. D. Simpson, M. D. Watson, K. Müllen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4641; e) J. Qu, C. Kohl, M. Pottek, K. Müllen, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1554; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1528; f) J. T. Suri, D. B. Cordes, F. E. Cappuccio, R. A. Wessling, B. Singaram, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 6037; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5857.
- ⁹⁰ a) I. Marek, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2887; b) I. Marek, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9463.
- ⁹¹ a) A. Michaelis, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1901**, *315*, 19; b) W. König, W. Scharnbeck, *J. Prakt. Chem.* **1930**, *128*, 153; c) B. Bettman, G. E. K. Branch, D. L. Yabroff, *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 1865.
- ⁹² a) D. S. Matteson, *Stereodirected Synthesis with Organoboranes*, Springer, Berlin, **1995**; b) D. S. Matteson, *Methods of Organic Chemistry*, G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann (Hrsg.), Georg Thieme, Stuttgart, **1995**; c) D. S. Matteson, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10555; d) D. S. Matteson, *Advances in Boron Chemistry*, W. Siebert (Hrsg.), The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, **1997**, 185; e) D. S. Matteson, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 294; f) D. S. Matteson, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1535; g) D. S. Matteson, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1859; h) D. S. Matteson, *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 339; i) D. S. Matteson, *Studies in Natural Products Chemistry*, Atta-ur-Rahman (Hrsg.), Elsevier, Amsterdam, **1992**, Vol. 11, 409; j) D. S. Matteson, *Current Topics in the Chemistry of Boron*, G. W. Kabalka (Hrsg.), The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, **1994**, 119; k) D. S. Matteson, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5004; l) D. S. Matteson, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4228; m) D. S. Matteson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2599.
- ⁹³ a) M. M. Midland, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 914; b) E. J. Corey, D. Barnes-Seeman, T. W. Lee, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3711.
- ⁹⁴ P. B. Tripathy, D. S. Matteson, *Synthesis* **1990**, 200.
- ⁹⁵ a) G. A. Molander, M. Ribagorda, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11148; b) G. A. Molander, R. Figueroa, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 75.

-
- ⁹⁶ Für Übersichtsartikel über Organotrifluorboratsalze siehe: a) G. A. Molander, R. Figueroa, *Aldrichimica Acta* **2005**, 38, 49; b) S. Darses, J.-P. Genêt, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4313.
- ⁹⁷ a) Upjohn (W. P. Schneider, A. V. McIntosh) US-Patent 2.769.824; b) V. VanRheennen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 1973; c) S. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639; d) D. V. Deubel, G. Frenking, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 645.
- ⁹⁸ G. A. Molander, D. E. Petrillo, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9634.
- ⁹⁹ R. J. Mears, A. Whiting, *Tetrahedron* **1993**, 49, 177.
- ¹⁰⁰ a) P. G. M. Wuts, P. A. Thompson, *J. Organomet. Chem.* **1982**, 234, 137; b) K. M. Sadhu, D. S. Matteson, *Organometallics* **1985**, 4, 1687; c) H. C. Brown, S. M. Singh, M. V. Rangai-shenvi, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3150.
- ¹⁰¹ H. Nöth, B. Wrackmeyer, *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of Boron Compounds*, P. Diehl, E. Fluck, R. Kosfield (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin, **1978**, 34, 387.
- ¹⁰² a) R. Huisgen, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, A. Padwa (Hrsg.), Wiley, New York, **1984**, 1, 1; b) R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1955**, 67, 439; c) R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1962**, 75, 604; d) R. Huisgen, *Helv. chim. Acta* **1967**, 50, 2421.
- ¹⁰³ G. A. Molander, J. Ham, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2767.
- ¹⁰⁴ Nach eigener Aussage von Prof. Dr. G. A. Molander anlässlich seines Vortrages *Organotrifluorborates: Expanding the Scope of the Suzuki-Coupling Reaction*, Kolloquium Organische Chemie, Adolf-von-Baeyer-Hörsaal, München, den 2. Juni 2006.
- ¹⁰⁵ G. A. Molander, N. M. Ellis, *J. Org. Chem.* **2006**, Veröffentlichung noch nicht erschienen.
- ¹⁰⁶ W. Zhu, D. Ma, *Org. Lett.* **2006**, 8, 261.
- ¹⁰⁷ J.-Y. Cho, M. K. Tse, D. Holmes, R. E. Maleczka Jr., M. R. Smith III, *Science* **2002**, 295, 305.
- ¹⁰⁸ Die Darstellung der Aryldiazoniumtetrafluorborate erfolgt durch Umsetzung der entsprechenden Aniline mit Bortrifluorid und *t*Butylnitrit. M. P. Doyle, W. J. Bryker, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1572.
- ¹⁰⁹ D. M. Willis, R. M. Strongin, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8683.
- ¹¹⁰ a) R. W. Hoffmann, K. Ditrich, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1781; b) R. W. Hoffmann, K. Ditrich, S. Fröch, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 977; c) R. W. Hoffmann, M. Bewersdorf, K. Ditrich, M. Krüger, R. Stürmer, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1232; d) R. W. Hoffmann, M. Bewersdorf, M. Krüger, W. Mikolaiski, R. Stürmer, *Chem. Ber.* **1991**, 124, 1243.
- ¹¹¹ a) A. Finch, P. J. Gardner, E. J. Pearn, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1964**, 83, 1314; b) R. W. Hoffmann, A. Endesfelder, H.-J. Zeiss, *Carbohydr. Res.* **1983**, 123, 320.

¹¹² A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3369; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333.

¹¹³ Preise nach *Aldrich Katalog*, **2003–2004**, Deutsche Ausgabe.

Effektive Kostenberechnung, bezogen auf Reagenzien für die Darstellung von 1 Mol 2-(4-Iodphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (**98a**) incl. Berücksichtigung von Ausbeuten und Äquivalenten:

- Synthese nach Strongin:

para-Iodanilin: 1.0 mol = 142,81 €

BF₃: 1.5 mol = 807,11 €

*t*BuONO: 1.2 mol = 47,39 €

= 997,31 € × 3 (da im Verhältnis 3:1) = 2991,31 €

PdCl₂(dppf): 30 mmol = 1614,48 €

Bis-(pinacolato)dibor: 1.0 mol = 13840,28 €

= 18446,69 € (bei effektiver Ausbeute von 58%)

= 31804,64 € (für die Darstellung von 1 mol **98**)

- Synthese nach Baron:

B(OMe)₃: 1.0 mol = 73,08 €

Pinakol: 1.0 mol = 86,39 €

= 159,47 € (bei effektiver Ausbeute von 68%)

= 234,42 € (für die Darstellung von 1 mol **107**)

1,4-Diiodanilin: 1.0 mol = 259,31 €

*i*PrMgCl: 1.0 mol = 208,00 €

= 701,82 € (bei effektiver Ausbeute von 91%)

= 771,23 € (für die Darstellung von 1 mol **98**)

¹¹⁴ H. Huang, D. G. Drueckhammer, *Chem. Commun.* **2006**, 2995.

¹¹⁵ a) R. Breslow, S. D. Dong, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1997; b) A. Gissot, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7424; c) K. Uekama, F. Hirayama, T. Irie, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2045; d) H.-h. Yu, A. E. Pullen, M. G. Büschel, T. M. Swager, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3700; e) S. K. Kim, S. H. Lee, J. Y. Lee, J. Y. Lee, R. A. Bartsch, J. S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16499.

¹¹⁶ P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390.

¹¹⁷ a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457; b) G. A. Molander, B. Biolatto, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4302.

¹¹⁸ A. Staubitz, W. Dohle, P. Knochel, *Synthesis* **2003**, 233.

¹¹⁹ a) E.-I. Negishi, S. Baba, *Chem. Commun.* **1976**, 596; b) E.-I. Negishi, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821; c) E.-I. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340; d) E. Erdik, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9577; e) E.-I. Negishi, F. Liu, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, F. Diederich, P. J. Stang (Hrsg.), Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **1998**, 1–47; f) M. Yus, J. Gomis, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5721; g) A. Lutzen, M. Hapke, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2292; h) Y.-Q. Fang, M. I. J. Polson, G. S. Hanan, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 5; i) A. G. Arvanitis, C. R. Arnold, L. W. Fitzgerald, W. E. Fritze, R. E. Olson, P. J. Gilligan, D. W. Robertson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 289; j) S. Ma, H. Ren, Q. Wei, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4817.

¹²⁰ a) R. J. Sundberg, *The Chemistry of Indoles*, Academic Press, New York **1976**; b) R. J. Sundberg, *Indoles*, in *Best Synthetic Methods*, Academic Press, London, **1996**; c) G. R. Humphrey, J. T. Kuethe, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875; d) G. W. Gribble, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1045; e) G. W. Gribble, *Contemp. Org. Synth.* **1994**, *1*, 145; f) S. Cacchi, G. Fabrizi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873; g) R. J. Sundberg, *Pyrrroles and their Benzoderivatives: Synthesis and Applications*, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzkiy, C. W. Rees (Hrsg.), Pergamon, Oxford, U.K., **1984**, *4*, 313; h) J. A. Joule, *Indole and its Derivatives*, in *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations*, E. J. Thomas (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Deutschland, **2000**, *2*, 10, 10.13; i) R. K. Brown, *Indoles*, W. J. Houlihan (Hrsg.), Wiley-Interscience, New York, **1972**; j) J. R. Sundberg, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky, C. W. Ress, E. F. V. Scriven, C. W. Bird (Hrsg.), Pergamon Press, Oxford, **1996**, *2*, 119; k) J. R. Sundberg, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky, C. W. Ress, E. F. V. Scriven, C. W. Bird (Hrsg.), Pergamon Press, Oxford, **1996**, *2*, 207; l) H. Ila, O. Baron, A. J. Wagner, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2006**, 583; m) H. Ila, O. Baron, A. J. Wagner, P. Knochel, *Chemistry Letters* **2006**, *35*, 2; n) P. Knochel, *Handbook of Functionalized Organometallics*, P. Knochel (Hrsg.), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.

¹²¹ a) B. E. Evans, K. E. Rittle, M. G. Bock, R. M. DiPardo, R. M. Freidinger, W. L. Whitter, G. F. Lundell, D. F. Verber, P. S. Anderson, R. S. L. Chang, V. J. Lotti, D. H. Cerino, T. B. Chen, P. J. Kling, K. A. Kunkel, J. P. Springer, J. Hirshfield, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235; b) D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893.

¹²² L(-)-Tryptophan, β -[3-Indoyl]alanin, kommt als Aminosäure in geringer Menge in fast allen Proteinen vor. Da es bei der sauren Hydrolyse von Eiweiß zerstört wird, wurde es erst relativ spät bei der enzymatischen Spaltung mit Trypsin entdeckt (Hopkins, 1902).

¹²³ a) L. Metzner, G. Kottra, K. Neubert, H. Daniel, M. Brandsch, *The FASEB Journal*, **2005**, *19*, 1468; b) T. A. Reader, N. Le Marec, A. R. Ase, R. Lalonde, *Neurochemical Research* **1999**, *24*, 1125.

¹²⁴ Der Name, Serotonin, leitet sich von seiner Wirkung auf den Blutdruck ab: Serotonin ist die Komponente des *Serums*, die den *Tonus* (Druck) in den Blugefäßen regelt.

¹²⁵ a) D. H. W. Forth, W. Rummel, K. Starke, *Pharmakologie und Toxikologie*, Spektrum Verlag, Heidelberg, **1998**; b) F. Artigas, C. Sunol, J. M. Tusell, E. Martinez, E. Gelpi, *J. Neurochemistry* **1985**, *44*, 31.

¹²⁶ a) J. P. Feighner, *J. Clin. Psychiatry* **1999**, *60*, 4; b) V. Erspamer, *Prog. Drug Research* **1961**, *3*, 151; c) G. Reid, M. Rand, *Nature* **1952**, *169*, 80; d) A. Weissman, C. A. Harbert, *Ann. Rep. in Med. Chem.* **1972**, *7*, 42.

¹²⁷ LSD gehört zu der Gruppe der Mutterkornalkaloide. Aus dem Mutterkorn (*Secale cornutum*), dem Sklerotium des auf Roggen und anderen Gramineen parasitären Pilzes *Claviceps purpurea*, läßt sich eine Reihe von Alkaloiden gewinnen, die α -Blocker sind und eine stark Uterus-kontrahierende Wirkung hervorrufen. Der wichtigste Vertreter der Mutterkornalkaloide ist *INN: Ergotamin*, $C_{33}H_{35}N_5O_5$, das als cyclisches Tripeptid in (+)-Lysergsäure, L(-)-Phenylalanin, L(-)-Prolin und L(-)- α -Hydroxyalanin gespalten werden kann. Das synthetisch darstellbare (+)-Lysergsäurediethylamin (LSD) besitzt die bemerkenswerte Eigenschaft, beim gesunden Menschen nach Verabreichung einer sehr kleinen Menge (30 μ g) Farbvisionen und optische, sensorische und akustische Halluzinationen hervorzurufen.

Albert Hofmann stellte LSD erstmals 1938 während seiner Forschungsarbeiten über Mutterkornalkaloide dar – mit der Zielsetzung, ein Kreislaufstimulans zu entwickeln. LSD gehört zur Strukturklasse der Ergoline. Seine halluzinogene Wirkung entdeckte *Hofmann* am 16. April 1943 durch Zufall, nachdem er die Substanz vermutlich durch die Haut absorbiert hatte. Er wiederholte das Erlebnis am 19. April 1943 (*Bicycle Day*) durch die Einnahme von 250 μ g LSD. Verglichen mit der Wirksamkeit der damals bekannten Mutterkornalkaloide, entsprach das der kleinsten Menge, bei der man noch einen Effekt hätte erwarten können. Es stellte sich jedoch heraus, dass diese Menge bereits dem Fünffachen der normal wirksamen Dosis (ca. 50 μ g) von LSD entsprach. Für Übersichtsartikel siehe: a) A. Hofmann, *Die Mutterkornalkaloide*, F. Enke Verlag, Stuttgart **1964**; b) A. Hofmann, *J. Psychedelic Drugs* **1979**, *11*, 53; c) A. Hofmann, *Agents Actions* **1994**, *43*, 79; d) A. J. Hofmann, D. E. Nichols, *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1252; e) J. B. Appel, W. B. West, J. Buggy, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* **2004**, *27*, 693; f) D. E. Nichols, *Hallucinogens*, in *Pharmacology & Therapeutics*, B. L. Roth

(Hrsg.), **2004**, 101, 131; g) N. Hunt, *Time to tune in again?*, Chemistry and Industry, London, **2000**, 21, 710; h) G. K. Aghajanian, G. J. Marek, *Neuropharmacology* **1999**, 21, 16.

¹²⁸ a) Stammpflanze: *Indigofera tinctoria*, *I. anil* und andere *Indigofera species* (Indigostrauch) aus der Familie der *Fabaceae* (*Papilionaceae*, Schmetterlingsblütler, in 3. Ordnung *Fabales* bzw. *Leguminosae* der Unterklasse *Rosidae*). b) Herkunft: Ursprüngliche Heimat im tropischen Afrika; kultiviert in Vorderasien, China, Java und Sumatra, auf den Molukken und in Südamerika (Brasilien, El Salvador). Die gelieferte Ware stammt aus Indien. c) Botanik: Die Indigostaude wird bis zu 150 cm hoch und besitzt 9–15zählige, hübsch gefiederte Blätter. Indigo blüht in den Monaten Juli und August, wobei die Pflanze reichblütige Trauben ausbildet.

¹²⁹ a) Y. Minami, H. Takao, T. Kanafuji, K. Miura, M. Kondo, I. Hara-Nishimura, M. Nishimura, M. Nishimura, H. Matsubara, *Plant. Cell. Physiol.* **1997**, 38, 1069; b) J. Strobel, D. Gröger, *Biochemie und Physiologie der Pflanzen* **1989**, 184, 321.

¹³⁰ H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, **1991**, 724.

¹³¹ Als Abbauprodukt des Tryptophans in den bei 240–260 °C siedenden Steinkohleerfraktionen enthalten.

¹³² Die Robinie "*Robinia pseudoacacia*" wird oft fälschlicherweise als Akazie bezeichnet. Die Gattungen *Robinia* und *Acacia* gehören zur gleichen Familie, den Hülsenfrüchtlern, sind jedoch ansonsten nicht nahe miteinander verwandt.

¹³³ Indigo wurde schon im Altertum als äußerst lichtechter, blauer Farbstoff geschätzt und damals aus dem in *Isatis tinctoria* vorkommenden Glucosid *Indican* gewonnen. Heute hat der synthetische Indigo das Naturprodukt weitestgehend verdrängt.

¹³⁴ Isatin hat sich als natürliches Fungizid (M. S. Gil-Turnes, M. E. Hay, W. Fenical, *Science* **1989**, 246, 1169) erwiesen; seine Reduktion verläuft je nach dem Reduktionsmittel über die Zwischenstufen Dioxindol und Oxindol bis zum Indol.

¹³⁵ A. Baeyer, *Chem. Ber.* **1880**, 13, 2254.

¹³⁶ *Adolf Johann Friedrich Wilhelm Ritter von Baeyer*, geboren am 21. Oktober 1835 in Berlin, verstorben am 20. August 1917 in Starnberg. Für sekundäre Literatur siehe: a) R. Willstätter, *Erinnerungen an A. v. B.*, in *Aus meinem Leben*, Verlag Chemie, Weinheim, **1949**; b) R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 297.

¹³⁷ a) A. Baeyer, *Ann. Chem. Pharm.* **1866**, 140, 295; b) A. Baeyer, *Ann. Chem. Pharm.* **1870**, 7, 56.

¹³⁸ a) E. Fischer, F. Jourdan, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2241; b) E. Fischer, A. Speier, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, *28*, 3252; c) G. M. Robinson, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1918**, *113*, 639; d) J. P. Hardy, S. L. Kerrin, S. L. Manatt, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4196; e) T. Fujii, S. Yoshifuji, *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 2253; f) M. J. Pcolinski, D. P. O'Mathuna, R. W. Doskotch, *J. Nat. Prod.* **1978**, *58*, 209; g) T. Kai, X.-L. Sun, M. Tanaka, H. Takayanagi, K. Furuhata, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 208; h) D. M. Birney, S. D. Starnes, *J. Chem. Educ.* **1996**, *76*, 1560; i) A. C. Cole, J. L. Jensen, I. Ntai, K. L. T. Tran, K. J. Weaver, D. C. Forbes, J. H. Davis, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5962; j) W. C. Sumpter, F. M. Miller, *Chem. Heterocycl. Cmpds.* **1954**, *8*, 1; k) K. Clusius, H. R. Weisser, *Helvetica Chimica Acta.* **1952**, *35*, 400.

¹³⁹ H. G. Chen, C. Hoechstetter, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4795.

¹⁴⁰ a) K. Iritani, S. Matsubara, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1799; b) B. Witulski, T. Stengel, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2521; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2426; c) M. T. Baumgartner, M. A. Nazareno, M. C. Murguia, A. B. Pierini, R. A. Rossi, *Synthesis* **1999**, 2053; d) Y. Kondo, S. Kojima, T. Sakamoto, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6507.

¹⁴¹ A. L. Rodriguez, C. Koradin, W. Dohle, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2607; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 2488.

¹⁴² D. M. Lindsay, W. Dohle, A. E. Jensen, F. Kopp, P. Knochel, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1819.

¹⁴³ L. Ackermann, L. T. Kaspar, C. J. Gschrei, *Chem. Commun.* **2004**, 2824.

¹⁴⁴ a) A. R. Katritzky, K. Akutagawa, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5935; b) M. Matsuzono, T. Fukuda, M. Iwao, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7621; c) M. G. Saulnier, G. W. Gribble, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 757; d) Y. Liu, G. W. Gribble, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8717; e) E. J. Corey, G. H. Posner, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5615; f) Y. Kondo, T. Matsudaira, J. Sato, N. Murata, T. Sakamoto, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 736.

¹⁴⁵ a) C. Piazza, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3263; b) X. Yang, T. Rotter, C. Piazza, P. Knochel, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1229; c) X. Yang, P. Knochel, *Synlett* **2004**, *1*, 81.

¹⁴⁶ L. Green, B. Chauder, V. Snieckus, *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 1453.

¹⁴⁷ α -Iodierte aromatische Ketone konnten mit NpMgBr in einem THF/NMP oder THF/DMAC Lösemittelsystem magnesiert werden. Der Nachteil dieser Methode ist die Verwendung eines speziellen Grignard-Reagenzes (NpMgCl) und Lösemittelsystems sowie die langen Reaktionszeiten (mehrere Tage); F. Kneisel, P. Knochel, *Synlett* **2002**, *11*, 1799.

¹⁴⁸ a) M. Schlosser, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 380; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 376; b) A. Turck, N. Ple, F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4489; c) F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4059; d) M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *21*, 3975;

e) D. M. Hodgson, C. D. Bray, N. D. Kindon, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2305; f) J.-C. Plaquevent, T. Perrard, D. Cahard, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3300; g) C.-C. Chang, M. S. Ameerunisha, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *189*, 199; h) J. Clayden, *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, J. E. Baldwin, R. M. Williams (Hrsg.), Elsevier, **2002**; i) F. Leroux, M. Schlosser, E. Zohar, I. Marek, *The preparation of organolithium reagents and intermediates*, in *Chemistry of Organolithium Compounds*, Z. Rappoport, I. Marek (Hrsg.), Wiley, New York, **2004**, *1*, 435; j) K. W. Henderson, W. J. Kerr, *Chem.-A Eur. J.* **2001**, *7*, 3430; k) K. W. Henderson, W. J. Kerr, J. H. Moir, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4573; l) M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2256; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206; m) G. Quéguiner, F. Marsais, V. Snieckus, J. Epszajn, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1991**, *52*, 187; n) M. Veith, S. Wiczorek, K. Fries, V. Z. Huch, *Anorg. Allg. Chem.* **2000**, *626*, 1237.

¹⁴⁹ a) F. Leroux, P. Jeschke, M. Schlosser, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 827. b) M. Kauch, D. Hoppe, *Synthesis* **2006**, 1575; c) M. Kauch, D. Hoppe, *Synthesis* **2006**, 1578; d) N. Plé, A. Turck, K. Couture, G. Quéguiner, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3781; e) C. Metallinos, V. Snieckus, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1935; f) W. Clegg, S. H. Dale, R. W. Harrington, E. Hevia, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2374; g) W. Clegg, S. H. Dale, E. Hevia, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2371; h) D. M. Hodgson, S. M. Miles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 935; i) D. M. Hodgson, P. G. Humphreys, J. G. Ward, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 995.

¹⁵⁰ a) A. E. Chichibabin, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1906**, *37*, 1229; b) R. L. Frank, R. P. Seven, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2629; c) R. L. Frank, E. F. Riener, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4182; d) M. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 200; e) J. Herzenberg, G. Boccato, *Chem. Ind.* **1958**, 248; f) L. S. Levitt, B. W. Levitt, *Chem. Ind.* **1963**, 1621; g) S. V. Kessar, U. K. Nadir, M. Singh, *Indian J. Chem.* **1973**, *11*, 825; h) R. S. Sagitullin, G. P. Shkil, I. I. Nosonova, A. A. Ferber, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1996**, 147; i) S. Shimizu, N. Abe, A. Iguchi, M. Dohba, H. Sato, K.-I. Hirose, *Microporous Mesoporous Materials* **1998**, *21*, 447.

¹⁵¹ M. Yus, F. Foubelo, *Polyfunctional Lithium Organometallics for Organic Synthesis*, in *Handbook of Functionalized Organometallics*, P. Knochel (Hrsg.), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, *1*, 7.

¹⁵² a) C. G. Hartung, V. Snieckus, *Modern Arene Chemistry*, D. Astruc (Hrsg.), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, 330; b) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879; c) J. Clayden, C. C. Stimson, M. Keenan, *Chem. Commun.* **2006**, 1393.

¹⁵³ a) M.-X. Zhang, P. E. Eaton, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2273; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2169; b) Y. Kondo, Y. Akihiro, T. Sakamoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2331;

c) P. E. Eaton, C. H. Lee, Y. Xiong, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8016; d) P. E. Eaton, M-X. Zhang, N. Komiya, C.-G. Yang, I. Steele, R. Gilardi, *Synlett* **2003**, *9*, 1275; e) P. E. Eaton, R. M. Martin, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2728; f) M. Shilai, Y. Kondo, T. Sakamoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 442.

¹⁵⁴ P. Gros, Y. Fort, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3375.

¹⁵⁵ a) H. Ren, A. Krasovskiy, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2005**, 543; b) H. Ren, A. Krasovskiy, P. Knochel, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4215.

¹⁵⁶ a) A. J. Clarke, S. McNamara, O. Meth-Cohn, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 2373; b) Y. G. Gu, E. K. Bayburt, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2565.

¹⁵⁷ A. Krasovskiy, V. Krasovskaya, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3024; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2958.

¹⁵⁸ Die Umsetzung des Startmaterials, Ethylbenzoat, war selbst bei 25 °C sehr langsam, und kein gewünschtes magnesiertes Produkt wurde detektiert; siehe auch: P. E. Eaton, C.-H. Lee, X. Xiong, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8016.

¹⁵⁹ Interessanterweise konnten 1,3-Diethylbenzoat und 1,3-Dichlorbenzol nicht magnesiert werden. Im Falle des 1,3-Diethylbenzoates war selbst nach 48 h bei 50 °C keine Deprotonierung detektierbar. Beim 1,3-Dichlorbenzol war eine vollständige Umsetzung des Startmaterials auszumachen, doch selbst bei tiefen Temperaturen kein mono-molekulares Produkt isolierbar.

¹⁶⁰ T. Sugihara, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, E. Negishi (Hrsg.), Wiley, New York, **2002**, *1*, 635.

¹⁶¹ Das Nebenprodukt wurde isoliert und weist im ¹H-NMR-Spektrum keine aromatischen Signale auf.

¹⁶² I.-P. Lorenz, *Organometallchemie von Übergangsmetallen*, Attempto, Tübingen, **1990**.

¹⁶³ M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme, Stuttgart, 1995.

¹⁶⁴ Durch Umsetzung eines Reaktionsaliquotes mit Benzaldehyd wurde unter Cyclisierung das entsprechende Lacton im GC/MS detektiert.

¹⁶⁵ Die Aufklärung der Regioselektivität wurde aufgrund der schlechten Ausbeuten nicht angestrebt.

¹⁶⁶ A. B. Pangborn, M. A. Giardell, R. H. Grubbs, R. K. Rosen, F. J. Timmers, *Organometallics* **1996**, *15*, 1518.

¹⁶⁷ H.-S. Lin, L. A. Paquette, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2503.

-
- ¹⁶⁸ a) B. Witulski, N. Buschmann, U. Bergsträßer, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8473; b) M. G. Saulnier, G. W. Gribble, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 757.
- ¹⁶⁹ W. C. Still, M. Khan, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- ¹⁷⁰ D. M. Willis, R. M. Strongin, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8683.
- ¹⁷¹ J.-Y. Cho, M. K. Tse, D. Holmes, R. E. Maleczka, M. R. Smith, *Science* **2002**, *295*, 305.
- ¹⁷² a) A. Finch, P. J. Gardner, E. J. Pearn, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1964**, *83*, 1314; b) R. W. Hoffmann, A. Endesfelder, H.-J. Zeiss, *Carbohydrate Res.* **1983**, *123*, 320.
- ¹⁷³ A. Fürstner, G. Seidel, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 541.

LEBENS LAUF

OLIVER BARON

16. Mai 1972

Ludwigshafen am Rhein, Deutschland

1991 – 1996

Studium: Schauspiel

Stella Adler Academy of Acting, Hollywood, Californien, USA

1999 – 2003

Studium: Chemie

Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland

27. Januar 2004

Diplom-Chemiker

Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland

2004 – 2006

Promotion

Arbeitskreis Prof. Dr. Paul Knochel

Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland

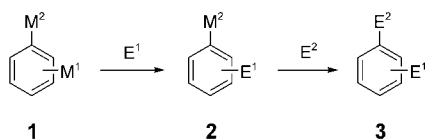
Bor-Magnesium-Reagentien

Herstellung und selektive Umsetzungen von gemischt bimetalischen aromatischen und heteroaromatischen Bor-Magnesium-Reagentien**

Oliver Baron und Paul Knochel*

Professor Peter Stanetty zum 60. Geburtstag gewidmet

Die selektive Funktionalisierung von Aryl- und Heteroarylverbindungen ist eine wichtige präparative Aufgabe. Die resultierenden polyfunktionellen (Hetero-)Arylderivate sind oft essenzielle Bausteine von Pharmazeutika, Agrochemikalien und neuen organischen Materialien.^[1] Unser Ziel war die Entwicklung bimetalischer^[2] aromatischer Derivate vom Typ **1**, die zwei Metallsubstituenten von deutlich unterschiedlicher Reaktivität tragen. Ihre stufenweise Umsetzung mit zwei Elektrophilen E¹ und E² würde Produkte von Typ **2** und **3** liefern (Schema 1).



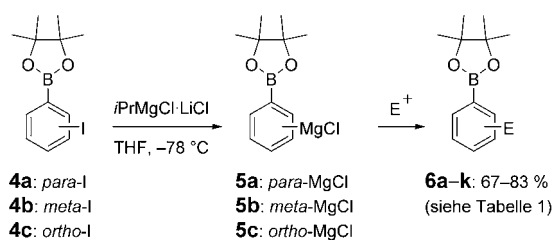
Schema 1. Reaktivität von bimetalischen Arylderivaten.

Leider ergab die Reaktion von *para*-Iodboronsäureester **4a**^[3] mit *i*PrMgCl nur das entsprechende Isopropylboronat, resultierend aus dem Angriff des Grignard-Reagens an die Boronsäureesterfunktion. Allerdings lieferte die Umsetzung mit dem neuen Reagens *i*PrMgCl·LiCl^[4] (−78 °C, 2 h) den gewünschten magnesiierten Boronsäureester **5a**, der mit unterschiedlichen Elektrophilen abgefangen werden konnte; auf diese Weise wurden Boronsäureester vom Typ **6** in guten Ausbeuten hergestellt (Schema 2, Tabelle 1). Damit lieferte die Reaktion von **5a** mit Allylbromiden in Gegenwart katalytischer Mengen CuCN·2LiCl^[5] die erwarteten allylierten Boronsäureester **6a** und **6b** in 77 bzw. 67% Ausbeute (Nr. 1 und 2 in Tabelle 1). Acylierungen wurden am effizientesten bei stöchiometrischer Transmetallierung der Grignard-Reagentien **5a** und **5b** mit CuCN·2LiCl durchgeführt. Aliphatische und aromatische Säurechloride reagierten glatt zu

[*] Dipl.-Chem. O. Baron, Prof. Dr. P. Knochel
Department Chemie und Biochemie
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 ihre finanzielle Unterstützung. Wir danken ebenfalls Chemetall und BASF für ihre großzügigen Chemikalienspenden.

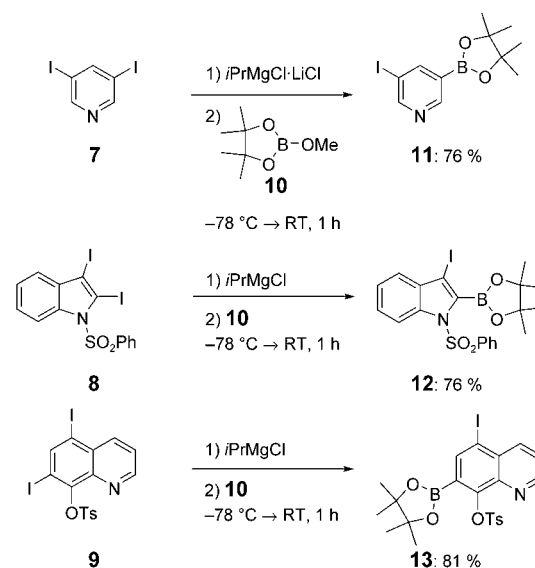
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.



Schema 2. Synthese polyfunktioneller Boronsäureester vom Typ **6** durch die Reaktion des magnesiierten Boronsäureesters vom Typ **5** mit Elektrophilen.

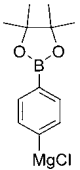

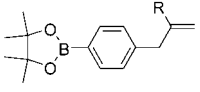
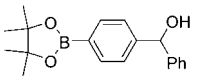

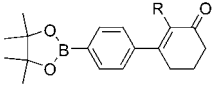
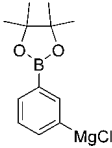
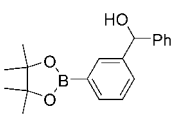
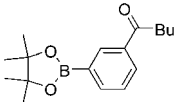

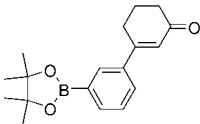
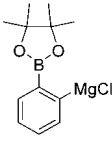

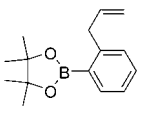
den Oxo-substituierten Boronsäureestern **6c**, **6d** und **6i** (72, 73 bzw. 71%; Nr. 3, 4 und 9). Die magnesiierten Boronsäureester **5a–b** addierten ebenfalls direkt an Benzaldehyd zu den Hydroxy-substituierten Boronsäureestern **6e** und **6h** in 83% bzw. 71% Ausbeute (Nr. 5 und 8). Die cuprierten Boronsäureester gingen leicht Additions-Eliminierungs-Reaktionen mit 3-Iodcyclohexenonen zu den erwarteten β -substituierten ungesättigten Ketonen **6f**, **6g** und **6j** (78, 79 bzw. 76%; Nr. 6, 7 und 10) ein. Erste Experimente mit dem *ortho*-magnesiierten Phenylboronsäureester **5c** zeigten, dass dieser eine geringere Reaktivität gegen Elektrophile aufwies; allerdings gelang seine Allylierung zum Boronsäureester **6k** in 71% Ausbeute (Nr. 11).

Unter Verwendung von leicht zugänglichen heterocyclischen Diiodiden wie **7**,^[6] **8**^[7] und **9**^[8] gelang über einen I/Mg-Austausch und anschließende Umsetzung mit dem Dioxaborolan **10** die Herstellung der Iodheteroarylboronsäureester **11**, **12** und **13** (76, 76 bzw. 81%; Schema 3). Interessanterweise werden diese Boronsäureester bei −78 °C leicht durch die Reaktion mit *i*PrMgCl·LiCl in die entsprechenden magnesiierten Spezies **14–16** überführt, die analog den magnesiierten carbocyclischen Boronsäureestern mit verschiedenen Elektrophilen umgesetzt werden können. Auf diese Weise führte



Schema 3. Synthese der Iod-substituierten heterocyclischen Boronsäureester **11–13** über Iod-Magnesium-Austausch. Ts = *para*-Toluolsulfonyl.

Tabelle 1: Synthese von Boronsäureestern vom Typ **6** durch die Reaktion der magnesiierten Arylboronsäureester **5a–c** mit Elektrophilen.

Nr.	5	Elektrophil	6	Ausb. [%] ^[a]
1				77
2	5a	R = H R = CO ₂ Et	6a: R = H 6b: R = CO ₂ Et	77 67
3	5a	PhCOCl	6c: R = Ph	72
4	5a	BuCOCl	6d: R = Bu	73
5	5a	PhCHO ^[b]		83
6	5a			78
7	5a	R = H R = Me	6f: R = H 6g: R = Me	79
8		PhCHO ^[b]		71
9	5b	BuCOCl		71
10	5b			76
11				71

[a] Ausbeute an analytisch reinem, isoliertem Produkt. [b] Diese Reaktion benötigt keine Transmetallierung mit CuCN·2LiCl.

die Kupfer(I)-katalysierte Allylierung von **14** und **16** zu den allylierten heterocyclischen Boronsäureestern **17a,c** in 83 und 91 % Ausbeute (Nr. 1 und 3 in Tabelle 2). Die Transmetallierung des magnesiierten 2-Indolylboronsäureesters **15** mit CuCN·2LiCl, gefolgt von der Reaktion mit Propionylchlorid lieferte den Oxo-substituierten Indolylboronsäureester **17b** in 81 % Ausbeute (Nr. 2). Die Reaktion der magnesiierten Spezies **16** mit Benzaldehyd ergab direkt den entsprechenden Alkohol in 78 % Ausbeute (Nr. 4). Alle neuen polyfunktionellen Boronsäureester gingen glatte Suzuki-Kreuzkupplungen ein. Der Boronsäureester **6h** (Tabelle 1, Nr. 8) reagierte

in Gegenwart von [PdCl₂(dppf)] (5 Mol-%; dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen)^[9] und K₂CO₃ (drei Äquivalente) bereitwillig in THF bei 60 °C (9 h) mit 4-Brombenzonnitril zum Kreuzkupplungsprodukt **18** in 92 % Ausbeute (Schema 4). Ein Eintopf-Verfahren konnte bequem durchgeführt werden, indem man den Iodboronsäureester **4a** mit *i*PrMgCl·LiCl (−78 °C, 2 h) umsetzte, gefolgt von der Addition von Benzaldehyd zum Magnesiumalkoholat **19**, das direkt unter Suzuki-Kreuzkupplungsbedingungen weiterreagierte.^[8] Diese Sequenz lieferte das Terphenyl **20** in 73 % Ausbeute an isoliertem Produkt (Schema 4). Analog konnte der *meta*-substituierte Iodboronsäureester **4b** magnesiiert, mit CuCN·2LiCl transmetalliert und mit 3-Iod-2-methylcyclohexenon zum Boronsäureester **21** umgesetzt werden. Dieser reagierte mit 4-Bromisochinolin unter Palladium-Katalyse zum heterocyclischen Produkt **22** in 52 % Gesamtausbeute (Schema 4).

Wir haben magnesiierte Aryl- und Heteroarylboronsäureester mit einer I/Mg-Austauschreaktion synthetisiert. Diese Reagentien eröffneten einen Zugang zu zahlreichen polyfunktionellen Boronsäureestern, die glatte Suzuki-Kreuzkupplungen eingingen. Weitere Aspekte dieser Methode werden zurzeit untersucht.

Experimentelles

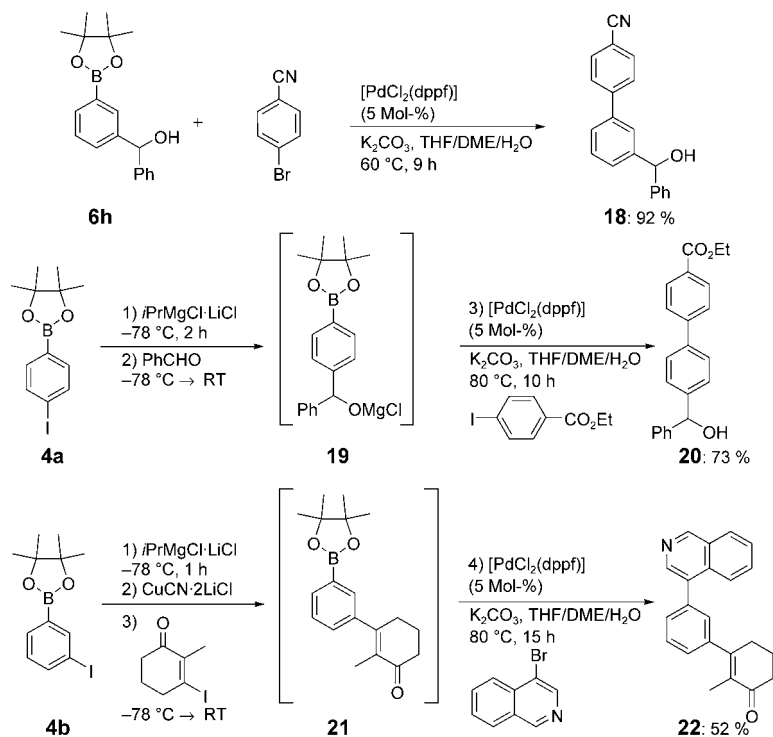
Allgemeine Arbeitsvorschrift: Synthese von **12**: In einem trockenen, mit Argon gefluteten 25-mL-Schlenk-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden **8** (0.611 g, 1.2 mmol) und THF (8 mL) vorgelegt und die Lösung auf −78 °C gekühlt. Dann wurde *i*PrMgCl (1.48 mL, 1.3 mmol, 0.88 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei dieser Temperatur 2 h gerührt, bis ein vollständiger I/Mg-Austausch durch GC-Analyse von Reaktionsaliquots detektiert wurde. Dann wurde **10** (0.158 g, 1.0 mmol) zugegeben. Die resultierende Mischung ließ man auf Raumtemperatur erwärmen und solange rühren, bis eine vollständige Umsetzung zum Boronsäureester **12** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung versetzt und mit Et₂O (4 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten Diethyletherphasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel in vacuo entfernt. Umkristallisieren aus CH₂Cl₂ ergab den Boronsäureester **12** (387 mg, 76 %) als farblosen Feststoff.

Synthese von **17b**: In einem trockenen, mit Argon gefluteten 100-mL-Schlenk-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden **12** (0.611 g, 1.2 mmol) und THF (25 mL) vorgelegt und die Lösung auf −78 °C gekühlt. Dann wurde *i*PrMgCl·LiCl (1.46 mL, 1.4 mmol, 0.96 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 15 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei dieser Temperatur

Tabelle 2: Synthese polyfunktioneller heterocyclischer Boronsäureester vom Typ **17** durch die Reaktion von magnisierten heterocyclischen Boronsäureestern mit Elektrophilen.

Nr.	Magnisierte Boronsäureester	Elektrophil	17	Ausb. [%] ^[a]
1		Allylbromid		83
2		EtCOCl		81
3		Allylbromid		91
4	16	PhCHO ^[b]		78

[a] Ausbeute an analytisch reinem, isoliertem Produkt. [b] Diese Reaktion benötigt keine Transmetallierung mit CuCN·2 LiCl.



Schema 4. Eintropfmagnesierung, Reaktion mit einem Elektrophil und Suzuki-Kreuzkupplung. DME = 1,2-Dimethoxyethan.

1 h gerührt, bis ein vollständiger I/Mg-Austausch durch GC-Analyse von Reaktionsaliquots detektiert wurde. Dann wurde CuCN·2LiCl (1.2 mL, 1.2 mmol, 1.0 M in THF) zugegeben und die resultierende Reaktionsmischung weitere 20 min bei -78°C gerührt. Anschließend wurde Propionylchlorid (0.093 g, 1.0 mmol) zugegeben, wonach man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen und solange rühren ließ, bis eine vollständige Umsetzung zum Boronsäureester **17b** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung versetzt und mit Et_2O ($4 \times 10\text{ mL}$) und CH_2Cl_2 ($3 \times 10\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel in vacuo entfernt. Umkristallisieren aus CH_2Cl_2 ergab den Indolylboronsäureester **17b** (356 mg, 81 %) als farblosen Feststoff.

Eingegangen am 14. Dezember 2004
Online veröffentlicht am 12. April 2005

Stichwörter: Boronsäureester · Heterocyclen · Kreuzkupplungen · Magnesium · Palladium

[1] Für aktuelle Fortschritte bei der selektiven Funktionalisierung von aromatischen Systemen siehe: a) J. Clayden, *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, Pergamon, New York, **2002**; b) M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2256; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206; c) R. R. Milburn, V. Snieckus, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 906; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 888; d) M. G. Debije, J. Piris, M. P. De Haas, J. M. Warman, Z. Tomovic, C. D. Simpson, M. D. Watson, K. Müllen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4641; e) J. Qu, C. Kohl, M. Pottek, K. Müllen, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1554; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1528; f) J. T. Suri, D. B. Cordes, F. E. Cappuccio, R. A. Wessling, B. Singaram, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 6037; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5857.

[2] a) I. Marek, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2887; b) I. Marek, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9463.

[3] Die Iodarylboronsäureester **4a–c** wurden durch Umsetzung der entsprechenden Iodarylmagnesiumchloride, hergestellt über I/Mg-Austausch, mit **10** erhalten (THF, $-78 \rightarrow 25^\circ\text{C}$, 1–3 h, 86–91 %); siehe Hintergrundinformationen. a) A. Finch, P. J. Gardner, E. J. Pearn, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1964**, *83*, 1314; b) R. W. Hoffmann, A. Endesfelder, H.-J. Zeiss, *Carbohydr. Res.* **1983**, *123*, 320.

[4] a) A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3396; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333; b) F. Kopp, A. Krasovskiy, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2004**, 2288; c) H. Ren, A. Krasovskiy, P. Knochel, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4215.

[5] P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390.

[6] M. Winkler, B. Cakir, W. Sander, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6135.

[7] a) B. Witulski, N. Buschmann, U. Bergsträßer, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8473; b) M. G. Saulnier, G. W. Gribble, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 757.

[8] A. Staubitz, W. Dohle, P. Knochel, *Synthesis* **2003**, 233.

[9] a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457; b) G. A. Molander, B. Biolatto, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4302.

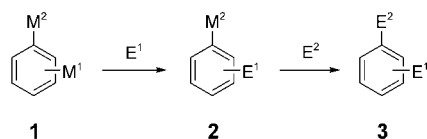
Boron–Magnesium Reagents

Preparation and Selective Reactions of Mixed Bimetallic Aromatic and Heteroaromatic Boron–Magnesium Reagents**

Oliver Baron and Paul Knochel*

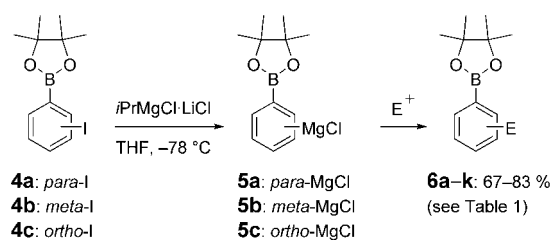
Dedicated to Professor Peter Stanetty on the occasion of his 60th birthday

The selective functionalization of aryl and heteroaryl compounds is an important synthetic task. The resulting polyfunctional (hetero)aryl derivatives are often essential building blocks in the synthesis of pharmaceuticals, agrochemicals, and new organic materials.^[1] We envisaged that bimetallic^[2] aromatic derivatives of type **1**, which bear two metal-centered substituents of distinctly different reactivity, would be useful reagents. Their stepwise reaction with two electrophiles E¹ and E² would provide products of type **2** and **3** (Scheme 1).



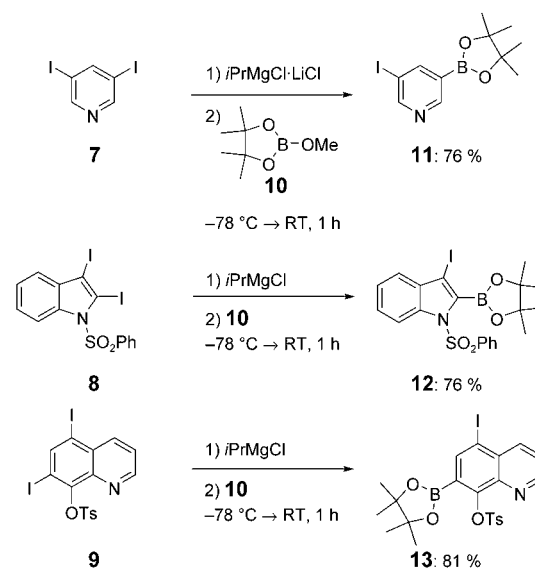
Scheme 1. Reactivity of bimetallic aryl derivatives.

Unfortunately, the reaction of *para*-iodoboronic ester **4a**^[3] with *i*PrMgCl afforded only the corresponding isopropylboronate, which results from the attack of the Grignard reagent at the boronic ester functionality. However, the reaction with the new reagent *i*PrMgCl·LiCl^[4] (−78 °C, 2 h) furnished the desired magnesiated boronic ester **5a**, which reacted with a variety of electrophiles to provide boronic esters of type **6** in good yields (Scheme 2, Table 1). Thus, the reaction of **5a** with allylic bromides in the presence of a catalytic amount of CuCN·2LiCl^[5] furnished the expected allylated boronic esters **6a** and **6b** in 77 and 67 % yield, respectively (Table 1, entries 1 and 2). Acylation reactions proceeded best when the Grignard reagents **5a** and **5b** were transmetalated stoichiometrically with CuCN·2LiCl. Both aliphatic and aromatic acid chlorides reacted smoothly to give the keto-substituted boronic esters **6c**, **6d**, and **6i** in 72, 73, and 71 % yield, respectively (Table 1, entries 3, 4, and 9). The magnesiated


 Scheme 2. Synthesis of boronic esters of type **6** by the treatment of magnesiated boronic esters **5** with electrophiles.

boronic esters **5a–b** also added directly to benzaldehyde to provide the hydroxy-substituted boronic esters **6e** and **6h** in 83 and 71 % yield, respectively (Table 1, entries 5 and 8). The boronic ester cuprates underwent a smooth addition–elimination reaction with 3-iodocyclohexenones to furnish the expected β -substituted unsaturated ketones **6f** (78 %), **6g** (79 %), and **6j** (76 %; Table 1, entries 6, 7, and 10). Preliminary experiments showed that the *ortho*-magnesiated phenylboronic ester **5c** displayed a lower reactivity towards electrophiles. However, its allylation gave the boronic ester **6k** in 71 % yield (Table 1, entry 11).

By using the readily available heterocyclic diiodides **7**,^[6] **8**,^[7] and **9**,^[8] it was possible to prepare the iodoheteroaryl boronic esters **11** (76 %), **12** (76 %), and **13** (81 %) by an I/Mg exchange followed by treatment with the dioxaborolane **10** (Scheme 3). These boronic esters were readily converted by treatment with *i*PrMgCl·LiCl at −78 °C into the related magnesiated species **14–16**, which reacted with various electrophiles as found for the magnesiated carbocyclic boronic esters. Thus, the copper(I)-catalyzed allylation of **14** and **16** provided the allylated heterocyclic boronic esters **17a** and **17c** in 83 and 91 % yield, respectively (Table 2, entries 1 and 3). Transmetalation of the magnesiated 2-indolyl boronic ester **15** with CuCN·2LiCl, followed by treatment with


 Scheme 3. Synthesis of iodo-substituted heterocyclic boronic esters **11–13** by I/Mg exchange. Ts = *p*-toluenesulfonyl.

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

[**] We thank the Fonds der Chemischen Industrie and Merck Research Laboratories (MSD) for financial support. We also thank Chemetall and BASF for generous gifts of chemicals.

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://www.angewandte.org> or from the author.

Table 1: Preparation of boronic esters of type **6** by the reaction of the magnesiated aryl boronic esters **5a–c** with electrophiles.

Entry	5	Electrophile	6	Yield [%] ^[a]
1				77
2	5a	R = H R = CO ₂ Et	6a : R = H 6b : R = CO ₂ Et	67
3	5a	PhCOCl	6c : R = Ph	72
4	5a	BuCOCl	6d : R = Bu	73
5	5a	PhCHO ^[b]	6e	83
6	5a		6f : R = H	78
7	5a	R = Me	6g : R = Me	79
8	5b	PhCHO ^[b]	6h	71
9	5b	BuCOCl	6i	71
10	5b		6j	76
11	5c		6k	71

[a] Yield of analytically pure isolated product. [b] This reaction does not require a transmetalation step with CuCN·2 LiCl.

propionyl chloride, furnished the keto-substituted indolyl boronic ester **17b** in 81% yield (Table 2, entry 2). The reaction of magnesiated species **16** with benzaldehyde gave

the corresponding alcohol directly in 78% yield (Table 2, entry 4).

All new polyfunctional boronic esters underwent smooth Suzuki cross-coupling reactions. Thus, boronic ester **6h** (Table 1, entry 8) reacted readily with 4-bromobenzonitrile in the presence of [PdCl₂(dppf)] (5 mol%; dppf = 1,1'-bis(diphenylphosphanyl)ferrocene)^[9] and K₂CO₃ (3 equiv) in THF at 60 °C (9 h) to give the cross-coupling product **18** in 92% yield (Scheme 4). In a convenient one-pot procedure, the iodoboronic ester **4a** was treated first with *i*PrMgCl·LiCl (−78 °C, 2 h) and then with benzaldehyde to provide the magnesium alcoholate **19**, which was submitted directly to Suzuki cross-coupling conditions.^[8] This sequence afforded the terphenyl derivative **20**, which was isolated in 73% yield (Scheme 4). Similarly, magnesiation of the *meta*-substituted iodoboronic ester **4b**, transmetalation with CuCN·2LiCl, and treatment with 3-iodo-2-methylcyclohexenone led to the polyfunctional boronic ester **21**, which reacted with 4-bromoisoquinoline under palladium catalysis to provide the heterocyclic product **22** in 52% overall yield (Scheme 4).

In summary, we have prepared magnesiated aryl and heteroaryl boronic esters by an I/Mg exchange. These reagents provided access to a broad array of polyfunctional boronic esters, which underwent smooth Suzuki cross-coupling reactions. Further extensions of this methodology are currently being studied in our laboratories.

Experimental Section

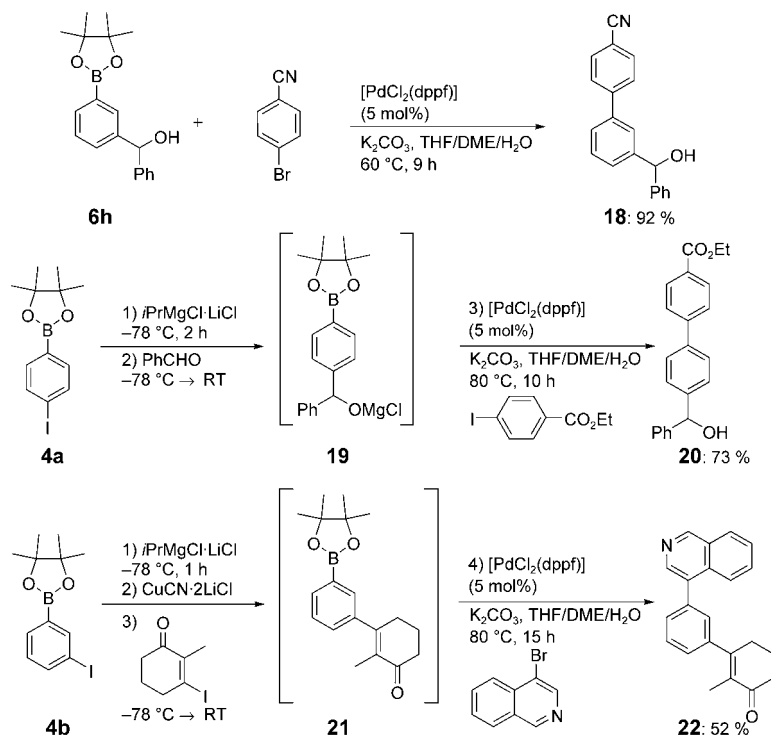
Typical procedure: Synthesis of 12: *i*PrMgCl (1.48 mL, 1.3 mmol, 0.88 M in THF) was added dropwise over 5 min to a solution at −78 °C of **8** (0.611 g, 1.2 mmol) in THF (8 mL) in a dry, argon-flushed 25-mL Schlenk tube equipped with a magnetic stirring bar and a septum. The reaction mixture was stirred at this temperature for 2 h, until completion of the I/Mg exchange was detected by GC analysis of reaction aliquots, then **10** (0.158 g, 1.0 mmol) was added. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and stirred until full conversion into the boronic ester **12** was indicated by GC analysis. The reaction mixture was then quenched with a small amount of a saturated, aqueous solution of NH₄Cl and extracted with Et₂O (4 × 10 mL), and the extracts were dried over Na₂SO₄. After filtration, the solvent was evaporated in vacuo. Recrystallization from CH₂Cl₂ yielded **12** (387 mg, 76%) as a colorless solid.

Synthesis of 17b: *i*PrMgCl·LiCl (1.46 mL, 1.4 mmol, 0.96 M in THF) was added dropwise over 15 min to a solution at −78 °C of **12** (0.611 g, 1.2 mmol) in THF (25 mL) in a dry, argon-flushed 100-mL

Table 2: Synthesis of polyfunctional heterocyclic boronic esters of type **17** by the reaction of magnesiated heterocyclic boronic esters with electrophiles.

Entry	Magnesiated boronic ester	Electrophile	17	Yield ^[a] [%]
1		allyl bromide		83
2		EtCOCl		81
3		allyl bromide		91
4	16	PhCHO ^[b]		78

[a] Yield of analytically pure isolated product. [b] This reaction does not require a transmetalation step with CuCN·2 LiCl.



Scheme 4. One-pot magnesiation, reaction with an electrophile, and Suzuki cross-coupling. DME = 1,2-dimethoxyethane.

Schlenk tube equipped with a magnetic stirring bar and a septum. The reaction mixture was stirred at this temperature for 1 h, until completion of the I/Mg exchange was detected by GC analysis of reaction aliquots, then CuCN·2 LiCl (1.2 mL, 1.2 mmol, 1.0 M in THF) was added, and the resulting mixture was stirred at -78°C for an additional 20 min. Propionyl chloride (0.093 g, 1.0 mmol) was then added, and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred until full conversion into the boronic ester **17b** was indicated by GC analysis. The reaction mixture was then quenched with a small amount of a saturated, aqueous solution of NH_4Cl and extracted with Et_2O (4×10 mL) and CH_2Cl_2 (3×10 mL), and the extracts were dried over Na_2SO_4 . After filtration, the solvent was evaporated in vacuo. Recrystallization from CH_2Cl_2 yielded the indolyl boronic ester **17b** (356 mg, 81 %) as a colorless solid.

Received: December 14, 2004

Published online: April 12, 2005

Keywords: boronic esters · cross-coupling · heterocycles · magnesium · palladium

[1] For recent advances in the selective functionalization of aromatic systems, see: a) J. Clayden, *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, Pergamon, New York, **2002**; b) M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2256; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206; c) R. R. Milburn, V. Snieckus, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 906; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 888; d) M. G. Debije, J. Piris, M. P. De Haas, J. M. Warman, Z. Tomovic, C. D. Simpson, M. D. Watson, K. Müllen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4641; e) J. Qu, C. Kohl, M. Pottek, K. Müllen, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1554; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1528; f) J. T. Suri, D. B. Cordes, F. E. Cappuccio, R. A. Wessling, B. Singaram, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 6037; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5857.

[2] a) I. Marek, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2887; b) I. Marek, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9463.

[3] The iodoaryl boronic esters **4a–c** were prepared by the treatment of the corresponding iodoaryl magnesium chlorides, obtained in turn by I/Mg exchange, with **10** (THF, $-78 \rightarrow -25^{\circ}\text{C}$, 1–3 h, 86–91 %); see Supporting Information. a) A. Finch, P. J. Gardner, E. J. Pearn, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1964**, *83*, 1314; b) R. W. Hoffmann, A. Endesfelder, H.-J. Zeiss, *Carbohydr. Res.* **1983**, *123*, 320.

[4] a) A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3396; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333; b) F. Kopp, A. Krasovskiy, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2004**, 2288; c) H. Ren, A. Krasovskiy, P. Knochel, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4215.

[5] P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390.

[6] M. Winkler, B. Cakir, W. Sander, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6135.

[7] a) B. Witulski, N. Buschmann, U. Bergsträßer, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8473; b) M. G. Saulnier, G. W. Gribble, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 757.

[8] A. Staubitz, W. Dohle, P. Knochel, *Synthesis* **2003**, 233.

[9] a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457; b) G. A. Molander, B. Biolatto, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4302.

Functionalized magnesium organometallics as versatile intermediates for the synthesis of polyfunctional heterocycles

Hiriyakkanavar Ila,^a Oliver Baron,^b Andreas J. Wagner^b and Paul Knochel^{*c}

Received (in Cambridge, UK) 29th July 2005, Accepted 30th August 2005

First published as an Advance Article on the web 5th October 2005

DOI: 10.1039/b510866g

In the last few years, we have demonstrated that the halogen/magnesium-exchange reaction is a unique method for preparing a variety of new functionalized aryl, alkenyl, heteroaryl magnesium compounds which has considerably extended the range of functionalized Grignard reagents available for synthetic purposes. A variety of functional groups such as an ester, nitrile, iodide, imine and even sensitive groups like nitro, hydroxyl and boronic ester can be tolerated in these organomagnesium compounds. We wish to describe the application of this halogen/magnesium-exchange reaction for the preparation of a broad range of five- and six-membered functionalized heteroaryl magnesium compounds and their reactions with various electrophiles providing a new entry to a range of polyfunctional heterocycles such as thiophene, furan, pyrrole, imidazole, thiazole, antipyrine, pyridine, quinoline and uracil derivatives.

1. Introduction

The synthesis of polyfunctionalized heterocyclic compounds is of considerable importance in many research areas: natural

product synthesis,¹ drug design,² molecular recognition³ and preparation of new materials with defined properties.⁴ Although directed metalation⁵ or selective Br/Li-exchange⁶ have provided very selective methods for the preparation of a wide range of lithiated heterocycles, the high polarity of the carbon–lithium bond precludes the presence of sensitive functional groups such as ester or cyano groups in these lithium organometallics due to their too high reactivity. Besides, these reactions often require low temperatures not easy to realize on an industrial scale. On the other hand, the more covalent character of the carbon–magnesium bond

^aDepartment of Chemistry, Indian Institute of Technology, Kanpur-208016, India

^bDepartment Chemie und Biochemie, Ludwig-Maximilians-Universität München, Butenandtstr. 5-13, 81377, Munich, Germany

^cDepartment Chemie und Biochemie, Ludwig-Maximilians-Universität München, Butenandtstr. 5-13, 81377, Munich, Germany.
E-mail: paul.knochel@cup.uni-muenchen.de; Fax: +49 89 2180 77680

Hiriyakkanavar Ila was born in 1944 in Mathura, India, studied chemistry at DAV College in Kanpur, and received her PhD in chemistry from the Indian Institute of Technology (IIT), Kanpur, in 1968. After a postdoctoral stay with Prof. R. L. Whistler at Purdue University, Lafayette, IN (1969) she joined the Central Drug Research Institute, Lucknow, India (1970), as a research scientist. Together with her husband, H. Junjappa, also a chemistry professor, she moved to the new North Eastern Hill University, Shillong, in 1977, to establish a school of chemistry there. She became professor in 1986 and joined the Department of Chemistry at the IIT, Kanpur, in 1995, where she is still working today. She has been elected Fellow of the Indian Academy of Science, Bangalore (1990), and Fellow of the Indian National Science Academy, New Delhi (2001). She has been Alexander von Humboldt Fellow (1984–1985 with R. Gompper in Munich; 1998, 2000, 2001 and 2003 with L. F. Fieser in Göttingen; 2004 and 2005 with Prof. Knochel in Munich), Marie Curie visiting fellow (1995, with I. Fleming in Cambridge, UK), INSA exchange visitor in the UK and France (1993, 1996), and visiting professor (Sevilla, 1999; Los Angeles, 2002). She has been a coauthor of more than 200 publications in international journals, and her research activities revolve around the design and development of new synthetic methods for biologically important molecules, especially heterocycles and domino reactions.

Oliver Baron was born in Ludwigshafen am Rhein (Germany) in 1972. Oliver first studied acting in Hollywood (USA) and then chemistry at the LMU in Munich (Germany), receiving his chemistry diploma in 2004. Oli is currently carrying out his PhD studies in the group of Professor Knochel at the Ludwig-Maximilians-University of Munich (Germany).

Andreas J. Wagner was born in Regensburg (Germany) in 1982 and is currently preparing for his diploma thesis at the Ludwig-Maximilians-University of Munich (Germany).

Paul Knochel was born in Strasbourg (France). He did his undergraduate studies at the University of Strasbourg (France) and his PhD at the ETH-Zürich with Prof. D. Seebach. He spent 4 years at the CNRS at the University Pierre and Marie Curie in Paris with Prof. J.-F. Normant and one year of post-doctoral studies at Princeton University in the laboratory of Prof. M. F. Semmelhack. In 1987, he accepted a position as Assistant Professor at the University of Michigan at Ann Arbor, Michigan. In 1991, he became Full Professor at this University and in 1992, he moved to the Philipps-University of Marburg (Germany) as C4-Professor in Organic Chemistry. In 1999, he moved to the Chemistry Department of the Ludwig-Maximilians-University in Munich (Germany). His research interests include the development of novel organometallic reagents and methods for use in organic synthesis, asymmetric catalysis and natural product synthesis.

tolerates the presence of more functional groups. The synthesis of these polyfunctional reagents is however a problem, since the insertion of magnesium metal into aryl or heteroaryl iodides bearing electron-withdrawing groups is inhibited or hampered by the presence of these functionalities.⁷ Recently, we have shown that the halogen/magnesium-exchange reaction is a unique method for the preparation of a variety of new functionalized aryl, alkenyl and heteroaryl magnesium compounds which has considerably extended the range of functionalized Grignard reagents available for synthetic purposes.⁸ The halogen/metal-exchange proceeds under mild conditions so that various sensitive functional groups such as an ester, nitrile or an amide function are tolerated during the organomagnesium reagent formation. These functionalized organometallics have an excellent reactivity towards many electrophiles and they readily undergo transmetalation to provide a wide variety of organometallic reagents which has considerably enhanced the scope of these reagents for performing cross-coupling reactions. The halogen/magnesium-exchange is an attractive method for the generation of positionally stable functionalized heteroarylmagnesium compounds. Thus, it is possible to metalate the ring positions of heteroaromatic systems, which are sometimes not accessible by direct metalation. In the present review, we wish to report applications of halogen/magnesium-exchange for the synthesis of a wide range of functionalized heteroaryl and arylmagnesium compounds and their further reactions providing an entry to numerous polyfunctional five- and six-membered heterocycles that are otherwise difficult to prepare.

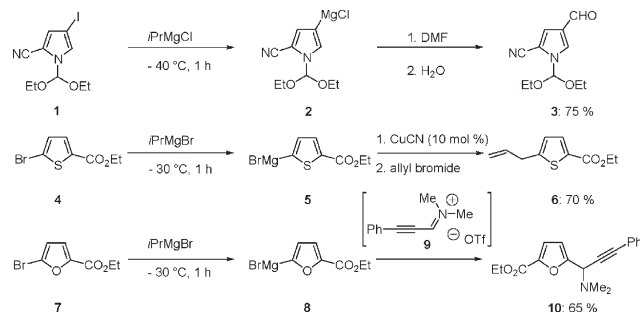
2. Synthesis of polyfunctional heterocycles using functionalized heteroaryl magnesium compounds

A variety of functionalized heteroarylmagnesium compounds bearing electron-withdrawing groups can be readily prepared by using an I/Mg- or Br/Mg-exchange between $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ and $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ within a few hours.⁸ The electronic nature of the heterocycle influences the halogen/magnesium-exchange rate: electron-poor heterocycles react faster and electron-withdrawing substituents strongly accelerate the exchange rate.

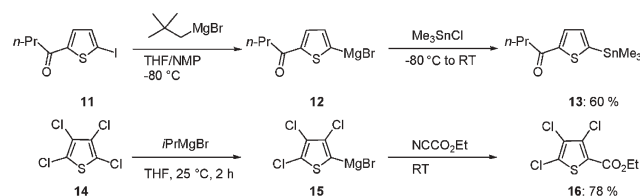
2.1 Five-membered heterocycles

Thus, the protected iodopyrrole **1** undergoes an I/Mg-exchange at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ within 1 h leading to a 3-magnesiated pyrrole **2** which reacts with DMF to furnish the 3-formylpyrrole **3** in 75% yield (Scheme 1).⁹ Similarly the bromothiophene **4** and the furan **7** bearing an electron-withdrawing ester function undergo an exchange, giving the magnesiated species **5** and **8**. Reaction of **5** with allyl bromide in the presence of a copper(I)-catalyst affords the 2-allylated thiophene **6** in 70% yield,^{10,11} whereas the furylmagnesium compound **8** adds to the immonium salt **9** (generated from the corresponding alkynyl aminal in the presence of TiF_2O) and provides the furan **10** bearing a propargylic amine functionality (Scheme 1).¹²

By tuning the reaction conditions, the preparation of a ketone containing a heteroarylmagnesium species such as **12** can also be achieved (Scheme 2).¹³ To avoid side reactions, a



Scheme 1 Preparation of five-membered heteroarylmagnesium compounds using halogen/Mg-exchange.

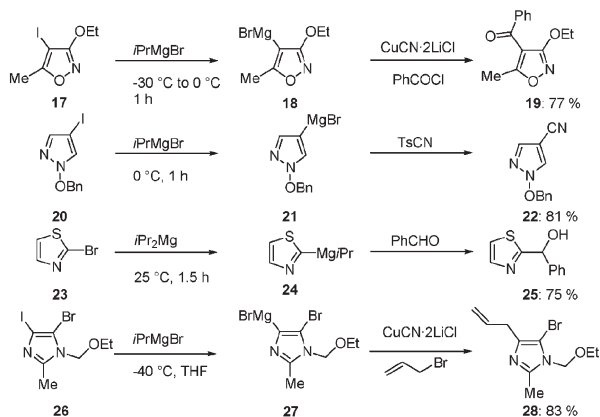


Scheme 2 Preparation of five-membered functionalized organomagnesium compounds by halogen/Mg-exchange.

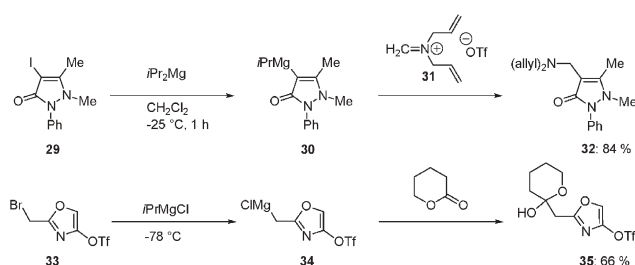
sterically hindered but still reactive Grignard reagent such as neopentylmagnesium bromide (NpMgBr) together with *N*-methylpyrrolidinone (NMP) as polar cosolvent, are the reaction conditions of choice. The Grignard reagent **12** reacts with chlorotrimethylstannane to give 2-thienylstannane **13** in 60% yield. Similarly the presence of several electron-withdrawing groups such as in tetrachlorothiophene **14** allows the performance of a Cl/Mg-exchange leading to the desired organomagnesium compound **15** which reacts with typical electrophiles such as ethyl cyanofornate yielding the trichlorothiophene-2-carboxylate (**16**) in 78% yield (Scheme 2).¹¹

Functionalized Grignard reagents derived from 1,2- and 1,3-azoles can also be prepared either by I/Mg- or Br/Mg-exchanges (Scheme 3). Thus, 4-iodo-3-ethoxy-5-methylisoxazole (**17**) is efficiently converted into the Grignard reagent **18** which reacts smoothly with benzoyl chloride in the presence of a Cu(I)-catalyst affording the highly functionalized 4-benzoylisoxazole **19** in 77% yield.¹⁴ Similarly, the positionally stable 4-magnesiated pyrazole **21** is readily generated from the 4-iodopyrazole **20** at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and could be converted to 4-cyanopyrazole **22** in 81% yield by reaction with tosyl cyanide (Scheme 3).¹⁵ The unfunctionalized 2-bromothiazole (**23**) undergoes a Br/Mg-exchange at room temperature to give 2-magnesiated thiazole **24** which on addition of benzaldehyde gives the carbinol **25** in 75% yield.¹¹ A selective I/Mg-exchange of 5-bromo-4-iodoimidazole **26** similarly provides the 4-magnesiated imidazole **27** which on allylation affords the tetrasubstituted imidazole **28** in 83% yield (Scheme 3).^{11,16}

Antipyrine derivatives have analgesic properties which makes their preparation of pharmaceutical interest. A smooth exchange occurs with 4-iodo-3-pyrazolin-5-one **29** leading to 4-magnesiated antipyrine **30** which has been trapped by the immonium salt **31**,¹⁷ resulting in the



Scheme 3 Preparation of heteroarylmagnesium compounds from azoles.



Scheme 4 Preparation of functionalized magnesium species from antipyrine and oxazole by halogen/Mg-exchange.

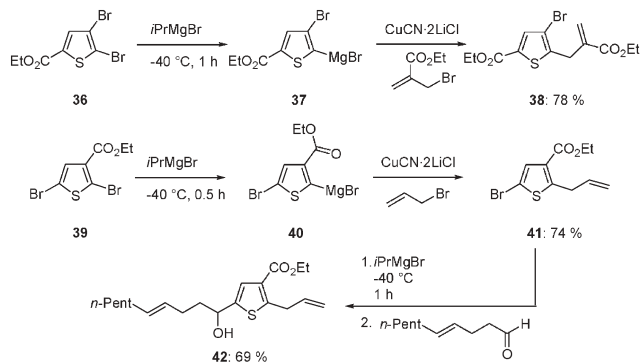
formation of 4-aminomethylated antipyrine **32** in 84% yield (Scheme 4).^{11,16}

A sensitive heterocyclic ‘benzylic’ magnesium species **34** is readily generated by a Br/Mg-exchange from bromomethylisoxazole **33** at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in the presence of δ -valerolactone in order to minimize self condensation products leading to the hemiketal **35** in 66% yield (Scheme 4).¹⁸ The reaction has been used to prepare an advanced intermediate in the total synthesis of (+)-phorboxazole.¹⁸

2.2 Selective halogen/magnesium-exchange in polyhalogenated five-membered heterocycles

Polyhalogenated heterocycles usually undergo a single regio- and chemo-selective halogen/magnesium-exchange, since after the first magnesiation, the electron density of the heterocycle increases to such an extent that the subsequent second exchange is very slow. This very general behaviour leads to highly chemoselective I/Mg- or Br/Mg-exchange reactions.^{8,10,11}

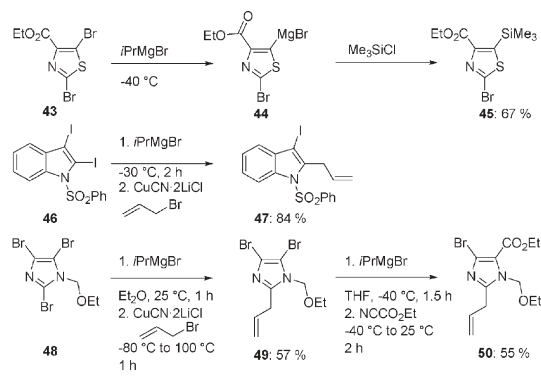
The presence of chelating groups in polyhalogenated heterocycles also influences the regioselectivity of I/Mg- and Br/Mg-exchange reactions.^{10,11} Thus, an unsymmetrically substituted 2,3-dibromothiophene such as **36** undergoes regioselective exchange only at the 2-position yielding after allylation the highly functionalized thiophene **38** in 78% yield (Scheme 5).¹¹ On the other hand, the 2,5-dibromothiophene-3-carboxylate **39** undergoes a selective Br/Mg-exchange at the 2-position owing to the chelating effect of ethoxycarbonyl group leaving the bromine at C-5 unaffected.



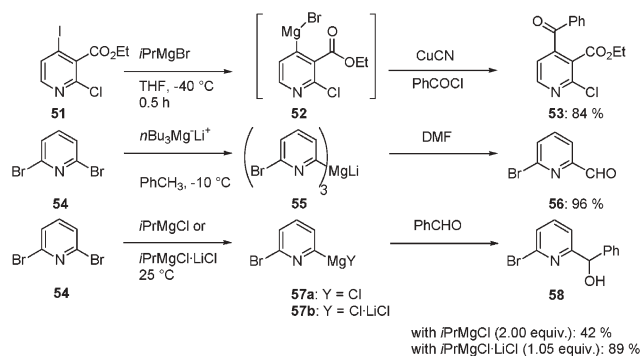
Scheme 5 Selective halogen/Mg-exchange in polyhalogenated five-membered heterocycles.

Copper(I)-catalyzed allylation of **40** with allyl bromide gives 2-allylated thiophene **41** (74%), which undergoes a second Br/Mg-exchange followed by the reaction of the 5-magnesiated species with a long chain aldehyde furnishing the polyfunctionalized thiophene **42** in 69% yield (Scheme 5).¹¹

Regio- and chemo-selective chelation controlled Br/Mg- and I/Mg-exchange has also been observed in polyhalogenated thiazole and indole derivatives such as **43** and **46** (Scheme 6).¹¹ Subsequent treatment of the chelated magnesium species (e.g. **44**) with either Me_3SiCl or with allyl bromide provides the functionalized thiazole and the indole derivatives **45** and **47** in high yields. A regioselective double Br/Mg-exchange has also been achieved with the tribromoimidazole **48** (Scheme 6).¹¹ First, the bromine at the 2-position undergoes exchange in diethyl ether due to chelation affording after allylation the 2-allyl-4,5-dibromoimidazole **49** in 57% yield. As expected, the second exchange is also regioselective leading after reaction with ethyl cyanofornate the tetrasubstituted polyfunctionalized imidazole **50** in 55% yield.¹¹ The overall sequence shows the synthetic potential of these regioselective sequential halogen/magnesium-exchange reactions for the preparation of functionalized heterocycles. The selective I/Mg-exchange has been used to convert 4,5-diiodoimidazole to 4-iodoimidazole by treatment with EtMgI followed by protonation.¹⁹



Scheme 6 Selective halogen/Mg-exchange in polyhalogenated five-membered heterocycles.



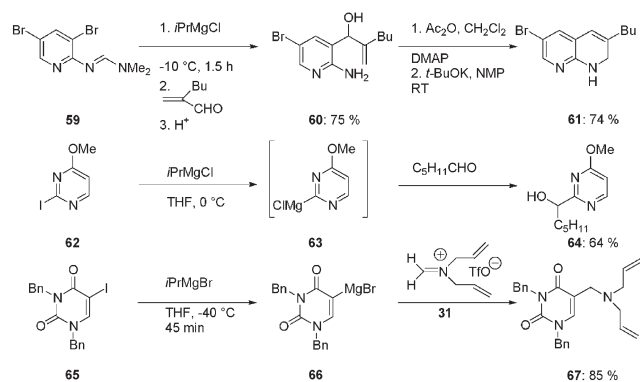
Scheme 7 Preparation of functionalized pyridylmagnesium compounds by halogen/Mg-exchange.

2.3 Functionalized six-membered heteroaryl Grignard reagents: pyridine, quinoline, diazines

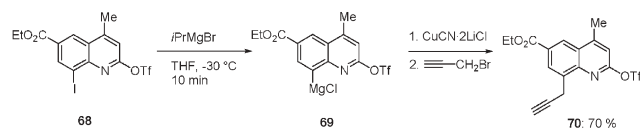
Functionalized pyridines such as **51** bearing electron poor functionalities like a chlorine and an ester group undergo a smooth I/Mg-exchange within a few minutes at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ to give the corresponding chloromagnesiated pyridine **52** (stabilized by chelation) which on reaction with benzoyl chloride in the presence of CuCN provides the trisubstituted functionalized pyridine **53** in 84% yield (Scheme 7).^{11,20} Quéguiner has studied the regioselectivity of the Br/Mg-exchange for various isomeric dibromopyridines to generate monomagnesiated bromopyridines which on subsequent treatment with various electrophiles afford regioselectively substituted functionalized pyridines in good yields.^{21,22} The use of the magnesiated species Bu_3MgLi proves to be advantageous for performing a selective Br/Mg-exchange in 2,6-dibromopyridine (**54**) on a large scale, leading to the ate complex **55**,²³ which reacts with DMF furnishing the aldehyde **56** in 96% yield (Scheme 7).²⁴ The mixed organometallic $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ allows one to perform the Br/Mg-exchange under exceedingly mild conditions. Thus, the reaction of 2,6-dibromopyridine (**54**) with $i\text{PrMgCl}$ (2.0 equiv.) affords the alcohol **58** in 42% yield,²² whereas by using $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1.05 equiv.), the carbinol **58** is obtained in 89% yield (Scheme 7).²⁵

The presence of an amidine group *ortho* to bromine strongly accelerates the selective Br/Mg-exchange of the dibromopyridine **59** due to a chelation effect leading to the selective functionalization at the 3-position by reaction with 2-butyraldehyde to give the carbinol **60** (75%), which could be transformed into dihydro-1,8-naphthyridine **61** in 74% yield in two steps *via* intramolecular cyclization (Scheme 8).²⁶ Quéguiner has developed reaction conditions which allow the preparation of various magnesiated diazines *via* an exchange on halogenated pyrimidines, pyridazine and pyrazine derivatives.²⁷ Thus, 2-iodo-4-methoxypyrimidine (**62**) undergoes an I/Mg-exchange at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ leading to the 2-magnesiated pyrimidine **63** which reacts with various electrophiles such as hexanal furnishing the 2-functionalized pyrimidine **64** in 64% yield (Scheme 8).^{11,27}

The preparation of functionalized uracils is of interest owing to the potential biological properties of this important class of heterocycles. The reaction of the *N*-protected 5-iodouracil **65** with $i\text{PrMgBr}$ leads to the formation of the corresponding



Scheme 8 Preparation of functionalized magnesium compounds from pyridine and pyrimidine derivatives.



Scheme 9 Preparation of functionalized quinolinylmagnesium compound by halogen/Mg-exchange.

magnesium compound **66**, which can be trapped by the immonium salt **31** leading the 5-aminomethyluracil **67** in 85% yield (Scheme 8).^{11,28}

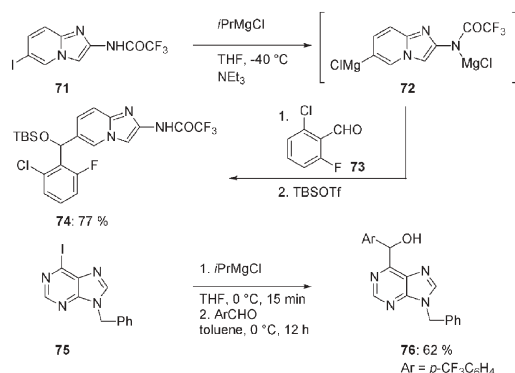
A highly functionalized 8-quinolinyl Grignard reagent such as **69** can be readily generated *via* an I/Mg-exchange on the tetrasubstituted 8-iodoquinoline **68** (Scheme 9).²⁹ The magnesiated species **69** is subjected to transmetalation with either copper(I) or zinc(II) salts followed by cross-coupling with various unsaturated halides affording a series of 8-functionalized quinolines such as **70** (Scheme 9).²⁹

2.4 Functionalized Grignard reagents from biologically important fused heterocycles

Imidazo[1,2-*a*]pyridines are a pharmaceutically useful class of heterocycles. Preparation of a range of 6-functionalized 2-aminoimidazo[1,2-*a*]pyridines of type **74** has been realized by a chemoselective I/Mg-exchange on the heterocyclic iodide **71** to give the magnesiated species **72**, which on quenching with various electrophiles like *o*-halogenated aldehyde **73** affords the 6-functionalized imidazopyridine **74** in 77% yield (Scheme 10).³⁰ Similarly, the 9-benzyl-4-iodopurine (**75**) undergoes an I/Mg-exchange in toluene in nearly quantitative yield.³¹ Such a purine derived Grignard reagent reacts selectively with aromatic aldehydes yielding the carbinol **76** in 62% yield (Scheme 10).³¹ The I/Mg-exchange has also been extended to triacetyl ribonucleoside to give the carbinol adduct but only in moderate yield.³¹

3. Preparation of heterocycles with reactive functional groups *via* functionalized heteroaryl organomagnesium compounds

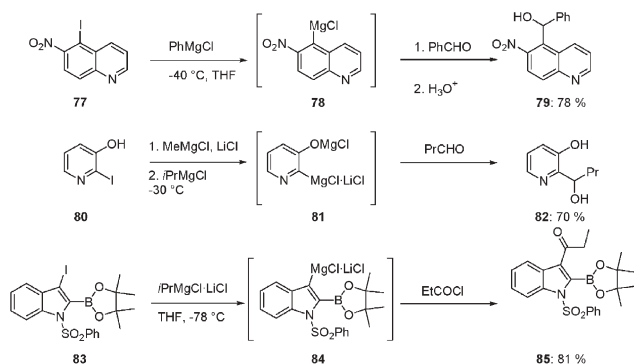
Heteroaryl magnesium reagents bearing a reactive nitro group in the *ortho* position such as **78** have been recently prepared by



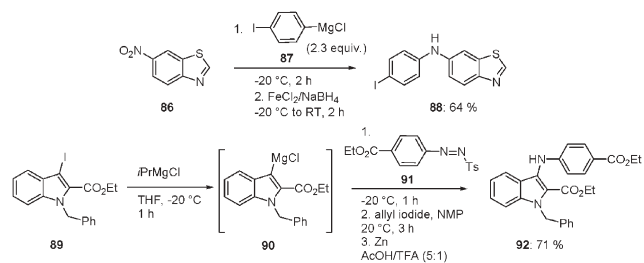
Scheme 10 Preparation of functionalized organomagnesium species from biologically important fused heterocycles.

an I/Mg-exchange on the corresponding *o*-nitroiodoquinoline **77** with PhMgCl .³² These nitro-substituted magnesiated heterocycles display excellent stability below $-40\text{ }^\circ\text{C}$ and do not undergo electron transfer reactions. The reaction of the *o*-nitromagnesiated species **78** with benzaldehyde furnishes the nitro-substituted carbinol **79** in 78% yield (Scheme 11).³² Similarly, the hydroxyl function of heterocyclic iodides such as **80** can be *in situ* protected with MeMgCl in the presence of LiCl producing magnesium phenolates which undergo a rapid I/Mg-exchange with $i\text{PrMgCl}$ giving the corresponding dimagnesiated species **81** which reacts with standard electrophiles such as butyraldehyde yielding the corresponding 3-hydroxy-2-pyridylcarbinol **82** in 70% yield (Scheme 11).³³ Heteroaryl magnesiated species bearing a boronic ester functionality can be prepared by an I/Mg-exchange.³⁴ Thus, the treatment of 3-iodo-2-indolyl boronic ester **83** with $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ furnishes the corresponding 3-magnesiated boronic ester **84** which can be acylated with propionyl chloride providing the corresponding 3-propionyl-2-indolyl boronic ester **85** in 81% yield (Scheme 11).³⁴ These polyfunctional boronic esters can be further elaborated to more complex heterocycles *via* a Suzuki cross-coupling reaction to give potential building blocks for the synthesis of pharmaceuticals, agrochemicals and new materials.

Arylamino functionalities are commonly found in pharmaceuticals and materials with interesting electronic properties.



Scheme 11 Preparation of heterocycles with reactive functional groups *via* functionalized heteroaryl organomagnesium compounds.

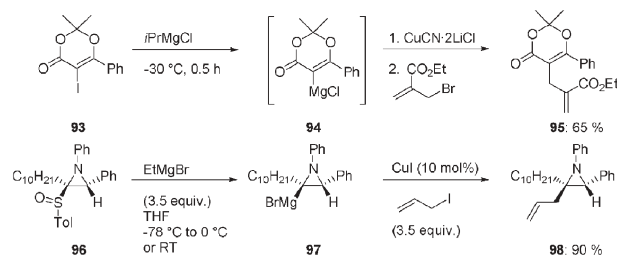


Scheme 12 Synthesis of heterocycles with functionalized arylamino functionalities.

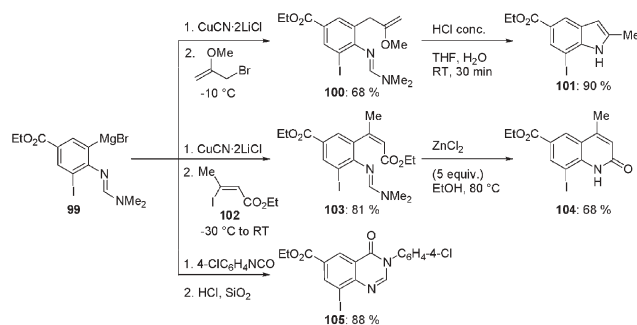
A functionalized arylamino group can be introduced into nitro-substituted heteroaryl compounds such as 6-nitrobenzothiazole (**86**) by reacting it with a functionalized arylmagnesium species like **87** followed by a reductive work-up procedure furnishing the desired 6-(arylamino)benzothiazole **88** in 64% yield (Scheme 12).³⁵ Alternatively, an arylamino functionality can be introduced by the reaction of a functionalized heteroaryl reagent such as 3-indolylmagnesium species **90** with highly electrophilic arylazo tosylamide such as **91**. Subsequent *in situ* allylation of the addition product followed by reductive cleavage with $\text{Zn}/\text{AcOH}/\text{TFA}$ furnishes the functionalized 3-(arylamino)indole **92** in 71% yield (Scheme 12).³⁶

4. Preparation of unsaturated and aliphatic heterocyclic magnesium compounds

5-Magnesiated 1,3-dioxin-4-one species such as **94** are obtained *via* an I/Mg-exchange from the corresponding 5-iodo-1,3-dioxin derivative **93**, although the organomagnesium species **94** bearing an oxygen at the β -position might have a tendency to undergo elimination (Scheme 13).³⁷ The magnesiated 1,3-dioxin **94** reacts with various electrophiles such as ethyl (bromomethyl)acrylate to give the 5-allylated 1,3-dioxin **95** in 65% yield (Scheme 13).^{37a} Sato has recently shown that non-stabilized magnesiated aziridines such as **97** can be generated from the sulfinylaziridine **96** *via* sulfoxide/Mg-exchange with excess of EtMgBr .³⁸ The aziridinylmagnesium species **97** undergoes a substitution reaction with allyl iodide in the presence of CuI affording the trisubstituted aziridine **98** in 90% yield with high retention of configuration (Scheme 13).^{38a}



Scheme 13 Preparation of unsaturated and aliphatic heterocyclic magnesium compounds.



Scheme 14 Preparation of functionalized heterocycles *via* heterocyclization of amidine protected functionalized arylmagnesium compounds.

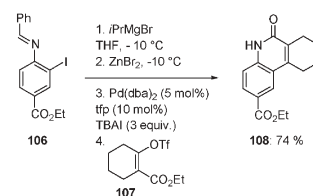
5. Heterocycle synthesis *via* heterocyclization of functionalized aryl Grignard reagents

5.1 Heterocycle synthesis *via* cyclization of amine protected functionalized arylmagnesium compounds

Use of formamidine as a protecting group allows the efficient generation of highly functionalized aminated arylmagnesium compounds which are useful scaffolds for the synthesis of polyfunctionalized indole, quinoline and quinazoline derivatives (Scheme 14).³⁹ Thus, the allylation of the magnesiated species **99**, obtained from the corresponding diiodoamidine, *via* an I/Mg-exchange with 2-methoxyallyl bromide affords 2-allylated amidine **100**, which undergoes a facile acid induced intramolecular cyclization after deprotection, to the functionalized 7-iodoindole **101** in 90% yield (Scheme 14). Alternatively, the transmetalation of the monomagnesiated species **99** by treatment with CuCN·2LiCl followed by an addition–elimination reaction with (*Z*)-2-iodo-2-enoate **102** gives the unsaturated ester **103** (81%), which is subjected to deprotection and intramolecular cyclization in the presence of ZnCl₂ furnishing the trisubstituted 2-quinolone **104** in 68% yield (Scheme 14).²⁹ This quinolone is further functionalized at the 8-position by converting it to the corresponding 2-triflate **68** with triflic anhydride/pyridine followed by successive I/Mg-exchange and treatment with various electrophiles (Scheme 9).²⁹

Several of the diversely functionalized 2-magnesiated amidines such as **99** can be transformed into biologically active quinazolinones of type **105** by treatment with a range of aryl isocyanates followed by acid work-up and treatment with silica gel (Scheme 14).³⁹ The same sequence could also be used for the synthesis of several quinazolinones on solid phase using Wang resin.³⁹

The imine protected iodoaniline **106** can also be converted into the tetrahydrophenanthridone derivative **108** by transmetalation of the corresponding magnesiated imine. Cross-coupling with cyclohexene triflate **107** with *in situ* intramolecular cyclization of the deprotected imine derivative leads to the heterocycle **108** (Scheme 15).³⁹ The phenanthridone derivative **108** can be further functionalized by its conversion to a triflate (Tf₂O/pyridine) followed by Negishi coupling with arylzinc reagents.³⁹



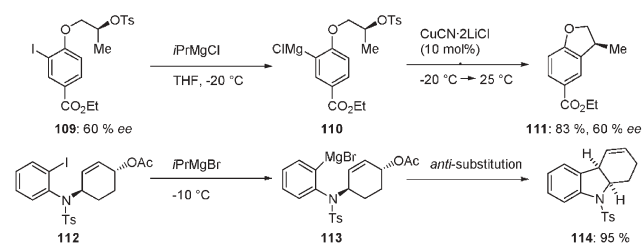
Scheme 15 Preparation of functionalized heterocycles *via* heterocyclization of imine protected functionalized arylmagnesium compounds.

5.2 Functionalized heterocycles *via* cyclization of *ortho* functionalized arylmagnesium compounds

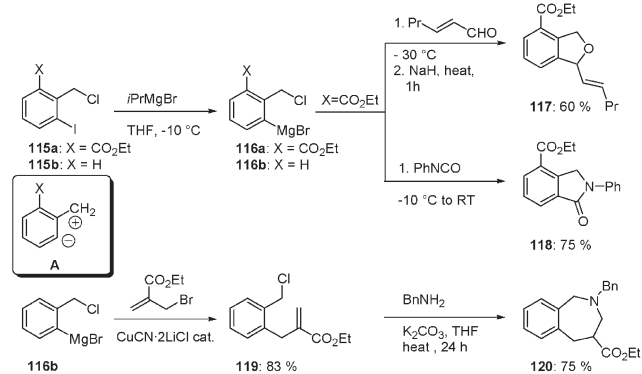
Complementary heterocyclization can also be achieved with *ortho*-functionalized arylmagnesium species that bear a more remote leaving group such as a tosylate, a halide or an acetate (Scheme 16).^{40a} Thus, the arylmagnesium species **110** derived from the iodotosylate **109** undergoes a facile stereospecific ring closure in the presence of CuCN·2LiCl with complete inversion of configuration to give the benzofuran **111** (83%) without eroding the original 60% *ee* of the starting material **109** (Scheme 16). An *anti* S_N2'-substitution is also observed with organomagnesium species **113** from the iodoacetate **112** providing *cis*-tetrahydrocarbazole **114** in nearly quantitative yield. Interestingly, the organomagnesium species **113** undergoes ring closure in the absence of a copper catalyst (Scheme 16).^{40a}

Functionalized organomagnesium reagents such as **116a–b** prepared by the selective I/Mg-exchange of the 2-chloromethyl iodobenzenes **115** are synthetic equivalents of zwitterionic synthon **A** and are well suited for heterocycle synthesis through cyclization reactions (Scheme 17).⁴¹ Thus, the reaction of the arylmagnesiated species **116a** with cinnamaldehyde or with phenyl isocyanate affords respectively the corresponding isobenzofuran **117** and the *N*-phenylphthalimidone derivative **118** in 60% and 75% yield (Scheme 17).⁴¹ Similarly, the functionalized arylmagnesium species **116b** could be converted to the benzazepine derivative **120** in 75% yield *via* an allylation with ethyl 2-(bromomethyl)acrylate in the presence of CuCN·2LiCl and subsequent intramolecular heterocyclization of the allylated product **119** in the presence of benzylamine (Scheme 17).⁴¹

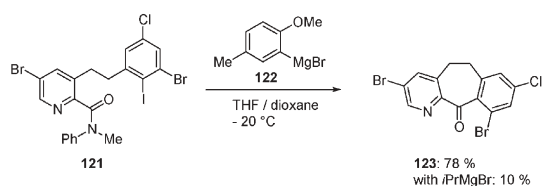
Wu has reported an efficient regio- and chemoselective cyclization of the polyfunctional amide **121** to the tricyclic heterocyclic ketone **123** which is a key intermediate in the synthesis of the potent farnesyl protein transferase inhibitor Sch 66336 (Scheme 18).⁴² The best yield of the cyclic ketone



Scheme 16 Synthesis of heterocycles *via* intramolecular heterocyclization of functionalized organomagnesium compounds.



Scheme 17 Synthesis of heterocycles *via* heterocyclization of *o*-functionalized arylmagnesium compounds.



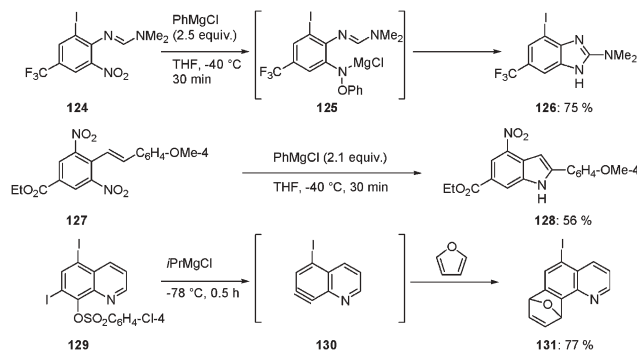
Scheme 18 Synthesis of the key precursor for Sch 66336 by cyclization of *o*-functionalized arylmagnesium compounds.

123 (78%) is obtained when 2-methoxy-5-methylphenylmagnesium bromide (**122**) is used to effect the I/Mg-exchange on the sterically crowded substrate **121**. Alkyl- or aryl-lithiums were not found suitable for this exchange reaction. Also *i*PrMgBr and other sterically crowded Grignard reagents give the cyclic ketone **123** in lower yields (Scheme 18).⁴²

5.3 Heterocycles *via* cyclizations of functionalized magnesium nitrenoids and benzyne intermediates

A number of highly functionalized benzimidazole and indole derivatives can be prepared in high yields on treatment of sterically crowded *o*-nitro substituted amidines or *ortho*-nitro substituted stilbenes with phenylmagnesium chloride (2 equiv.) (Scheme 19).⁴³ Thus, *o*-nitroamidine **124** on treatment with PhMgCl at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ affords within 0.5 h, the corresponding disubstituted 2-(dimethylamino)benzimidazole **126** in 75% yield (Scheme 19). Similarly, the reaction of 2,6-dinitrostilbene **127** with PhMgCl under similar conditions furnishes the highly functionalized 2-arylindole **128** in 56% yield.⁴³ The formation of these heterocycles is best explained through the involvement of functionalized magnesium nitrenoids of type **125** generated by the attack of PhMgCl on oxygen of a nitroso intermediate formed during the reaction. An intramolecular C–H insertion of the nitrene furnishes these polyfunctionalized heterocycles. The mild reaction conditions and the faster rate of cyclization assures broad functional group compatibility in these substrates such as CN, CO₂Et, CF₃, Br, Cl and OMe.⁴³

Highly functionalized bridged benzo-fused oxabicycles can be synthesized by cycloaddition of furan with functionalized benzynes obtained by readily tunable elimination of the 2-magnesiates arylsulfonates obtained by an I/Mg-exchange on the functionalized *o*-iodoarylsulfonates (Scheme 19).^{44a}

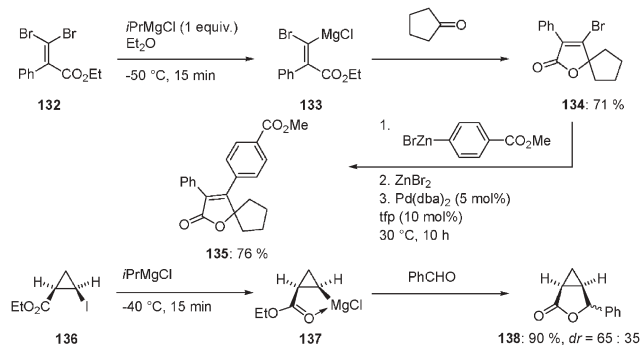


Scheme 19 Synthesis of functionalized heterocycles *via* cyclization of functionalized nitrenoids and benzyne intermediates.

Thus, the iodoquinolinyl sulfonate **129** is readily converted into the corresponding magnesiates species which on elimination gives the functionalized benzyne intermediate of type **130** (Scheme 19). This intermediate **130** undergoes an *in situ* cycloaddition with furan to provide the quinoline fused oxabicyclic **131** in 77% yield.^{44a} A variety of functionalities such as iodine, ester, nitrile, trifluoromethyl and the sensitive groups like keto and nitro are tolerated in these aryl intermediates for the first time.⁴⁴

6. Synthesis of oxygen heterocycles *via* cyclization of functionalized alkenyl, cyclopropyl and aliphatic organomagnesium compounds and the related carbenoids

The I/Mg-exchange method has also been used to generate functionalized alkenylmagnesium compounds from the corresponding β -iodoenoates with high stereoselectivity.⁴⁵ These alkenylmagnesium reagents add to various aldehydes and ketones followed by *in situ* lactonization, furnishing the corresponding unsaturated lactones in high yields.⁴⁵ Of particular interest is the generation of the functionalized alkenylmagnesium carbenoids of type **133** from the corresponding dibromoenoates like **132** through a highly stereospecific I/Mg-exchange (Scheme 20).⁴⁶ These functionalized alkenylmagnesium carbenoids also react with various acyclic and cyclic aldehydes and ketones in a highly stereoselective manner with retention of configuration providing polyfunctional unsaturated spirolactones such as **134** in 71% yield



Scheme 20 Synthesis of functionalized γ -lactones *via* cyclization of functionalized alkenyl- and cyclopropylmagnesium compounds.

(Scheme 20).⁴⁶ The spirobromolactone **134** can be further functionalized *via* Negishi coupling with an arylzinc reagent to give the cross-coupled lactone **135** in 76% yield (Scheme 20).⁴⁶

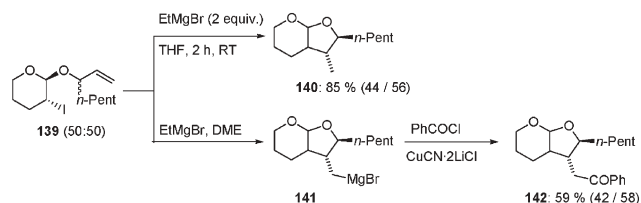
Using an I/Mg-exchange, it has also been possible to prepare functionalized cyclopropylmagnesium chloride and the corresponding carbenoid species in a highly stereoselective manner (Scheme 20).⁴⁷ Thus, the readily available 2-iodocyclopropane carboxylate **136** undergoes a facile I/Mg-exchange to give *cis*-cyclopropylmagnesium chloride **137** which shows excellent stability due to the chelating and inductive effect of the ester group. Compound **137** undergoes spontaneous addition and lactonization with benzaldehyde to give the cyclopropyl fused lactone **138** as a separable mixture of two diastereoisomers (Scheme 20).⁴⁷

Oshima has shown that a variety of β -iodoacetals like **139** undergo intramolecular radical type cyclization on treatment with EtMgBr in THF to give a fused tetrahydrofuran derivative such as **140** in 85% yield (Scheme 21).⁴⁸ Interestingly, the use of DME as solvent instead of THF dramatically changes the reaction course affording a cyclic organomagnesium compound like **141** which can be coupled with various electrophiles like benzoyl chloride to give the functionalized bicyclic furan derivative **142** in 59% yield (Scheme 21).⁴⁸

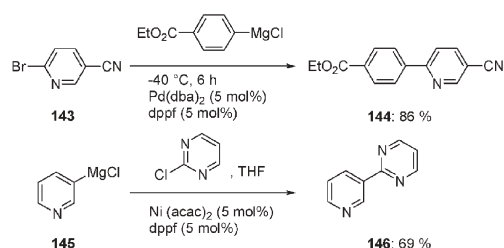
7. Heterocycle synthesis *via* cross-coupling of functionalized aryl and heteroaryl magnesium compounds

The availability of functionalized organomagnesium compounds has considerably enhanced the scope of these reagents for performing cross-coupling reactions which are frequently used in the synthesis of polyfunctional heterocycles. Thus, 4-carboethoxyphenylmagnesium chloride directly undergoes a cross-coupling reaction with substituted 2-halopyridines like **143** in the presence of a Pd(0)-catalyst and dppf to give the functionalized pyridine **144** in 86% yield (Scheme 22).^{49,50} These remarkably fast cross-coupling reactions do not proceed in the absence of the palladium catalyst and are therefore not direct addition–elimination reactions. These reactions proceed rather through an organopalladate of the type $[\text{MgX}]^+[\text{ArPdL}_2]^-$ which undergoes a fast addition–elimination reaction with 2-halopyridines.^{49,50}

Alternatively, the heterocycle magnesium species such as 3-pyridylmagnesium chloride **145** has been subjected to a cross-coupling reaction with various chloroazines like 2-chloropyrimidine affording the corresponding 3-(2-pyrimidyl)pyridine (**146**) in 69% yield (Scheme 22).⁵¹ A Ni(0)-catalyst is



Scheme 21 Synthesis of functionalized oxygen heterocycles *via* cyclization of functionalized alkylmagnesium compounds.



Scheme 22 Synthesis of heterocycles *via* cross-coupling of functionalized organomagnesium compounds.

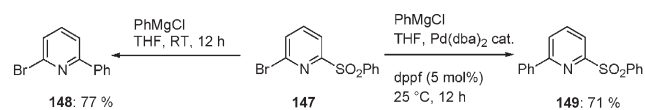
found to be more efficient than palladium catalysis for this coupling reaction with haloazines.⁵¹

Quéguiner has reported an interesting chemoselectivity in the cross-coupling reaction of bromosulfone **147** (Scheme 23).⁵⁰ Thus, PhMgCl reacts with the disubstituted pyridine **147** by direct substitution of the phenylsulfonyl group leading to 2-bromo-6-phenylpyridine (**148**) in 77% yield. On the other hand, the use of a palladium catalyst allows the preparation of functionalized 2-phenylpyridine-6-sulfone **149** in 71% yield (Scheme 23).⁵⁰

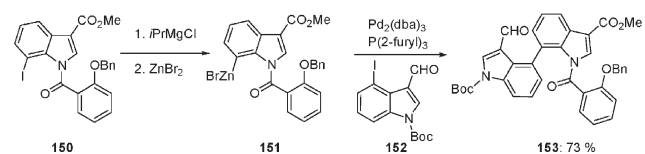
The highly functionalized 4,7-bisindole **153**, a precursor for the synthesis of diazonamide A, a highly potent anticancer agent, has been prepared starting from the polyfunctionalized zinc reagent **151** obtained from the iodide **150** through an I/Mg-exchange (Scheme 24).⁵² The organozinc reagent reacts readily with the indolylaldehyde **152** in the presence of a palladium catalyst under mild conditions to furnish the bis-indole compound **153** in 73% yield (Scheme 24).⁵²

The low cost and toxicity of iron(III)-salts has allowed these complexes to be used with success in several coupling reactions,⁵³ especially with aliphatic Grignard reagents leading to a large variety of polysubstituted heterocycles which has been recently reviewed by Fürstner.⁵⁴ Heterocyclic ketones such as **155** bearing several functionalities can be prepared in high yields by acylation of a 4-carboethoxyphenylmagnesium compound with more reactive acyl cyanides like **154** (Scheme 25).⁵⁵ The yields of the ketones are found to be lower in the absence of iron catalyst or with the corresponding acyl chlorides.⁵⁶

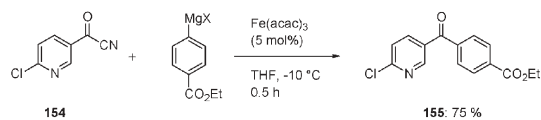
Cahiez has recently developed a novel, highly chemoselective homocoupling of functionalized aryl- and heteroaryl



Scheme 23 Example of chemoselective palladium-catalyzed cross-coupling of 2-phenylsulfonyl pyridines.



Scheme 24 Synthesis of diazonamide A precursor by palladium-catalyzed cross-coupling with a functionalized organozinc reagent.



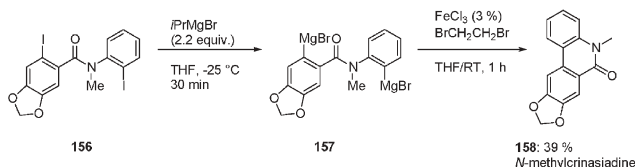
Scheme 25 Synthesis of heteroaryl ketones by iron(III)-catalyzed acylation of functionalized organomagnesium compounds with acyl cyanides.

Grignard reagents using iron-catalysis for the synthesis of functionalized biaryl and biheteroaryl compounds.⁵⁷ Its intramolecular homocoupling version has been applied for the total synthesis of the alkaloid, *N*-methylcrinasiadine (**158**) (Scheme 26). Thus, highly functionalized bis-arylmagnesium compound **157** obtained from the diiodo compound **156** via I/Mg-exchange affords *N*-methylcrinasiadine (**158**) in 39% overall yield on treatment with 3% FeCl₃ in the presence of 1,2-dibromoethane at room temperature (Scheme 26).⁵⁷

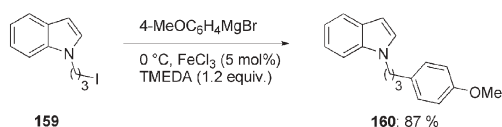
Nakamura has reported an efficient iron catalyzed cross-coupling of functionalized aryl Grignard reagents with alkyl halides.⁵⁸ Use of TMEDA as additive was found to be most important to suppress side reactions of the alkyl iodide such as elimination and reduction. Under these conditions, sensitive heterocycles like 1-(triiodomethyl)-1,2-dihydro-indole (**159**) underwent efficient coupling with 4-methoxyphenylmagnesium bromide in the presence of an iron catalyst to afford 1-(triarylmethyl)-1,2-dihydroindole (**160**) in 87% yield (Scheme 27).⁵⁸

This iron-catalyzed cross-coupling reaction has been realized with aryl halides/sulfonates and alkylmagnesium reagents, however, the cross-coupling between two aryl moieties remained problematic owing to extensive homocoupling reactions of the arylmagnesium species. On the other hand, it is observed that the iron-catalyzed cross-coupling reaction between functionalized aryl- or heteroaryl-copper reagents derived from the corresponding organomagnesium reagents proceeds readily with functionalized aryl iodides.⁵⁹

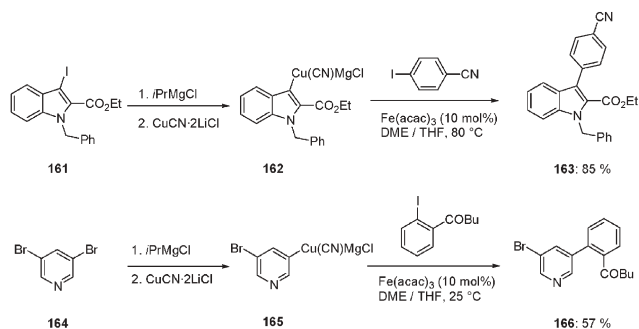
Thus, the 3-indolylcopper reagent **162** derived from 2-carboethoxy-3-iodoindole (**161**) by I/Mg-exchange followed by treatment with CuCN·2LiCl, reacts with 4-cyanoiodobenzene in the presence of Fe(acac)₃ as catalyst to give 3-(4-cyanophenyl)-2-carboethoxyindole (**163**) in 85% yield



Scheme 26 Synthesis of *N*-methylcrinasiadine by intramolecular iron(III)-catalyzed cross-coupling of functionalized arylmagnesium compounds.



Scheme 27 Functionalization of heterocycles by iron(III)-catalyzed cross-coupling of arylmagnesium compounds.



Scheme 28 Synthesis of heterocycles via iron(III)-catalyzed cross-coupling of functionalized organocopper compounds.

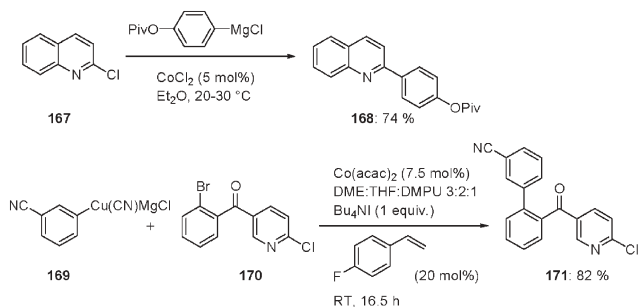
(Scheme 28).⁵⁹ Similarly, the 3-pyridylcopper reagent **165** prepared from the corresponding 3,5-dibromopyridine (**164**) yields the corresponding highly functionalized 3-bromo-5-(2-pivaloylphenyl)pyridine (**166**) in 57% yield on coupling with 2-pivaloyliodobenzene in the presence of Fe(acac)₃ (10 mol%) (Scheme 28).⁵⁹ The new procedure not only represents an economic way (approximately three times cheaper than Pd-catalyzed reactions) to perform aryl–aryl or heteroaryl cross-couplings, but the synergetic effect between copper and iron also opens up new synthetic possibilities for the future.

8. Synthesis of polyfunctional heterocycles via cobalt(II)-catalyzed cross-coupling reaction

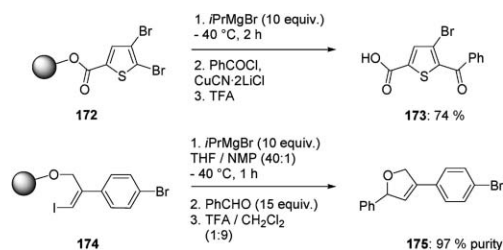
Finally, 2-chloroazines such as 2-chloroquinoline (**167**) undergo efficient cross-coupling with arylmagnesium compounds in the presence of cobalt(II) chloride (5 mol%) at room temperature, yielding the corresponding arylated heterocycles such as 2-arylquinoline **168** in 74% yield (Scheme 29).⁶⁰ Similarly, the functionalized heterocyclic ketone **171** is prepared in 82% yield by coupling of functionalized arylcopper reagent **169** and *o*-bromoketone **170** in the presence of Co(acac)₂ as a catalyst, Bu₄NI and 4-fluorostyrene as additives (Scheme 29).⁶¹

9. Synthesis of polyfunctional heterocycles via functionalized organomagnesium compounds on solid phase

Using heterocyclic bromo compounds attached to resin, several of the functionalized heterocyclic Grignard reagents



Scheme 29 Synthesis of heterocycles via cobalt(II)-catalyzed cross-coupling of organomagnesium and organocopper compounds.



Scheme 30 Synthesis of polyfunctional heterocycles on solid phase via functionalized organomagnesium compounds.

can be generated on resin and reacted with various electrophiles.^{8b,11,39} Thus, a number of bromothiophenes and furans have been attached to Wang resin leading to a substrate like **172** (Scheme 30).⁶² Treatment of **172** with excess of *i*PrMgBr (10 equiv.) at low temperature followed by reaction with various electrophiles like benzoyl chloride affords after cleavage from resin (TFA), a range of functionalized thiophenes like **173** (Scheme 30).^{8b,11} Similarly, treatment of the resin attached (*Z*)-alkenyl iodide **174** with an excess of *i*PrMgBr followed by addition of benzaldehyde furnishes after cleavage from resin the 2,5-dehydrofuran **175** in 97% purity (Scheme 30).⁶²

Conclusions

We have described in this review the applications of the halogen/magnesium-exchange reaction for the generation of a variety of functionalized five- and six-membered heteroaryl-magnesium compounds and their subsequent reactions with several electrophilic substrates to provide a range of regioselectively functionalized heterocycles. A variety of polyfunctional heterocycles bearing even sensitive functional groups like nitro, keto, hydroxyl and boronic acid ester can be synthesized by this route. Also, many of the functionalized aryl- and heteroaryl-magnesium compounds can be subjected to heterocyclization or cross-coupling reactions providing new scaffolds for heterocycle synthesis. In view of the growing importance of heterocyclic compounds in various fields like drug discovery, chemical genetics, materials science and molecular recognition *etc.*, we believe that functionalized organomagnesium compounds will play a key role in diversity oriented synthesis of these important classes of compounds.

Notes and references

- (a) K. C. Nicolaou and E. J. Sorensen, in *Classics in Total Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 1996; (b) P. Wipf and S. Venkatraman, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 6517; (c) P. Wipf and G. B. Hayes, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 6987; (d) P. Wipf and W. Xu, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 6556.
- (a) G. R. Newkome and W. W. Pandler, in *Contemporary Heterocyclic Chemistry*, Wiley, New York, 1982; (b) T. L. Gilchrist, in *Heterocyclic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 1995; (c) E. Boucher, M. Simard and J. D. Wuest, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 1408.
- (a) M. W. Pecuh, A. D. Hamilton, J. Sánchez-Quesada, J. de Mendoza, T. Haack and E. Giralt, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 9327; (b) E. Fan, C. Vincent, C. M. S. Goodman, V. Jubian and A. D. Hamilton, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 2551.
- R. Ziessel, *Synthesis*, 1999, 1839.

- (a) V. Snieckus, *Chem. Rev.*, 1990, **90**, 879; (b) P. Rocca, F. Marsais, A. Goddard and G. Quéguiner, *Tetrahedron*, 1993, **49**, 49; (c) T. Sakamoto, Y. Kondo, N. Murata and H. Yamanaka, *Tetrahedron*, 1993, **49**, 9713.
- B. H. Lipshutz and W. Hagen, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 5865.
- T. P. Burns and R. D. Rieke, *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 3674.
- (a) P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis and V. A. Vu, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2003, **42**, 4302; (b) L. Boymond, M. Rottländer, G. Cahiez and P. Knochel, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1998, **37**, 1701; (c) A. E. Jensen, W. Dohle, I. Sapountzis, D. M. Lindsay, V. A. Vu and P. Knochel, *Synthesis*, 2002, 565; (d) M. Rottländer, L. Boymond, L. Bérillon, A. Leprêtre, G. Varchi, S. Avolio, H. Laaziri, G. Quéguiner, A. Ricci, G. Cahiez and P. Knochel, *Chem. Eur. J.*, 2000, **6**, 767.
- M. Bergauer and P. Gmeiner, *Synthesis*, 2001, 2281.
- M. Abarbri, F. Dehmel and P. Knochel, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 7449.
- M. Abarbri, J. Thibonnet, L. Bérillon, F. Dehmel, M. Rottländer and P. Knochel, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 4618.
- N. Gommermann, C. Koradin and P. Knochel, *Synthesis*, 2002, 2143.
- F. F. Kneisel and P. Knochel, *Synlett*, 2002, 1799.
- H. Kromann, F. A. Sløk, T. N. Johansen and P. Krogsgaard-Larsen, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 2195.
- J. Felding, J. Kristensen, T. Bjerregaard, L. Sander, P. Vedsø and M. Begtrup, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 4196.
- F. Dehmel, M. Abarbri and P. Knochel, *Synlett*, 2000, 345.
- N. Millot, C. Piazza, S. Avolio and P. Knochel, *Synthesis*, 2000, 941.
- A. B. Smith, III, K. P. Minibiole, P. R. Verhoest and M. Schelhaas, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 10942.
- C. J. Lovely, H. Du and H. V. Rasika Dias, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 1319.
- L. Bérillon, A. Leprêtre, A. Turck, N. Plé, G. Quéguiner, G. Cahiez and P. Knochel, *Synlett*, 1998, 1359.
- F. Trécourt, G. Breton, V. Bonnet, F. Mongin, F. Marsais and G. Quéguiner, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 4339.
- F. Trécourt, G. Breton, V. Bonnet, F. Mongin, F. Marsais and G. Quéguiner, *Tetrahedron*, 2000, **56**, 1349.
- (a) T. Mase, I. N. Houpis, A. Akao, I. Dorziotis, K. Emerson, T. Hoang, T. Iida, T. Itoh, K. Kamei, S. Kato, Y. Kato, M. Kawasaki, F. Lang, J. Lee, J. Lynch, P. Maligres, A. Molina, T. Nemato, S. Okada, R. Reamer, J. Z. Song, D. Tschäen, T. Wada, D. Zewge, R. Volante, P. J. Reider and K. Tomimoto, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 6775; (b) T. Ida, T. Wada, K. Tomimoto and T. Mase, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 4841.
- (a) K. Kitigawa, A. Inoue, H. Shinokubo and K. Oshima, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2000, **39**, 2481; (b) A. Inoue, K. Kitigawa, H. Shinokubo and K. Oshima, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 4333.
- A. Krasovskiy and P. Knochel, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, **43**, 3333.
- G. Varchi, A. E. Jensen, W. Dohle, A. Ricci, G. Cahiez and P. Knochel, *Synlett*, 2001, 477.
- A. Leprêtre, A. Turck, N. Plé, P. Knochel and G. Quéguiner, *Tetrahedron*, 2000, **56**, 265.
- M. Abarbri and P. Knochel, *Synlett*, 1999, 1577.
- A. Staubitz, W. Dohle and P. Knochel, *Synthesis*, 2003, 233.
- C. Jaramillo, J. C. Carretero, J. E. de Diego, M. del Prado, C. Hamdouchi, J. L. Roldán and C. Sánchez-Martínez, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 9051.
- T. Tobrman and D. Dvořák, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 4289.
- I. Sapountzis, H. Dube, R. Lewis, N. Gommermann and P. Knochel, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 2445.
- F. Kopp, A. Krasovskiy and P. Knochel, *Chem. Commun.*, 2004, 2288.
- O. Baron and P. Knochel, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**, 3133.
- I. Sapountzis and P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 9390.
- I. Sapountzis and P. Knochel, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, **43**, 897.
- (a) J. Thibonnet, V. A. Vu, L. Bérillon and P. Knochel, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 4787; (b) see also J. F. Brière, R. H. Blaauw, J. C. Benningshof, A. E. van Ginkel, J. H. van Maarseveen and A. Hiemstra, *Eur. J. Org. Chem.*, 2001, 2371.

- 38 (a) T. Satoh, R. Matsue, T. Fujii and S. Morikawa, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 3891; (b) T. Satoh, T. Sato, T. Oohara and K. Yamakawa, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 3973.
- 39 D. M. Lindsay, W. Dohle, E. Jensen, F. Kopp and P. Knochel, *Org. Lett.*, 2002, **4**, 1819.
- 40 (a) F. F. Kneisel, Y. Monguchi, K. M. Knapp, H. Zipse and P. Knochel, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 4875; (b) H. Nishiyama, K. Isaka, K. Itoh, K. Ohno, H. Nagase, K. Matsumoto and H. Yishiwara, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 407.
- 41 T. Delacroix, L. Bérillon, G. Cahiez and P. Knochel, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 8108.
- 42 M. Poirier, F. Chen, C. Bernard, Y.-S. Wong and G. G. Wu, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 3795.
- 43 W. Dohle, A. Staubitz and P. Knochel, *Chem. Eur. J.*, 2003, **9**, 5323.
- 44 (a) I. Sapountzis, W. Lin, M. Fischer and P. Knochel, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, **43**, 4364; (b) W. Lin, I. Sapountzis and P. Knochel, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**, 4258.
- 45 I. Sapountzis, W. Dohle and P. Knochel, *Chem. Commun.*, 2001, 2068.
- 46 V. A. Vu, I. Marek and P. Knochel, *Synthesis*, 2003, 1797.
- 47 V. A. Vu, I. Marek, K. Polborn and P. Knochel, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2002, **41**, 351.
- 48 A. Inoue, H. Shinokubo and K. Oshima, *Org. Lett.*, 2000, **2**, 651.
- 49 V. Bonnet, F. Mongin, F. Trécourt, G. Quéguiner and P. Knochel, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 5717.
- 50 V. Bonnet, F. Mongin, F. Trécourt, G. Quéguiner and P. Knochel, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 4429.
- 51 V. Bonnet, F. Mongin, F. Trécourt, G. Breton, F. Marsais, P. Knochel and G. Quéguiner, *Synlett*, 2002, 1008.
- 52 K. S. Feldman, K. J. Eastman and G. Lessene, *Org. Lett.*, 2002, **4**, 3525.
- 53 (a) R. S. Smith and J. K. Kochi, *J. Org. Chem.*, 1976, **41**, 502; (b) A. Fürstner, A. Leitner, M. Mendez and H. Krause, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 13856; (c) A. Fürstner and A. Leitner, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2002, **41**, 609; (d) W. Dohle, F. Kopp, G. Cahiez and P. Knochel, *Synlett*, 2001, 1901; (e) M. Rottländer and P. Knochel, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 203; (f) G. Cahiez and S. Marquais, *Pure Appl. Chem.*, 1996, **68**, 53; (g) G. Cahiez and H. Advedissian, *Synthesis*, 1998, 1199.
- 54 A. Fürstner, *Chem. Lett.*, 2005, **34**, 624.
- 55 C. Duplais, F. Bures, I. Sapountzis, T. J. Korn, G. Cahiez and P. Knochel, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, **43**, 2968.
- 56 (a) A. Fürstner, D. DeSouza, L. Parra-Rapado and J. T. Jensen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2003, **42**, 5358; (b) B. Scheiper, M. Bonnekesel, H. Krause and A. Fürstner, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 3943.
- 57 G. Cahiez, C. Chaboche, F. Mahuteau-Betzer and M. Ahr, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 1943.
- 58 M. Nakamura, K. Matsuo, S. Ito and E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 3686.
- 59 I. Sapountzis, W. Lin, C. Kofink, C. Despotopoulou and P. Knochel, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**, 1654.
- 60 T. J. Korn, G. Cahiez and P. Knochel, *Synlett*, 2003, 1892.
- 61 T. J. Korn and P. Knochel, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**, 2947.
- 62 M. Rottländer, L. Boymond, G. Cahiez and P. Knochel, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 1080.

Preparation and Reactions of Heteroaryl Organomagnesium Compounds

Hiriyakkanavar Ila^a, Oliver Baron^b, Andreas J. Wagner^b and Paul Knochel*

(Received <Month> <Date>, <Year>; CL-<04800**

Abstract:

The halogen/magnesium-exchange reaction has opened new perspectives in organic synthesis and has considerably extended the range of available functionalized aryl and heteroaryl magnesium compounds bearing functional groups such as ester, nitrile, iodide, imine or even sensitive groups like nitro, hydroxyl and boronic esters. The present review summarizes the applications of these functionalized heteroaryl- and arylmagnesium compounds for the synthesis of a wide variety of regiospecifically functionalized five and six membered heterocycles.

1. Introduction

The selective functionalization of heteroaryl compounds is an important synthetic task. The resulting polyfunctional heteroaryl derivatives are often essential building blocks in the synthesis of natural products,¹ drugs,² new materials with defined properties³ or for the use in molecular recognition.⁴ Although, directed metalation⁵ or selective bromine/lithium-exchange⁶ has provided a way to prepare a range of lithiated heterocycles, the high polarity of the carbon-lithium bond precludes the presence of sensitive functional groups such as ester and cyano groups in these lithium organometallics due to their too high reactivity. On the other hand, the more covalent character of the carbon-magnesium bond tolerates the presence of more functional groups. The synthesis of these polyfunctional Grignard reagents is however a problem, since the insertion of magnesium metal to aryl or heteroaryl halides bearing electron-withdrawing groups is inhibited by the presence of these functionalities.⁷ Recently, we have shown that the halogen/magnesium-exchange reaction is a unique method for the preparation of a range of new functionalized aryl, alkenyl, and heteroaryl magnesium compounds, which has considerably extended the range of functionalized Grignard reagents available for synthetic purposes.⁸ These functionalized organomagnesium compounds have an

excellent reactivity towards a wide range of electrophiles and they readily undergo transmetalation to provide a wide variety of organometallic reagents, particularly organocopper reagents which react especially well with soft electrophiles and display an excellent chemoselectivity. In the present review, we wish to report applications of this halogen/magnesium-exchange reactions for the preparation of a wide range of functionalized heteroaryl Grignard reagents and their reactions, which provide an entry to numerous polyfunctional five and six membered heterocycles.

2. Synthesis of Functionalized Heterocycles using Functionalized Heterocyclic Grignard Reagents

A variety of functionalized heterocyclic Grignard reagents can be prepared by using an I/Mg- or Br/Mg-exchange reaction.⁸ It was found earlier that aryl and heteroaryl iodides bearing electron-withdrawing groups undergo an I/Mg-exchange between -30 and -20 °C within a few hours,⁸ and this exchange was applicable to a variety of heteroaryl iodides. The Br/Mg-exchange⁸ can also be applied to various heterocycles with electron-withdrawing groups. The electronic nature of the heterocycle influences the halogen/magnesium-exchange rate: electron-poor heterocycles react faster and electron-withdrawing substituents strongly accelerate the exchange.

2.1 Five Membered Heterocycles

The reaction of the thienylmagnesium reagent **1**, prepared from the corresponding bromothiophene with *i*PrMgBr at -40 °C, with imminium salt **2** furnishes the 2-aminomethylated thiophene **3** which could be deprotected in the presence of Pd(PPh₃)₄ (2 mol%) and N,N-dimethylbarbituric acid **4** to give the functionalized free

^aProf. Hiriyakkanavar Ila, Department of Chemistry, IIT, Kanpur, India.

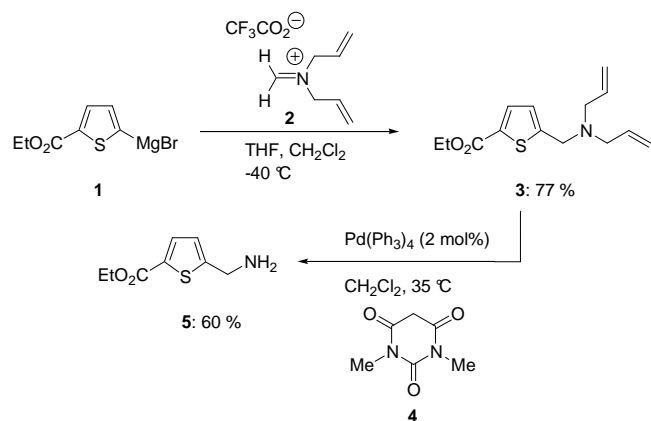
^bOliver Baron, Department Chemie und Biochemie, LMU, Munich, Germany.

* Prof. Dr. Paul Knochel

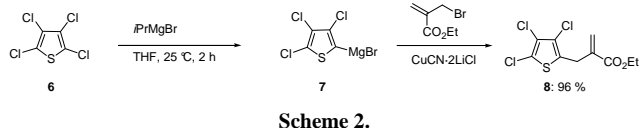
Department Chemie und Biochemie, Ludwig-Maximilians-University,
Butenandtstr. 5-13, 81377 Munich, Germany

Fax: +49 89 2180 77680, E-mail: Paul.Knochel@cup.uni-muenchen.de

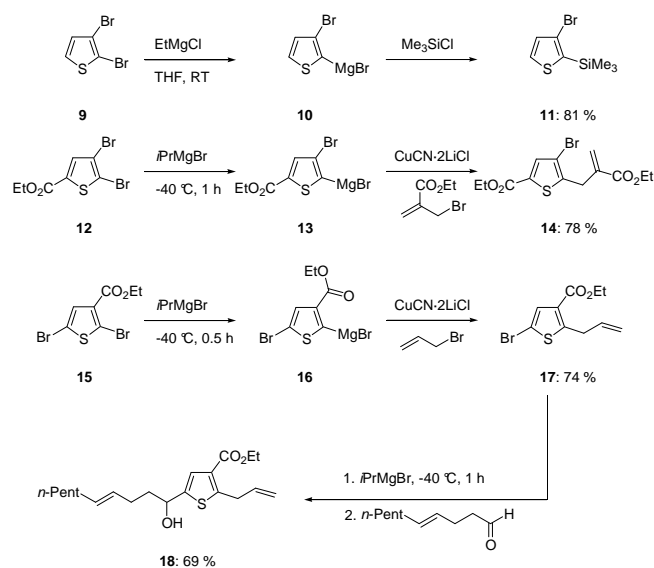
amine **5** in 60 % yield (Scheme 1).⁹



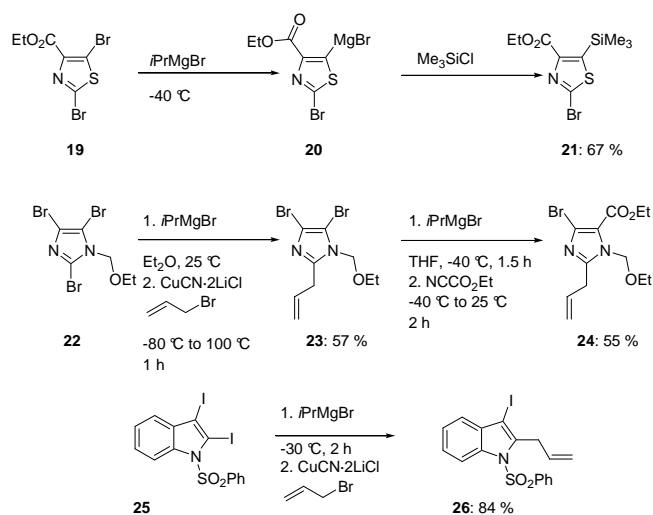
The presence of several electron withdrawing groups such as in tetrachlorothiophene **6** allows the performance of a chlorine/magnesium-exchange to give the desired organomagnesium compound **7** which reacts with typical electrophiles such as ethyl (bromomethyl)acrylate in the presence of a copper salt to give trichloro-2-functionalized thiophene **8** in 96 % yield (Scheme 2).¹⁰



Polyhalogenated heterocycles usually undergo a single regio- and chemoselective halogen/magnesium-exchange, since after first magnesiation, the electron density of the heterocycle increases to such an extent that the subsequent second exchange is very slow. This very general behaviour leads to the high chemoselectivity of iodine or bromine-magnesium exchange reactions.^{8,10,11}



Chemoselective mono-Br/Mg-exchange has been observed in the case of dibromothiophenes (Scheme 6).^{10,11,12} Thus, unsymmetrically substituted 2,3-dibromothiophenes such as **9** and **12** undergo highly chemo and regioselective Br/Mg-exchange at only 2-position to give 2-magnesiated thiophenes such as **10** and **13** leading to a variety of polyfunctional thiophenes such as **11** and **14** (Scheme 3).^{10,12} The presence of chelating groups in polyhalogenated heterocycles strongly influences the regioselectivity of the I/Mg- and Br/Mg-exchanges. Thus, 2,5-dibromothiophene-3-carboxylate **15** undergoes a selective Br/Mg-exchange at 2-position owing to the chelating effect of ethoxycarbonyl group leaving the bromine at C-5 unaffected. Copper(I) catalyzed allylation of **16** with allyl bromide gives 2-allyl-5-bromothiophene **17** in 74 % yield (Scheme 6). The product **17** can undergo a second Br/Mg-exchange followed by treatment with a long chain unsaturated aldehyde to furnish the polyfunctionalized thiophene **18** in 69 % yield (Scheme 3).¹⁰



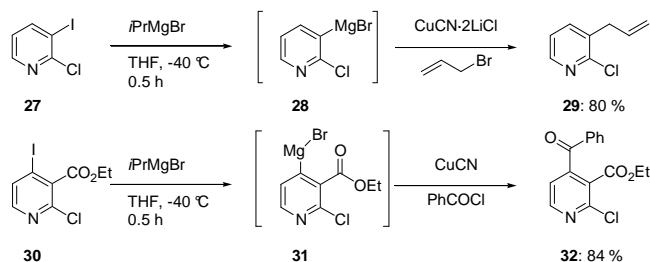
Similarly, the dibromothiazole **19** undergoes selective exchange at C-5 yielding the organomagnesium species **20** stabilized by chelation. The reaction of the intermediate Grignard reagent **20** with trimethylsilyl chloride gives highly functionalized trisubstituted thiazole **21** in 67 % yield (Scheme 4).¹⁰

A double regioselective Br/Mg-exchange is also possible starting from tribromoimidazole **22** (Scheme 4). First, the bromine atom at the position 2 undergoes an exchange due to chelation affording after allylation 2-allyl-4,5-dibromoimidazole **23** in 57 % yield (Scheme 4). It is essential to perform the exchange reaction in diethyl ether in order to get this high selectivity. As expected, the second exchange is regioselective, leading after reaction with ethyl cyanofornate to the product **24** in 55 % yield (Scheme 4).^{10,11} The overall sequence shows the possibility of synthesizing polyfunctionalized imidazoles *via* regioselective Br/Mg-exchange reactions.

A selective I/Mg-exchange can also be performed with N-substituted 2,3-diiodoindoles such as **25** (Scheme 4).¹⁰ Only

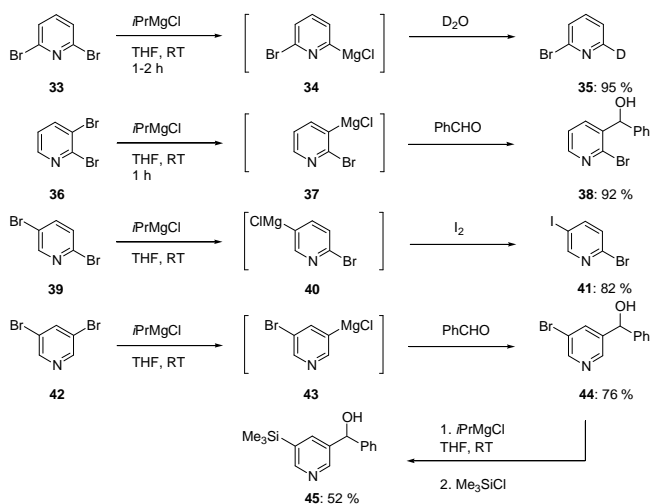
the iodine atom at position 2 undergoes the exchange reaction leading after allylation to the product **26** (84 %). The exchange of the remaining iodine at 3-position in the indole **26** is considerably more difficult.¹⁰ The selective I/Mg-exchange has been used to convert 4,5-diidoimidazoles (N-protected by a chelating group) to 4-iodoimidazoles *via* I/Mg-exchange with EtMgBr followed by protonation.¹³

2.2 Functionalized Six Membered Heteroaryl Grignard Reagents



Scheme 5.

Functionalized pyridines bearing electron-withdrawing functionalities like chlorine and ester groups (**27** and **30**) undergo smooth I/Mg-exchange within a few minutes at -40 °C to give the corresponding chloromagnesiated pyridines **28** and **31** which react with various electrophiles such as allyl bromide and benzoyl chloride in the presence of CuCN to provide chloro-substituted functionalized pyridines **29** and **32** in 80 % and 84 % yields (Scheme 5).^{10,14}

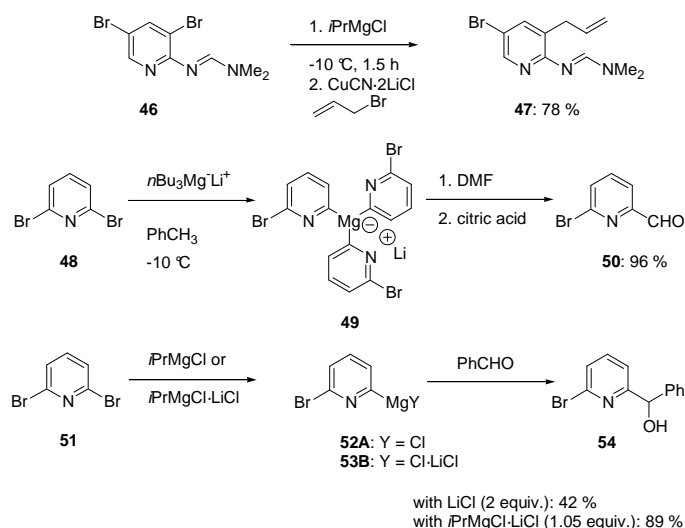


Scheme 6.

Quéguiner has reported a regioselective Br/Mg-exchange in various isomeric dibromopyridines (Scheme 6).^{15,16} Thus, 2,6-dibromopyridine **33** undergoes a facile single Br/Mg-exchange with *i*PrMgCl to give the monobromo-Grignard reagent **34** in nearly quantitative yield. Reaction of **34** with D₂O furnished 2-bromo-6-deuterated pyridine **35** in 95 %

yield (Scheme 6).^{15,16} The reaction of unsymmetrical 2,3-dibromopyridine **36** with *i*PrMgCl at room temperature followed by quenching with benzaldehyde affords the 2-bromo-3-functionalized pyridine **38** in 92 % yield *via* selective Br/Mg-exchange to give only the 3-magnesiated pyridine **37** (Scheme 6). The same selectivity as 2,3-dibromopyridine is also observed for 2,5-dibromopyridine **39** yielding only 2-bromo-5-magnesiated pyridine **40** *via* single chemoselective Br/Mg-exchange under similar conditions (Scheme 6). Subsequent treatment of **40** with iodine gives 2-bromo-5-iodopyridine **41** in 82 % yield.

A single Br/Mg-exchange was also found in the case of the symmetrical 3,5-dibromopyridine **42** affording 3-bromo-5-substituted pyridine **44** after reaction of 3-magnesiated pyridine **43** with benzaldehyde (Scheme 6).^{15,16} Consecutive exchange of the second bromine atom in **44** can be carried out in an one-pot procedure furnishing 3,5-disubstituted pyridines such as **45** in 52 % yield after reaction with Me₃SiCl with a possibility of introducing two different substituents at C-3 and C-5 using sequential Br/Mg-exchanges.



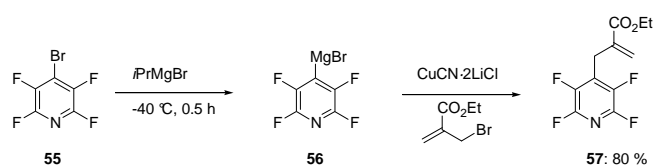
Scheme 7.

The presence of an amidine group ortho to bromine strongly accelerates the selective Br/Mg-exchange in dibromopyridine **46** due to chelation effect,¹⁷ yielding only the 3-allylated-5-bromopyridinoamidine derivative **47** in 78 % yield after reaction with allyl bromide in the presence of a copper catalyst (Scheme 7). The amidine group also acts as the protected amino group and allows further elaboration of these functionalized heterocycles.¹⁷

The use of Bu₃MgLi for performing exchange reactions^{18, 19} proved to be advantageous for large scale reaction for the selective functionalization of 2,6-dibromopyridine **48** leading to ate complex **49** which reacts with DMF to furnish 2-bromopyridine-6-aldehyde (**50**) in 96 % yield (Scheme 7).^{20,21} The use of the magnesiated reagent for the preparation of various pyridylmagnesium species generally requires one equivalent of Bu₃MgLi.²⁰

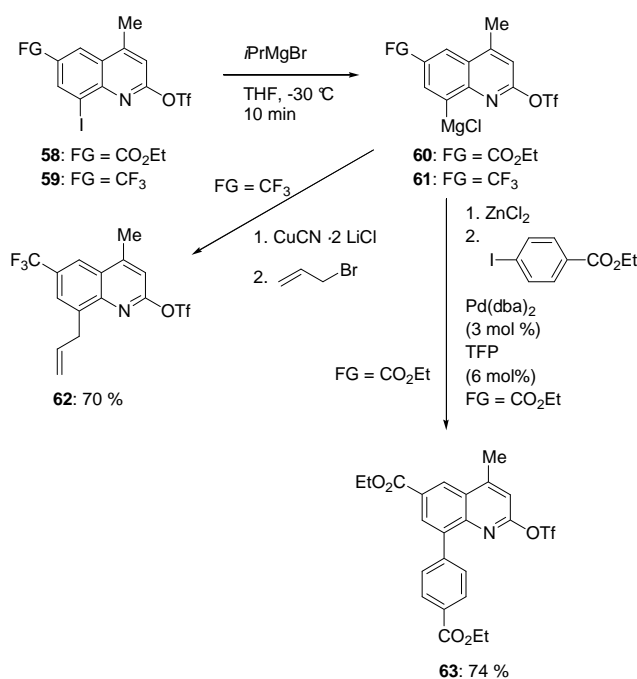
Mixed organometallics such as *i*PrMgCl·LiCl allow the performance of Br/Mg-exchanges under exceedingly mild

conditions.²² Thus, the reaction of 2,6-dibromopyridine **51** with *i*PrMgCl (2 equiv) is affording the alcohol **54** in 42 % yield.¹⁶ On the other hand, by using *i*PrMgCl·LiCl (1.05 equiv.), the carbinol **54** is obtained in 89 % yield (Scheme 7).²²



Scheme 8.

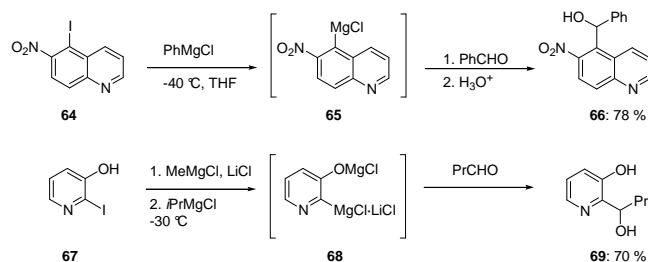
Finally, the perfluorinated 4-bromopyridine **55** is shown to undergo a selective Br/Mg-exchange at -40 °C within 0.5 h yielding the allylated tetrafluoropyridine **57** in 80 % yield after the reaction of tetrafluoro-magnesiated species **56** with ethyl (bromomethyl)acrylate in the presence of CuCN·2LiCl (Scheme 8).¹⁰



Scheme 9.

The functionalized 8-iodoquinoline triflates **58-59** have been further functionalized in the position 8 in high yields via 8-quinolinyl magnesium species such as **60-61** (Scheme 9).²³ Thus, transmetalation to a copper intermediate of **61** followed by allylation yields 8-allylated quinoline **62** in 70 % yield (Scheme 9). Similarly, the transmetalation of 8-magnesiated quinoline **60** to the corresponding zinc reagent followed by Negishi coupling with ethyl 4-iodobenzoate furnishes the cross-coupling product **63** in 74 % yield (Scheme 9).²³ The triflate functionality in these highly functionalized quinolines **62** and **63** has been further elaborated by performing palladium-catalyzed cross-coupling reactions.²³

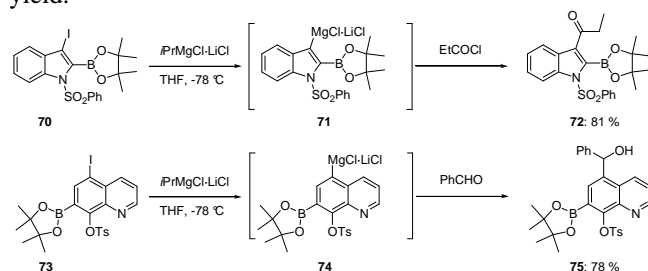
2.3 Preparation of Heterocycles with Sensitive Functionalities via Functionalized Organo-magnesium Intermediates



Scheme 10.

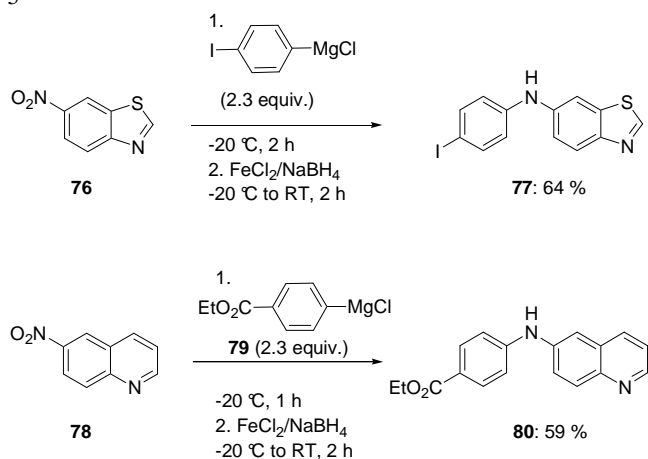
Heteroarylmagnesium reagents bearing a reactive nitro group in *ortho* position have been prepared recently by an I/Mg-exchange reaction with PhMgCl (Scheme 10).²⁴ Thus, the treatment of 5-iodo-6-nitroquinoline **64** with PhMgCl at lower temperatures furnishes the nitro-substituted magnesiated quinoline derivative **65** which displays an excellent stability below -40 °C and does not undergo electron transfer reactions.²⁴ Addition of this Grignard reagents **65** to benzaldehyde furnishes the carbinol **66** in 78 % yield (Scheme 10).²⁴

The hydroxyl function of heteroaryl iodides such as **67** can be *in situ* protected with MeMgCl in the presence of LiCl producing soluble magnesium phenolates which undergo rapid I/Mg-exchange with *i*PrMgCl to give the corresponding dimagnesiated species such as **68** (Scheme 10).²⁵ These bimetallics react with standard electrophiles such as butyraldehyde or MeSSO₂Me yielding the corresponding 3-hydroxy-2-pyridyl carbinol **69** in 70 % yield.²⁵



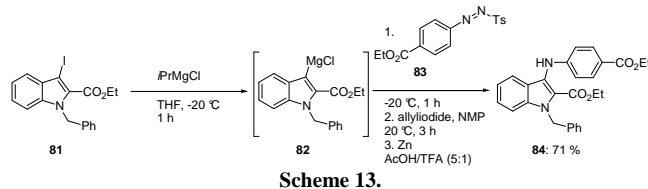
Scheme 11.

It is also possible to prepare heteroaryl Grignard reagents of the corresponding boronic esters by an I/Mg-exchange (Scheme 11).²⁶ Thus, heterocyclic magnesiated indole and quinoline boronic esters such as **71** and **74** obtained from the respective iodo derivatives **70** and **73** furnish the keto substituted indole boronic ester **72** and the quinolyl alcohol **75** in excellent yields on reaction with propionyl chloride and benzaldehyde respectively (Scheme 11).²⁶ These polyfunctionalized boronic esters like **72** and **75** can be further elaborated to more complex heterocycles via Suzuki cross-coupling reaction²⁶ to give potential building blocks for the synthesis of pharmaceuticals, agrochemicals and new materials.



Scheme 12.

Arylamino functionalities are commonly found in pharmaceuticals and materials with interesting electronic properties. A functionalized arylamino functionality can be introduced into the heteroaryl compounds by reaction of nitro-substituted heterocycles with functionalized arylmagnesium species followed by reductive work-up procedure.²⁷ Thus, the reaction of 4-iodophenylmagnesium chloride with 6-nitrobenzothiazole (**76**) leads under usual conditions to the desired arylated amine **77** in 64 % yield respectively (Scheme 12).²⁷ Similarly, the reaction of nitroquinoline **78** with arylmagnesium compound **79** furnishes the 6-(arylamino)quinoline **80** in 59 % yield (Scheme 12).²⁷

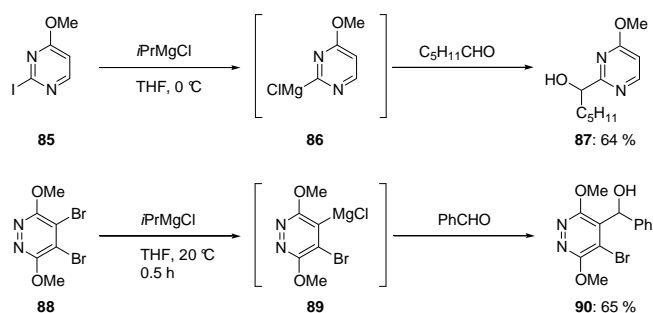


Scheme 13.

Alternatively, an arylamino functionality can be introduced by the reaction of a functionalized heteroaryl magnesium reagent such as indolylmagnesium reagent **82** with highly electrophilic aryl azotosylate such as **83** (Scheme 13). Subsequent *in situ* allylation of the addition product followed by reductive cleavage with zinc, acetic acid and trifluoroacetic acid furnishes 3-arylaminoindole **84** in 71 % yield (Scheme 13).²⁸

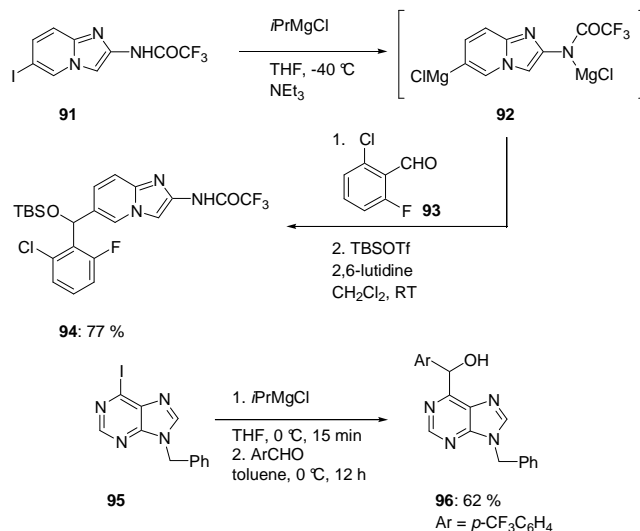
2.4 Functionalized Heteroaryl Grignard Reagents from Diazines and Fused Heterocycles

Quéguiner has developed reaction conditions that allow the preparation of magnesiated diazines.²⁹ Thus, 2-iodopyrimidine **85** undergoes an I/Mg-exchange at 0 °C to give the 2-magnesiated pyrimidine **86** which reacts with various electrophiles such as *n*-hexanal yielding the 2-functionalized pyrimidine **87** in 64 % yield (Scheme 14).^{10,29}



Scheme 14.

Similarly, the magnesiated pyridazine species **89** has been prepared by selective Br/Mg-exchange on dibromopyridazine **88** under optimized conditions using either *i*PrMgCl (1 equiv.) or PhMgBr (2 equiv.).²⁹ The magnesiated pyridazine **89** reacts with benzaldehyde to give the substituted pyridazine **90** in 65 % yield (Scheme 14), although with less reactive electrophiles (DMF, NCCO₂Et, PhSSPh), only moderate yields of the adducts were obtained (42-47 %).²⁹



Scheme 15.

Imidazo[1,2-*a*]pyridines are a potential pharmaceutically useful class of heterocycles. The preparation of a range of 6-functionalized-2-aminoimidazo[1,2-*a*]pyridines of type **94** has been realized by a chemoselective I/Mg-exchange on the heterocyclic iodide **91** to give magnesiated species **92** which on quenching with various electrophiles like *O*-halogenated aldehyde **93** affords 6-functionalized imidazopyridine **94** in 77 % yield (Scheme 15).³⁰ Similarly, the 9-benzyl-4-iodopurine (**95**) is shown to undergo an I/Mg-exchange with *i*PrMgCl in toluene in nearly quantitative yield (Scheme 16).³¹ Such a purine derived Grignard reagent reacts selectively with aromatic aldehydes in toluene yielding the carbinol **96** in 62 % yield (Scheme 15).³¹ The iodine/Mg-exchange has also been extended to triacetyl ribonucleoside yielding the carbinol adduct only in moderate yield.³¹

3. Conclusion

We have described applications of the halogen/magnesium-exchange reactions for the generation of functionalized five and six membered heteroaryl magnesium compounds and their subsequent reactions with several electrophilic substrates to provide a broad range of polyfunctionalized heterocycles which are otherwise difficult to prepare. Thus, halogen/magnesium-exchange is an attractive route to enter ring positions of heteroaromatic systems which are sometimes not accessible by direct metalation. A variety of polyfunctional heterocycles bearing several functionalities even sensitive groups like nitro, hydroxyl and boronic ester can be synthesized by this route. In view of the growing importance of heterocyclic compounds in different areas like drug discovery, chemical genetics, material science and molecular recognition etc., we believe that functionalized heteroarylmagnesium compounds will play a key role in diversity oriented synthesis of these important classes of compounds.

References

- (a) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, "Classics in Total Synthesis", VCH: Weinheim, 1996. (b) P. Wipf, S. Venkatraman, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6517. (c) P. Wipf, G. B. Hayes, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6987. (d) P. Wipf, W. Xu, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6556.
- (a) G. R. Newcome, W. W. Pandler, "Contemporary Heterocyclic Chemistry", Wiley: New York, 1982. (b) T. L. Gilchrist, "Heterocycl. Chem." VCH: Weinheim, 1995. (c) E. Boucher, M. Simard, J. D. Wuest, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1408.
- R. Ziesel, *Synthesis* **1999**, 1839.
- (a) M. W. Pecuh, A. D. Hamilton, J. Sanchez-Quesada, J. de Mendoza, T. Haack, E. Giralt, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9327. (b) E. Fan, C. Vicent, A. D. Hamilton, *New J. Chem.* **1997**, *21*, 81. (c) M. S. Goodman, V. Jubian, A. D. Hamilton, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2551.
- (a) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879. (b) P. Rocca, F. Marsais, A. Godard, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 49. (c) T. Sakamoto, Y. Kondo, N. Murata, H. Yamanaka, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9713.
- B. H. Lipshutz, W. Hagen, *Tetrahedron Lett* **1992**, *33*, 5865.
- T. P. Burns, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3674.
- Review: (a) P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302. (b) L. Boymond M. Rottländer, G. Cahiez, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1701. (c) A. E. Jensen, W. Dohle, I. Sapountzis, D. M. Lindsay, V. A. Vu, P. Knochel, *Synthesis* **2002**, 565. (d) M. Rottländer, L. Boymond, L. Bérillon, A. Leprêtre, G. Varchi, S. Avolio, H. Laaziri, G. Quéguiner, A. Ricci, G. Cahiez, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 767.
- N. Millot, C. Pizza, S. Avolio, P. Knochel, *Synthesis* **2000**, 941.
- M. Abarbri, J. Thibonnet, L. Bérillon, F. Dehmel, M. Rottländer, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4618.
- M. Abarbri, F. Dehmel, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 7449.
- C. Christophersen, M. Begtrup, S. Ebdrup, H. Petersen, P. Vedsø, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9513.
- C. J. Lovely, H. Du, H. V. R. Dias, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1319.
- L. Bérillon, A. Leprêtre, A. Turck, N. Plé, G. Quéguiner, G. Cahiez, P. Knochel, *Synlett* **1998**, 1359.
- F. Trécourt, G. Breton, V. Bonnet, F. Mongin, F. Marsais, G. Quéguiner, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4339.
- F. Trécourt, G. Breton, V. Bonnet, F. Mongin, F. Marsais, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1349.
- G. Varchi, A. E. Jensen, W. Dohle, A. Ricci, G. Cahiez, P. Knochel, *Synlett* **2001**, 477.
- K. Kitigawa, A. Inoue, H. Shinokubo, K. Oshima, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2481.
- A. Inoue, K. Kitigawa, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4333.
- T. Mase, I. N. Houpis, A. Akao, I. Dorziotis, K. Emerson, T. Hoang, T. Iida, T. Itoh, K. Kamei, S. Kato, Y. Kato, M. Kawasaki, F. Lang, J. Lee, J. Lynch, P. Maligres, A. Molina, T. Nemoto, S. Okada, R. Reamer, J. Z. Song, D. Tschaen, T. Wada, D. Zewge, R. P. Volante, P. J. Reider, K. Tomimoto, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6775.
- T. Ida, T. Wada, K. Tomimoto, T. Mase, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4841.
- A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333.
- A. Staubitz, W. Dohle, P. Knochel, *Synthesis* **2003**, 233.
- I. Sapountzis, H. Dube, R. Lewis, N. Gommermann, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2445.
- F. Kopp, A. Krasovskiy, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2004**, 2288.
- O. Baron, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3133.
- I. Sapountzis, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9390.
- I. Sapountzis, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 897.
- A. Leprêtre, A. Turck, N. Plé, P. Knochel, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 265.
- C. Jaramillo, J. C. Carretero, J. E. de Diego, M. del Prado, C. Hamdouchi, J. L. Roldán, C. Sánchez- Martínez, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9051.
- T. Tobrman, D. Dvořák, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4289.

Highly Functionalized Benzene Syntheses by Directed Mono or Multiple Magnesiations with $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$

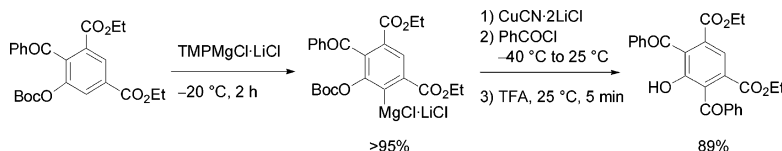
Wenwei Lin, Oliver Baron, and Paul Knochel*

Department Chemie und Biochemie, Ludwig-Maximilians-Universität München,
Butenandtstrasse 5-13, Haus F, 81377 München, Germany

paul.knochel@cup.uni-muenchen.de

Received October 17, 2006

ABSTRACT



The direct magnesiation of highly functionalized aromatics bearing an ester, a nitrile, or a ketone can be readily performed by using an OBoc as a directing group and $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ as a base. It allows, for example, the preparation of a meta-magnesiated benzophenone in >95%. After quenching, highly functionalized and substituted benzenes are obtained.

The preparation of aryl organometallics by a directed lithiation with use of a lithium base (such as *sec*-BuLi or lithium tetramethylpiperidide (LiTMP)) has found broad applications.¹ However, the resulting aryllithiums have a high reactivity, which precludes the presence of sensitive functional groups like an ester or a ketone.² Also, the nature of the directing group is limited to functional groups which do not react with strong lithium bases.³ Due to their moderate

solubility and low kinetic basicity, magnesium bases have found fewer applications.⁴ However, there is a renewed interest for these bases,⁵ since it has been shown that arylmagnesium species are compatible with electrophilic functional groups such as an ester, a nitrile, or even a ketone.⁶ Recently, we have developed a new class of magnesium bases of type $\text{R}_2\text{NMgCl}\cdot\text{LiCl}$ that, due to the presence of

(1) (a) Schlosser, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 376. (b) Turck, A.; Plé, N.; Mongin, F.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4489. (c) Mongin, F.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4059. (d) Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *21*, 3975. (e) Hodgson, D. M.; Bray, C. D.; Kindon, N. D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2305. (f) Plaquevent, J.-C.; Perrard, T.; Cahard, D. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3300. (g) Chang, C.-C.; Ameerunisha, M. S. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *189*, 199. (h) Leroux, F.; Schlosser, M.; Zohar, E.; Marek, I. *Chemistry of Organolithium Compounds*; Rappoport, Z., Marek, I., Eds.; Wiley: New York, 2004; Chapter 1, p 435. (i) Henderson, K. W.; Kerr, W. J. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3430. (j) Henderson, K. W.; Kerr, W. J.; Moir, J. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4573. (k) Whisler, M. C.; MacNeil, S.; Snieckus, V.; Beak, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206. (l) Quéguiner, G.; Marsais, F.; Snieckus, V.; Epsztajn, J. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1991**, *52*, 187. (m) Veith, M.; Wiczorek, S.; Fries, K.; Huch, V. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2000**, *626*, 1237. (n) Leroux, F.; Jeschke, P.; Schlosser, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 827. (o) Kauch, M.; Hoppe, D. *Synthesis* **2006**, 1575. (p) Kauch, M.; Hoppe, D. *Synthesis* **2006**, 1578. (q) Plé, N.; Turck, A.; Couture, K.; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3781. (r) Metallinos, C.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1935. (s) Clegg, W.; Dale, S. H.; Harrington, R. W.; Hevia, E.; Honeyman, G. W.; Mulvey, R. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2374. (t) Clegg, W.; Dale, S. H.; Hevia, E.; Honeyman, G. W.; Mulvey, R. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2371. (u) Hodgson, D. M.; Miles, S. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 935.

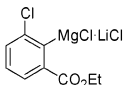
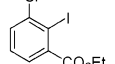
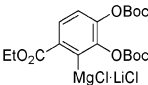
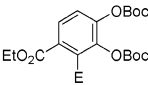
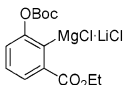
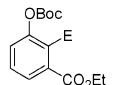

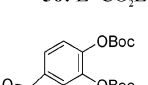
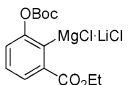
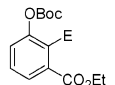

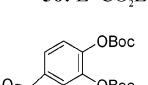
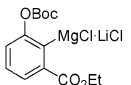
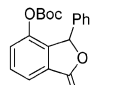
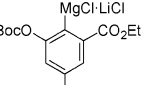
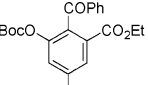
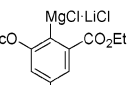
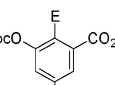

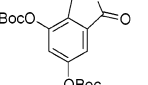
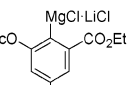
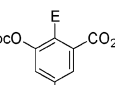
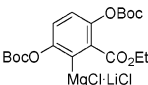
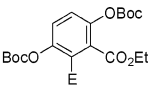
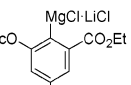
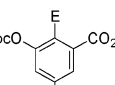
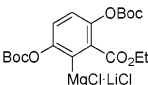
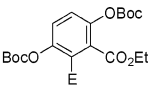
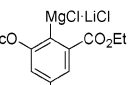
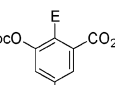
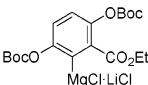
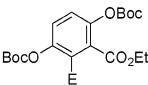
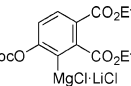
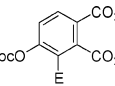
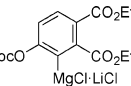
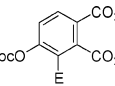
(2) Yus, M.; Foubelo, F. *Handbook of Functionalized Organometallics*; Knochel, P., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2005; Vol. 1, p 7.

(3) (a) Clayden, J. *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*; Baldwin, J. E., Williams, R. M., Eds.; Elsevier: London, UK, 2002. (b) Hartung, C. G.; Snieckus, V. *Modern Arene Chemistry*; Astruc, D., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2002; p 330. (c) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879. (d) Clayden, J.; Stimson, C. C.; Keenan, M. *Chem. Commun.* **2006**, 1393.

(4) (a) Bayh, O.; Awad, H.; Mongin, F.; Hoarau, C.; Bischoff, L.; Trécourt, F.; Quéguiner, G.; Marsais, F.; Blanco, F.; Abarca, B.; Ballesteros, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5190. (b) Bayh, O.; Awad, H.; Mongin, F.; Hoarau, C.; Trécourt, F.; Quéguiner, G.; Marsais, F.; Blanco, F.; Abarca, B.; Ballesteros, R. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4779. (c) Hevia, E.; Honeyman, G. W.; Kennedy, A. R.; Mulvey, R. E.; Sherrington, D. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 68. (d) Widhalm, M.; Mereiter, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 1233.

(5) (a) Andrikopolous, P. C.; Armstrong, D. R.; Graham, D. V.; Hevia, E.; Kennedy, A. R.; Mulvey, R. E.; O'Hara, C. T.; Talmard, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3459. (b) Zhang, M.-X.; Eaton, P. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2169. (c) Kondo, Y.; Akihiro, Y.; Sakamoto, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2331. (d) Eaton, P. E.; Zhang, M.-X.; Komiyama, N.; Yang, C.-G.; Steele, I.; Gilardi, R. *Synlett* **2003**, 9, 1275. (e) Shilai, M.; Kondo, Y.; Sakamoto, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 442.

Table 1. Generation of Magnesiated Polyfunctionalized Aryl Derivatives of Type **2** and Their Trapping with Electrophiles Leading to Products of Type **3**

entry	Grignard reagent 2 ^a	electrophile	product of type 3	yield (%) ^b	entry	Grignard reagent 2 ^a	electrophile	product of type 3	yield (%) ^b
1		I ₂		76	11		PhCOCl ^c		90
2		PhCOCl ^c		90	12		EtOCOCN		88
3		EtOCOCN		80	13		PhCHO		91
4		PhCHO		83	14		PhCOCl ^c		93
5		PhCOCl ^c		91	15		PhCHO		90
6		EtOCOCN		85	16		PhCOCl ^c		91
7		TsCN		90	17		PhSO ₂ Cl		78
8		BrCl ₂ CCl ₂ Br		92	18		PhCHO		77
9		PhCOCl ^c		82					
10		EtOCOCN		78					

^a Reaction time for the deprotonation with TMPMgCl·LiCl (1.1 equiv) at 0 °C. ^b Isolated yield of analytically pure product. ^c The reaction was performed by using CuCN·2LiCl (0.2 equiv).

LiCl, display an excellent solubility in THF (up to 1.2 M for TMPMgCl·LiCl) as well as an enhanced kinetic basicity that has allowed a selective magnesiation of a broad range of functionalized heterocycles.⁷ Herein, we wish to report the use of these bases in combination with the appropriate directing group for the preparation of highly functionalized benzenes. Although the *ortho*-magnesiation of ethyl benzoate with stoichiometric amounts of TMPMgCl·LiCl proved to be sluggish indicating that an ester group is only a moderately active directing group,⁸ in the presence of a *meta*-chlorine

atom,^{1a} a smooth magnesiation of ethyl 3-chlorobenzoate (**1a**) took place at 0 °C within 6 h with TMPMgCl·LiCl (1.2 equiv) as a base. The desired arylmagnesium species **2a** was obtained and furnished after iodolysis the expected aryl iodide **3a** in 76% yield (Table 1, entry 1). This experiment indicates that the electron density of aromatic rings is also of importance and that electron-poor benzenes are more prone to magnesiation. Therefore, we have directed our attention toward various derivatives of ethyl 3-hydroxyben-

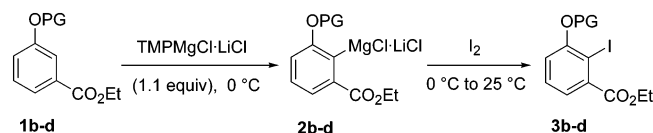
(6) (a) Knochel, P.; Dohle, W.; Gommermann, N.; Kneisel, F.; Kopp, F.; Korn, T.; Sapountzis, I.; Vu, V. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302. (b) Knochel, P.; Krasovskiy, A.; Sapountzis, I. *Handbook of Functionalized Organometallics*; Knochel, P., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2005; Vol. 1, p 109.

(7) Krasovskiy, A.; Krasovskaya, V.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2958.

(8) (a) The conversion of the starting material is very slow even at 25 °C and no desired magnesiated product is observed. (b) Eaton, P. E.; Lee, C.-H.; Xiong, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8016. (c) Krizan, T. D.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6155. (d) Caron, S.; Hawkins, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2054.

zoate such as the corresponding pivalate **1b**, the *N,N*-dimethylcarbamate **1c**, and the Boc-derivative **1d**. We have submitted these aromatics to a magnesiation using $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1.1 equiv) at 0 °C. The formation of the intermediate arylmagnesium reagents **2b–d** was monitored by GC analysis of reaction aliquots. We have observed that the pivalate **1b** was only slowly metalated and led to the formation of significant amounts of side products. After iodine quenching, the expected aryl iodide **3b** was detected in only about 20% yield by GC analysis (Table 2, entry 1).

Table 2. Optimization of the Nature of the Protecting Group for the Generation of Grignard Reagents **2b–d**



OPG = *OCOtBu*, *OCONMe₂*, *OCOOtBu*

entry	protecting group	reaction time (h)	product 3 (yield %) ^a
1	<i>t</i> BuCO 1b	20	3b , (20) ^b
2	<i>Me₂NCO</i> 1c	3	3c , 50 (52) ^c
3	Boc 1d	3	3d , 86

^a Isolated yield of analytically pure compounds. ^b $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1.2 equiv) was used; there was less than 40% conversion and the desired product was detected in ca. 20% by GC-analysis. ^c $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1.1 equiv) was used; there was 52% conversion by GC analysis; the conversion did not increase after 1 day reaction time and side products occurred by GC analysis.

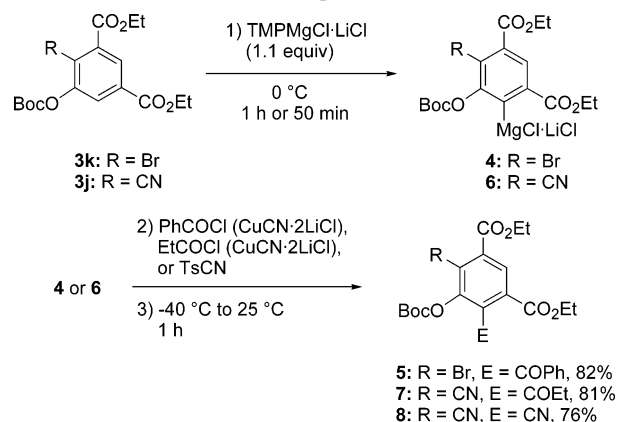
The carbamate **1c** was magnesiated much more readily, but never led to a complete conversion. After iodolysis, the aryl iodide **3c** was obtained in 50% yield (entry 2). However, by using the Boc-protected hydroxybenzoate **1d**, a complete magnesiation was obtained at 0 °C within 3 h and led cleanly to the magnesium reagent **2d**. After iodolysis, the aryl iodide **3d** was isolated in 86% yield (entry 3). This preliminary study indicates that a Boc-group is potentially an excellent directing group for the magnesiation of benzenes with $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$.⁹ Competitive studies show that the magnesiation rate is also ca. 3 times faster with a Boc-directed group as with *Me₂NCO*.¹⁰

The excellent directing ability of the Boc-group was confirmed by further studies summarized in Table 1 and showed that various Boc-protected phenols can be magnesiated leading to the polyfunctional arylmagnesium derivatives **2d–i** (Table 1, entries 2–18). In all cases, the metalations were complete within a few hours at 0 °C with $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1.1 equiv). The quenching with various electrophiles proceeded with good yields. Thus, the benzylation of the copper derivatives of **2d–i** (obtained by the reaction with $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$)¹¹ provided the corresponding

ketones **3e**, **3h**, **3l**, **3n**, **3q**, and **3s** in 82–93% yield (Table 1, entries 2, 5, 9, 11, 14, and 16). An ethyl carboxylation could be readily realized by the reaction with EtOCOCN (–40 to 25 °C, 0.5 h)¹² leading to the di- and triester derivatives **3f**, **3i**, **3m**, and **3o** in 78–88% yield (entries 3, 6, 10, and 12). The cyanation of the arylmagnesium species **2e** with TsCN ¹³ led to the aromatic nitrile **3j** in 90% yield (entry 7). A bromination was best performed by the reaction with $\text{BrCl}_2\text{CCl}_2\text{Br}$. With this method, the magnesium derivative **2e** was smoothly converted to the brominated ester **3k** in 92% yield (entry 8). The reaction of Grignard reagents **2d**, **2g**, **2h**, and **2i** with benzaldehyde provided, after spontaneous cyclization, the lactones **3g**, **3p**, **3r**, and **3u** in 77–91% yield (entries 4, 13, 15, and 18). A chlorination could also be achieved by a reaction with PhSO_2Cl .¹⁴ By this method, the Grignard reagent **2i** afforded the ester **3t** in 78% yield (entry 17).

We have found that products of type **3** can be magnesiated again. Thus, the reaction of Boc-protected bromophenol **3k** with $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1.1 equiv, 0 °C, 1 h) provided the Grignard reagent **4**, which underwent a smooth benzylation with PhCOCl (2.0 equiv) in the presence of $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (0.2 equiv) affording the ketone **5** in 82% yield. Similarly, the cyano-substituted diester **3j** was converted to the corresponding arylmagnesium derivative **6** with $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1.1 equiv, 0 °C, 50 min). Its reaction with EtCOCl in the presence of $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ provided the ketone **7** in 81% yield (Scheme 1). The reaction of the Grignard reagent **6** with TsCN led to the dinitrile **8** in 76% yield.

Scheme 1. Boc-Directed Magnesiation of Polyfunctional Bromoarene **3k** and Benzonitrile **3j** Followed by Trapping with Electrophiles



Interestingly, the functionalized benzophenone **3h** was readily magnesiated (–20 °C, 2 h) by using $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1.1 equiv) leading to the keto-substituted arylmagnesium reagent **9**. This remarkable functional group compatibility

(12) Rho, T.; Abuh, Y. F. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 253.

(13) (a) Cox, J. M.; Ghosh, R. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 3351. (b) Kahne, D.; Collum, D. B. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5011. (c) Klement, I.; Lennick, K.; Tucker, C. E.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4623. (d) Rutan, K. J.; Heldrich, F. J.; Bogers, L. F. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2948.

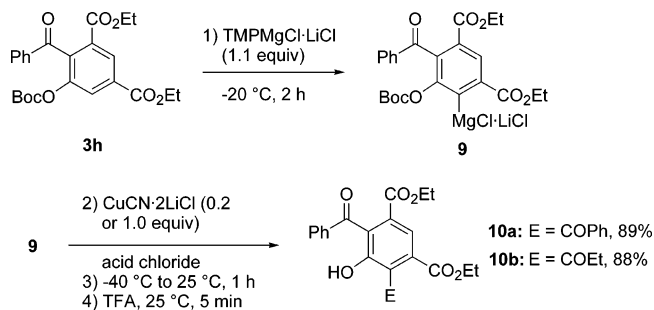
(9) Interestingly, a OBoc-group cannot be used to direct lithiation due to its sensitivity toward organolithium reagents and various lithium bases.

(10) See the Supporting Information.

(11) Knochel, P.; Yeh, M. C. P.; Berk, S. C.; Talbert, J. J. *Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390.

should be general and this magnesiation procedure may give access to various arylketo-substituted arylmagnesium species. After the Cu-catalyzed acylation of **9** with acid chlorides followed by Boc-deprotection (TFA, 25 °C, 5 min), the polyfunctional pentasubstituted phenols **10a,b** were obtained in 88–89% yield (Scheme 2).

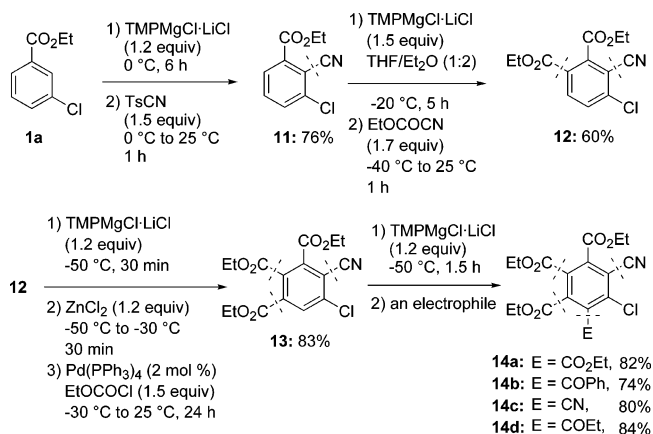
Scheme 2. Boc-Directed Magnesiation of a Polyfunctional Benzophenone **3h** Followed by Cu-Catalyzed Acylation and Deprotection



Finally, a multiple functionalization of ethyl 3-chlorobenzoate (**1a**) can be achieved by successive magnesiations with $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ and quenching with an electrophile leading to a hexasubstituted benzene (Scheme 3). Thus, the metalation of the ethyl ester **1a** with $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ followed by an electrophilic cyanation with TsCN provided the nitrile **11**, which by a further regioselective magnesiation at the α -position to the carboethoxy group afforded, after reaction with EtOCOCN (1.7 equiv), the diester **12** in 60% yield. The use of a solvent mixture THF/ Et_2O (1:2) was essential for controlling the regioselectivity of the magnesiation (>95% regioselectivity). By using only THF, a competitive metalation at the α -position to the chlorine substituent of **11** was also observed (ca. 10% relative to **12** by GC analysis). The treatment of **12** with $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1.2 equiv, -50 °C, 30 min) followed by a transmetalation with ZnCl_2 and Pd(0)-catalyzed acylation with EtOCOCN ¹⁵ gave rise to the triester **13** in 83% yield. The magnesiation of **13** with

(14) (a) Creton, I.; Rezaei, H.; Marek, I.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1899. (b) Chemla, F.; Marek, I.; Normant, J. F. *Synlett* **1993**, *9*, 665. (c) Gala, D.; Dahanukar, V. H.; Eckert, J. M.; Lucas, B. S.; Schumacher, D. P.; Zavialov, I. A. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 754. See also the formation of sulfones: Gilman, H.; Fothergill, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 3501.

Scheme 3. Successive Magnesiations of Ethyl 3-Chlorobenzoate (**1a**) Followed by Trapping with Electrophiles Leading to Hexasubstituted Benzenes of Type **14**



$\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1.2 equiv, -50 °C, 1.5 h) followed by the addition of various acylating agents (EtOCOCN , PhCOCl , TsCN , or EtCOCl) furnished the hexasubstituted benzenes **14a–d** in 74–84% yield (Scheme 3).

In summary, we have shown that the magnesiation of various Boc-substituted aromatics with $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ allows the preparation of new highly functionalized arylmagnesium reagents of which some bear even a keto-function. The easy introduction and removal of a Boc-group make this functionalization method of aromatics a useful complement to the well-known directed lithiation reaction.^{1k,r,3b,c} Further applications of this methodology in the synthesis of polyfunctional unsaturated systems is currently underway in our laboratories.

Acknowledgment. We thank the Fonds der Chemischen Industrie, the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), and Merck Research Laboratories (MSD) for financial support. We also thank Chemetall GmbH (Frankfurt) and BASF AG (Ludwigshafen) for the generous gift of chemicals.

Supporting Information Available: Experimental procedures and analytical data. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

OL0625536

(15) Sugihara, T. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Negishi, E., Ed.; Wiley: New York, 2002; Vol. 1, p 635.