

**Neue Methoden zur Herstellung hochfunktionalisierter
Organozink- und -magnesiumreagenzien und deren
Verwendung in der Synthese**

F l o r i a n F e l i x K n e i s e l

München

2003

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

**Neue Methoden zur Herstellung hochfunktionalisierter
Organozink- und -magnesiumreagenzien und deren
Verwendung in der Synthese**

von

F l o r i a n F e l i x K n e i s e l

aus

Darmstadt

München

2003

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, den 5. Januar 2004

(Florian Felix Kneisel)

Dissertation eingereicht am 28. Oktober 2003

1. Gutachter: Prof. Dr. Paul Knochel
2. Gutachter: Prof. Dr. Herbert Mayr

Mündliche Prüfung am: 04. Dezember 2003

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von April 2000 bis Oktober 2003 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Paul Knochel an der Fakultät für Chemie und Pharmazie der Ludwig-Maximilians-Universität München.



Herrn Prof. Dr. P. Knochel danke ich für die interessante und herausfordernde Themenstellung, die stetige Diskussionsbereitschaft und die hervorragende fachliche Betreuung.

Herrn Prof. Dr. H. Mayr danke ich für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens. Den Herren Professoren Dr. K. Karaghiosoff, Dr. H. Langhals, und Dr. T. Lindel möchte ich für die Teilnahme am Dissertationskolloquium danken.

Mein Dank gilt dem Fonds der Chemischen Industrie für die großzügige finanzielle Unterstützung durch ein Kekulé-Stipendium.

Herrn Dr. Lutz Ackermann danke ich für das Korrekturlesen der vorliegenden Arbeit.

Allen jetzigen und ehemaligen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Knochel danke ich für das angenehme und heitere Arbeitsklima.

Frau Krystyna Becker, Frau Beatrix Cammelade, Frau Kathrin Hohnholt und Herrn Vladimir Malakhov gilt mein Dank für die tatkräftige Unterstützung bei organisatorischen Aufgaben bzw. Laborarbeiten.

Ich danke auch den Damen und Herren der Analytischen Service Abteilung des Departments Chemie der LMU-München.

Mein Dank gilt auch meinen Vertiefungsstudenten und Praktikanten Daniela Gibis, Martin Kuba und Florence Darbour, die persönlich einen Beitrag zu dieser Arbeit geleistet haben. In diesem Zusammenhang möchte ich auch besonders Herrn Maximilian Dochnahl meinen Dank für die erfolgreiche Weiterführung des Iod-Zink-Austausches aussprechen.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, und meinen Freunden, die immer eine Aufmunterung in schwierigeren Phasen dieser Arbeit für mich parat hatten.

Im Rahmen dieser Arbeit sind bisher folgende Publikationen entstanden:

1. A. E. Jensen, F. Kneisel, P. Knochel; *Org. Synth.*, Vol. 79; Hegedus, L. S., Ed.; Wiley & Sons, Inc.: New Jersey, **2002**, 79, 35.
„Ethyl 3-(p-cyanophenyl)propionate from Ethyl 3-iodopropionate and p-Cyanophenyl-zinc bromide”
2. F. F. Kneisel, Y. Monguchi, K. M. Knapp, H. Zipse, P. Knochel; *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4875.
„Stereoselective Cyclizations Mediated by Functionalized Organomagnesium Reagents and Catalyzed by Cobalt or Copper Salts”
3. F. F. Kneisel, P. Knochel; *Synlett* **2002**, 1799.
„Synthesis and Reactivity of Aryl- and Heteroaryl-Magnesium Reagents Bearing Keto Groups”
4. N. Harrington-Frost, H. Leuser, I. M. Calaza, F. F. Kneisel, P. Knochel; *Org. Lett.* **2003**, 5, 2111.
„Highly Stereoselective Anti-S_N2'-Substitutions of (Z)-Allylic Pentafluorobenzoates with Polyfunctionalized Zinc-Copper Reagents”
5. P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu; *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4438; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4302.
„Highly Functionalized Organomagnesium Reagents Prepared through Halogen-Metal Exchange”
6. F. F. Kneisel, M. Dochnahl, P. Knochel; *Angew. Chem.* **2003**, angenommen.
„Nucleophilic Catalysis of the Iodine-Zinc Exchange Reaction. A new Preparation of Highly Functionalized Diarylzincs”

*Lernen ohne zu denken,
ist verlorene Arbeit.
Denken ohne zu lernen,
ist gefährlich*

Konfuzius

Meinen Eltern

Abkürzungsverzeichnis	III
------------------------------------	------------

Allgemeine Hinweise des Autors	V
---	----------

EINLEITUNG UND AUFGABENSTELLUNG.....	1
---	----------

1 Einleitung	2
1.1 Aspekte der geschichtlichen Entwicklung der Metallorganischen Chemie.....	2
1.2 Die Natur metallorganischer Reagenzien	3
1.3 Halogen-Metall-Austauschreaktionen.....	5
1.4 Ausgewählte Anwendungen der Metallorganischen Chemie.....	10
2 Aufgabenstellung	12

THEORETISCHER TEIL	15
---------------------------------	-----------

1 Stereospezifische Cyclisierungen funktionalisierter <i>Grignard</i> -Reagenzien.....	16
1.1 Einführung.....	16
1.2 Substratsynthese.....	18
1.3 Durchführung der intramolekularen Csp^2 - Csp^3 -Kreuzkupplungen.....	22
2 Ketosubstituierte Aryl- und Heteroaryl- <i>Grignard</i> -Reagenzien	28
2.1 Einführung.....	28
2.2 Die ersten Experimente	29
2.3 Der Iod-Magnesium-Austausch mit Neopentylmagnesiumbromid.....	30
2.4 Beschleunigung der Austauschreaktion	32
3 Iod-Zink-Austausch: Herstellung hochfunktionalisierter Bisarylzinkreagenzien.....	38
3.1 Einführung.....	38
3.2 Erste Experimente zum Iod-Zink-Austausch.....	38
3.3 Optimierung der neuen Iod-Zink-Austauschreaktion.....	41
3.4 Anwendungen der neuen Iod-Zink-Austauschreaktion.....	48
3.5 Weiterentwicklung der Iod-Zink-Austauschreaktion.....	55
4 S_N2' -Substitution: Stereospezifische Herstellung quarternärer Kohlenstoffatome.....	56
4.1 Einführung.....	56
4.2 Vorarbeiten.....	58
4.3 Substratsynthese.....	60
4.4 Untersuchungen zur S_N2' -Substitution an Verbindung 5.1	62

ZUSAMMENFASSUNG & AUSBLICK	65
1 Zusammenfassung & Ausblick.....	66
1.1 Intramolekulare Kreuzkupplung unter Verwendung von Grignard-Reagenzien.....	66
1.2 Ketosubstituierte Grignard-Reagenzien	67
1.3 Neuartige Iod-Zink-Austauschreaktion an aromatischen Iodverbindungen.....	68
1.4 Quarternäre Stereozentren generiert durch eine stereospezifische S_N2' -Substitution.....	69
EXPERIMENTELLER TEIL	71
1 Vorbemerkungen	72
1.1 Analytik	72
1.2 Arbeitsmethoden	73
1.3 Vorbereitung von Reagenzien und Lösungsmitteln.....	74
1.4 Reinigungsverfahren.....	75
1.5 Vakuum.....	75
2 Allgemeine Arbeitsvorschriften.....	76
2.1 Methoden zur Herstellung metallorganischer Reagenzien	76
2.2 Umsetzungen metallorganischer Reagenzien.....	78
2.3 Allgemeine Reaktionen.....	81
3 Vorbereitung: Herstellung von Reagenzien und Elektrophilen	84
3.1 Herstellung von Reagenzien.....	84
3.2 Herstellung von Elektrophilen und allgemeinen Edukte	84
4 Synthese von Edukten	85
4.1 Edukte für die intramolekulare Kreuzkupplung.....	85
4.2 Herstellung von Substraten für Austauschreaktionen.....	98
4.3 Edukte für die allylische Substitution.....	107
5 Die Experimente	112
5.1 Experimente zur intramolekularen Kreuzkupplung	112
5.2 Experimente zu den ketosubstituierten Grignard-Reagenzien	118
5.3 Experimente zur Iod-Zink-Austauschreaktion	126
5.4 Experimente zur S_N2' -Substitution an offenkettigen Allylsystemen	144

Abkürzungsverzeichnis

Gängige Abkürzungen und SI-Einheiten wurden nach ihrer Definition verwendet. Folgende Tabellen zeigen alle besonderen Abkürzungen, die in dieser Arbeit Verwendung fanden.

Lösungsmittel

DCM	D ichlormethan
DEE	D iethylether
DMA	D imethylacetamid
DMF	D imethylformamid
EE	E ssigsäureethylester
EtOH	Ethanol
MeOH	Methanol
NMP	N -Methylpyrrolidinon
PET	P etrolether (wenn nicht genauer spezifiziert: <i>n</i> -Pentan oder <i>n</i> -Hexan)
THF	T etrahydrofuran
Tol	T oluen (T oluol)

Reagenzien

dba	D ibenzylidenaceton
DMAP	N,N-D imethylaminopyridin
tfp	T ri-(2-furyl)phosphin

Chemische Formeln

Ac	A cetyl
Ar	A ryl
Bu	B utyl
<i>c</i>	cyclo
Et	E thyl
Hal	H alogen
Hex	H exyl
<i>i</i>	iso
Me	M ethyl
<i>n</i>	normal
Np	N eopentyl
OTf	Triflat
OTos	Tosylat
Ph	P henyl
Pr	P ropyl
Py	P yridin
R	wenn nicht genauer spezifiziert: Alkyl
TBS	T ri-(<i>t</i> -butyl)-silyl

Sonstiges

AAV	allgemeine Arbeitsvorschrift
Äq.	(Mol)-Äquivalent
br	breit bei IR
d	Dublett bei NMR
DC	Dünnschichtchromatographie
DPV	Diffusionspumpenvakuum
Exp. Bdg.	experimentelle Bedingungen
FG	Funktionelle Gruppe
GC	Gaschromatographie
HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatographie (engl.: high pressure liquid chromatographie)
HR	Hochauflösung (engl.: high resolution)
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
konz.	konzentriert
M	molar
m	Multipllett bei NMR, mittelstarkes Signal bei IR
MPV	Membranpumpenvakuum
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie (engl.: nuclear magnetic resonance)
ÖPV	Ölpumpenvakuum
q	Quartett bei NMR
quint	Quintett bei NMR
RT	Raumtemperatur
s	Singulett bei NMR; starkes Signal bei IR
sept	Septett bei NMR
sext	Sextett bei NMR
Smp	Schmelzpunkt
T	Temperatur
t	Triplett bei NMR; Zeit
w	schwaches Signal bei IR (engl.: weak)

Allgemeine Hinweise des Autors

Die im Theoretischen Teil dieser Arbeit vorkommenden Verbindungen wurden nach folgendem Verfahren nummeriert:

In jedem Hauptkapitel wurde mit der Nummerierung von vorne begonnen, so dass alle Kapitel einen eigenständigen Nummernsatz aufweisen.

Mit Hilfe kleiner Buchstaben wurden strukturverwandte Verbindungen kenntlich gemacht.

Im Kapitel 1 „Stereospezifische Cyclisierungen funktionalisierter *Grignard*-Reagenzien“ sind alle Verbindungen nach dem Schema **1.x** nummeriert.

Im Kapitel 2 „Ketosubstituierte Aryl- und Heteroaryl-*Grignard*-Reagenzien“ und 3 „Der Iod-Zink-Austausch: Herstellung hochfunktionalisierter Bisarylzinkreagenzien“ sind alle für die Austauschreaktionen verwendeten Iodverbindungen nach dem Schema **2.x** nummeriert. Die aus den Iodverbindungen hergestellten *Grignard*-Reagenzien sind in Kapitel 2 nach dem Schema **3.x** und die in Kapitel 3 hergestellten Bisarylzinkverbindungen nach dem Schema **4.x** nummeriert. Wenn von ein und derselben Iodverbindung außer einer Bisarylzinkverbindung noch eine gemischte Arylalkylzinkverbindung hergestellt wurde, so ist diese nach dem Schema **4.x'** gekennzeichnet, wenn es sich bei der Alkylgruppe um einen Ethylrest handelt, und nach dem Schema **4.x''**, wenn es sich um einen *iso*-Propylrest handelt.

Im Kapitel 4 „ S_N2' -Substitution: Stereospezifische Herstellung quarternärer Kohlenstoffatome“ sind alle Verbindungen nach dem Schema **5.x** nummeriert.

Durch das Präfix *rac*- wird bei einer chiralen Verbindung kenntlich gemacht, dass diese in racemischer Form vorliegt.

Einleitung und Aufgabenstellung

1 Einleitung

1.1 Aspekte der geschichtlichen Entwicklung der Metallorganischen Chemie

Die Entdeckung metallorganischer Reagenzien geht auf eine über 150 Jahre alte geschichtliche Entwicklung zurück. Bei den ersten Vertretern dieser Verbindungsklasse, die synthetisiert wurden, handelte es sich um metallorganische Reagenzien von Hauptgruppenelementen. *F. Wöhler* hielt im Jahre 1840 als erster Diethyltellur in Händen;¹ 9 Jahre darauf beschrieb *E. Frankland* in seinen Arbeiten Ergebnisse, die auf die erste Synthese von Diethylzink hindeuten.¹ Trotz der frühen Entdeckung beschränkten sich diese ersten Forschungsarbeiten allein auf die Charakterisierung der gefundenen Verbindungen. Es vergingen viele Jahre, bis ein Chemiker derartige Verbindungen gezielt für Synthesezwecke einsetzte.

Aus Sicht der Organischen Chemie besteht heute ein besonderes Interesse an metallorganischen Verbindungen und Intermediaten als wertvolle Reagenzien zum Aufbau synthetisch interessanter Molekülgerüste.² Den Grundstein dieser synthetisch geprägten Anwendung, verbunden mit den entsprechenden Arbeitsmethoden, legten *P. Barbier* und *V. Grignard*.³ Beide fanden, dass sich derartige Reagenzien mit Elektrophilen umsetzen lassen und im Anschluss die organischen Produkte einfach von den – ebenfalls während der Reaktion gebildeten – Metallsalzen abtrennen lassen. Auf diese Weise konnten die organischen Zielmoleküle in einfacher Weise isoliert werden. Eine machtvolle neue Synthesemethode war gefunden, die heute ein eigenständiges Forschungsgebiet darstellt. Generell ist es zweckmäßig, all diejenigen Verbindungen als metallorganische zu klassifizieren, bei denen ein Kohlenstoffatom an ein – nach der Elektronegativitätsskala – elektropositiveres Element des Periodensystems gebunden ist.⁴ Solche Reagenzien stellen ähnliche Syntheseäquivalente mit nukleophilem Charakter dar.^{2,5} Die fortwährend steigende Komplexität organischer Zielmoleküle, die sich synthetisch arbeitende Chemiker als Synthesaufgabe stellen, und die damit verbundenen wachsenden Anforderungen an hochselektive und milde Reaktionen, haben dafür gesorgt, dass Reaktionen, die metallorganische Verbindungen verwenden, heute nicht mehr aus der organischen

¹ M. Schlosser, *Organometallics in Synthesis – A Manual*, 2. Aufl., Wiley, New York, 2002.

² N. Krause, *Metallorganische Chemie*, 1. Aufl., Spektrum, Heidelberg, 1996.

³ a) *P. Barbier*, *C. R. Acad. Sci.* **1899**, 128, 110; b) *V. Grignard*, *C. R. Acad. Sci.* **1900**, 130, 1322.

⁴ *A. Boudier*, *L. O. Bromm*, *M. Lotz*, *P. Knochel*, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4584; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4414.

⁵ *S. Warren*, *Designing Organic Syntheses – A Programmed Introduction to the Synthron Approach*, 1. Aufl., Wiley & Sons, Chichester, 1992.

Synthese wegzudenken sind.⁶ Zahlreiche Totalsynthesen komplexer Naturstoffe, bei denen metallorganische Transformationen zum Einsatz kommen, sind bereits in die Literatur eingegangen.⁷ Die gezielte Anwendung in der Synthese begann etwa in der Mitte des letzten Jahrhunderts. Zunächst konzentrierten sich die Forschungsarbeiten auf die Verwendung sehr polarer Metallorganyle (beispielsweise der Elemente Lithium bzw. Magnesium). Diese zeigten eine besonders hohe Reaktivität gegenüber Elektrophilen. Schnell bemerkten die Forscher allerdings, dass diese, gerade aufgrund ihrer hohen Reaktivität, keine selektiven Umsetzungen an Substraten mit unterschiedlichen, elektrophilen funktionellen Gruppen zuließen.⁴ Der weitere Wunsch, ohne umständliche Schutzgruppenstrategien in Synthesen auskommen zu können und diese dadurch unter atomökonomischen⁸ sowie zeitökonomischen Gesichtspunkten optimieren zu wollen, führte zum Einsatz weitaus weniger reaktiver, dafür aber milderer und selektiverer Organometallreagenzien. In den vergangenen 30 Jahren wurde die Herstellung und Verwendung organischer Derivate zahlreicher Metalle und Halbmetalle – allen voran der Elemente Aluminium, Bor, Kupfer, Lithium, Magnesium, Silizium, Zink, Zinn und Zirkonium, sowie vieler anderer – eingehend in der organischen Synthese untersucht.¹

1.2 Die Natur metallorganischer Reagenzien

Die Bindung zwischen dem Kohlenstoff- und einem Metallatom hat – einen in Abhängigkeit vom Elektronegativitätsunterschied (ΔEN) der beiden Elemente – mehr oder weniger polaren Charakter. Aus diesem Grund werden Metallorganyle in der Literatur häufig in polare und unpolare Reagenzien unterteilt. Dieser Sachverhalt wurde bereits 1938 von G. Wittig erkannt.⁹ Stellvertretend für polare Reagenzien werden an dieser Stelle die Lithium- und Magnesiumverbindungen erwähnt. Zur Klasse der unpolaren Reagenzien zählen beispielsweise solche der Elemente Bor oder Zinn.¹ Aus **Abbildung 1** kann abgeleitet werden, dass mit steigendem Elektronegativitätsunterschied (ΔEN) auch eine Reaktivitätssteigerung des metallorganischen Reagenzes im Bezug auf seine Nukleophilie einhergeht, da die Polarität der Kohlenstoff-Metall-Bindung zunimmt.⁴

⁶ K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44.

⁷ K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis – Targets, Strategies, Methods*, 1. Aufl., VCH, Weinheim, **1996**.

⁸ B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259.

⁹ G. Wittig, U. Pockels, H. Dröge, *Chem. Ber.* **1938**, *71*, 1903.

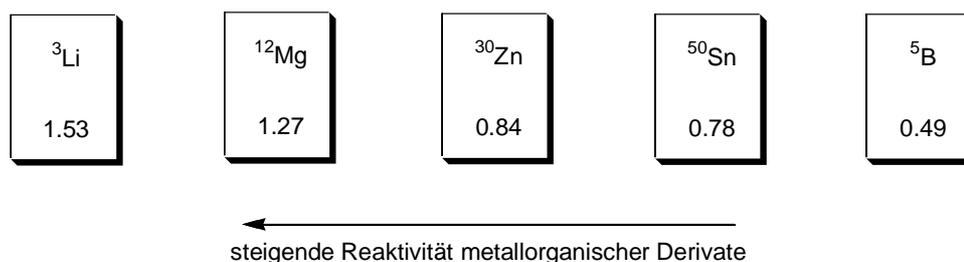


Abbildung 1. Beziehung zwischen der Allred-Rochow-Elektronegativität (EN) und der Reaktivität wichtiger metallorganischer Reagenzien. Die Zahlen unter den Elementen geben ΔEN zwischen Kohlenstoff und dem jeweiligen Metall an.

Demnach besitzen Organolithiumverbindungen eine vergleichsweise hohe Reaktivität gegenüber Elektrophilen, aber gerade daher auch nur eine geringe Selektivität, weshalb sie oft bei tiefen Temperaturen hergestellt und verwendet werden müssen. Den Organolithium- und -magnesiumverbindungen stehen Organozink-, -bor- und -zinnreagenzien als eher unreaktive Nukleophile gegenüber.⁴ Sie reagieren in der Regel nur in Gegenwart geeigneter Katalysatoren mit guten Ausbeuten. Hierin begründet sich die Tatsache, dass beispielsweise Zinkorganyle lange Zeit keine Verwendung in der Synthese fanden, obwohl sie schon lange bekannt waren. Erst durch die Arbeiten von *J. Kochi* und *M. Tamura* auf dem Gebiet der organischen Übergangsmetallkatalyse¹⁰ erlebten die gering nukleophilen Metallorganyle eine Renaissance. Insbesondere sind die Entdeckung der Nickel- und Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen^{11, 12} und deren Weiterentwicklung in den letzten 30 Jahren zu erwähnen.^{13, 14, 15} Effiziente Reaktivitätssteigerung wurde auch durch Ummetallierungsreaktionen von Organozink-

¹⁰ a) M. Tamura, J. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1483; b) M. Tamura, J. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1485; c) M. Tamura, J. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1487; d) M. Tamura, J. Kochi, *Synthesis* **1971**, 303.

¹¹ a) J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 144; b) K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374.

¹² a) M. Yamamura, I. Moritani, S.-I. Murahashi, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *91*, C39; b) A. Sekiya, N. Ishikawa, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *118*, 349; c) J.-F. Fauvarque, A. Jutand, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, 765; d) S. Baba, E.-i. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729.

¹³ a) R. F. Heck, H. A. Dieck, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1133; b) R. F. Heck, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146; c) R. F. Heck, *Org. React.* **1982**, *27*, 345.

¹⁴ K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467.

¹⁵ Für Zink siehe: a) E.-i. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821; b) E.-i. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340; Übersichtsartikel: c) E. Erdik, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9577.

Für Zinn siehe: d) D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992; e) J. K. Stille, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5478; Übersichtsartikel: f) J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508.

Für Bor siehe: g) N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513; h) A. Suzuki, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 178; i) T. Oh-e, N. Miyaura, A. Suzuki, *Synlett* **1990**, 221; j) T. Watanabe, N. Miyaura, A. Suzuki, *Synlett* **1992**, 207; k) T. Oh-e, N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2201; Übersichtsartikel:

l) A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1749; m) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem Rev.* **1995**, *95*, 2457.

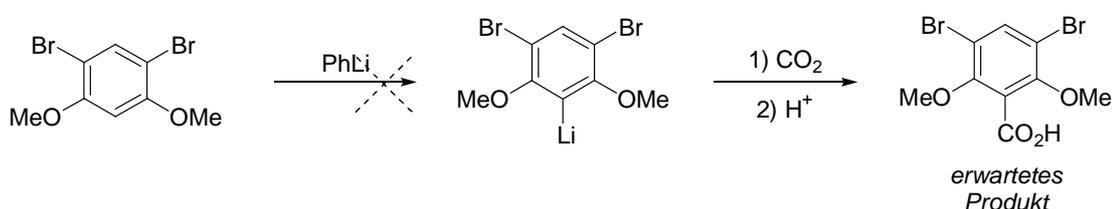
Für Silizium siehe: n) Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918; o) Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 268; Übersichtsartikel: p) T. Hiyama, Y. Hatanaka, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1471.

verbindungen zu Cupraten beobachtet¹⁶ oder beispielsweise durch die Verwendung von Eisenkatalysatoren für Kreuzkupplungsreaktionen.¹⁷

1.3 Halogen-Metall-Austauschreaktionen

1.3.1 Die Halogen-Lithium-Austauschreaktion

geplanter Reaktionspfad **A**



beobachteter Reaktionspfad **B**

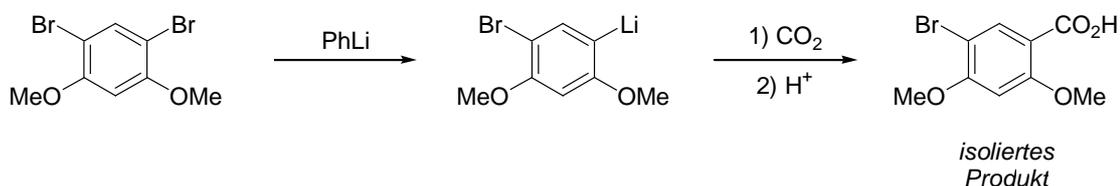


Abbildung 2. Zufällige Entdeckung der Brom-Lithium-Austauschreaktion.

Der Brom-Lithium-Austausch wurde von *G. Wittig* entdeckt und erstmals im Jahre 1938 beschrieben.⁹ Aufgrund vorangegangener Forschungsergebnisse sollte am 1,5-Dibrom-2,4-dimethoxybenzol unter Verwendung von Phenyllithium eine *ortho*-Metallierungsreaktion durchgeführt werden (Reaktionspfad **A** in **Abbildung 2**). Erstaunlicherweise verlief die Umsetzung allerdings nach Reaktionspfad **B** (**Abbildung 2**); es trat also ein Brom-Lithium-Austausch anstelle der geplanten *ortho*-Metallierung ein. *H. Gilman* gelangte im darauf folgenden Jahr zu ähnlichen Resultaten.¹⁸ In den folgenden Jahrzehnten wurde die neuentdeckte Reaktion intensiv untersucht.¹⁹ Wesentliche Fortschritte brachten dabei die Ergebnisse von *G.*

¹⁶ P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390.

¹⁷ G. Cahiez, H. Avedissian, *Synthesis* **1998**, 1199.

¹⁸ H. Gilman, W. Langham, A. L. Jacoby, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 106.

¹⁹ a) H. Gilman, R. G. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 1441; b) H. Gilman, R. G. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 1443; c) H. Gilman, S. M. Spatz, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 1553; d) H. Gilman, F. W. Moore, *O.*

Köbrich und W. E. Parham. Diese konnten zeigen, dass eine Vielzahl funktioneller Gruppen in aromatischen Lithiumreagenzien toleriert werden, wenn diese bei tiefen Temperaturen ($\leq -100\text{ }^{\circ}\text{C}$) durch einen Halogen-Lithium-Austausch generiert werden.^{20,21} Die tiefen Temperaturen, welche für die Herstellung funktionalisierter Lithiumorganyle erfolgsentscheidend sind, schränken ihre Anwendbarkeit allerdings stark ein. Nur vergleichsweise reaktive Elektrophile lassen sich unter derartigen Bedingungen erfolgreich mit Lithiumreagenzien zur Reaktion bringen. Reaktionen bei Raumtemperatur – zum Beispiel Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen – sind ohne vorherige Ummetallierung auf ein weniger reaktives Metall nicht möglich (siehe **Abbildung 3**).²²

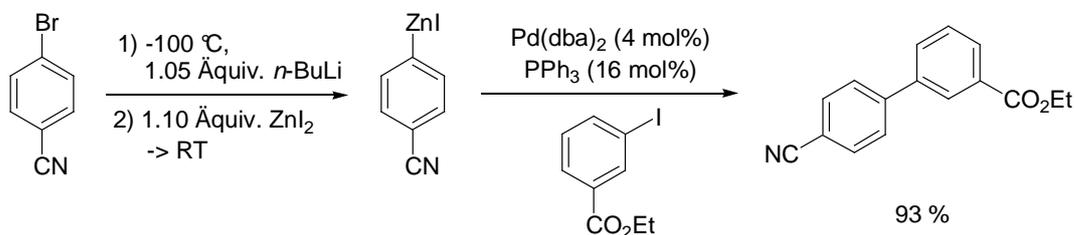


Abbildung 3. Herstellung eines Arylzinkreagenzes durch Ummetallierung der korrespondierenden Aryllithiumverbindung und anschließende *Negishi*-Kreuzkupplungsreaktion.

1.3.2 Die Halogen-Magnesium-Austauschreaktion

Auch der Halogen-Magnesium-Austausch wurde bereits früh im letzten Jahrhundert entdeckt, allerdings nicht breit untersucht.²³ Intensivere Studien wurden erst in den letzten 35 Jahren

Baine, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2479; e) G. Wittig, H. Witt, *Chem. Ber.* **1941**, *74*, 1474; f) G. Wittig, *Naturwissenschaften* **1942**, *30*, 696; g) H. Gilman, A. H. Haubein, G. O'Donnell, L. A. Woods, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 922; h) H. Gilman, A. H. Haubein, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 1033; i) H. Gilman, A. H. Haubein, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 1420; j) H. Gilman, D. S. Melstrom, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 103; k) S. V. Sunthakar, H. Gilman, *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 8; l) H. Gilman, D. S. Melstrom, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4177; Übersichtsartikel: m) R. G. Jones, H. Gilman, *Organic Reactions: The halogen-metal interconversion reaction with organolithium compounds*, Vol. VI (Hrsg.: R. Adams), Wiley, New York, **1951**, S. 339.

²⁰ a) G. Köbrich, P. Buck, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 1412; b) P. Buck, G. Köbrich, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 1420; c) P. Buck, R. Gleiter, G. Köbrich, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 1431.

²¹ a) W. E. Parham, Y. A. Sayed, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2051; b) W. E. Parham, L. D. Jones, Y. Sayed, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2394; c) W. E. Parham, L. D. Jones, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1187; d) W. E. Parham, L. D. Jones, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2704; e) W. E. Parham, R. M. Piccirilli, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 257.

²² C. E. Tucker, T. N. Majid, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3983.

²³ a) C. Prévost, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1931**, *49*, 1372; b) M. H. Wuyts, M. Delépine, *Compl. Rend.* **1934**, *199*, 1317; c) H. Scheibler, A. Schmidt, *Chem. Ber.* **1934**, *67*, 1514.

angefertigt.²⁴ Durch die Arbeiten von P. Knochel konnte gezeigt werden, dass der Halogen-Magnesium-Austausch auf eine Vielzahl hochfunktionalisierter Verbindungen anwendbar ist.²⁵ Im Gegensatz zum Halogen-Lithium-Austausch verläuft diese Reaktion allerdings bei praktikableren Temperaturen, wobei die Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen noch gesteigert wird.²⁶ Mit Hilfe der Halogen-Magnesium-Austauschreaktion konnten zahlreiche Aryl-,²⁷ Heteroaryl-,²⁸ Alkenyl-²⁹ und Cyclopropyl-Grignard-Reagenzien³⁰ hergestellt werden. Auch carbenoide Grignard-Reagenzien sind in die Literatur eingegangen.³¹ **Abbildung 4** zeigt einige Beispiele funktionalisierter Grignard-Reagenzien, die mit Hilfe solcher Austauschreaktionen generiert wurden. K. Oshima hat einen alternativen Reaktionsweg beschrieben. Er verwendet anionische Trialkylmagnesiate als Austauschreagenzien. Durch die Magnesiate wird eine höhere Reaktivität erzielt, allerdings zum Nachteil einer geringeren Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen. Diese Reaktionen müssen in der Regel bei wesentlich tieferen Temperaturen (-78 °C) durchgeführt werden.³² Grignard-Reagenzien können auch effektiv durch Austauschreaktionen ausgehend von Zinnverbindungen³³ oder Sulfoxiden³⁴ hergestellt werden.

²⁴ a) H. H. Paradies, M. Görbing, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 293; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 279; b) C. Tamborski, G. J. Moore, *J. Organomet. Chem.* **1971**, *26*, 153; c) D. Seyferth, R. L. Lambert, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *54*, 123; d) G. Cahiez, D. Bernard, J. F. Normant, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *113*, 107; e) N. Furukawa, T. Shibutani, H. Fujihara, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5845; f) H. Nishiyama, K. Isaka, K. Itoh, K. Ohno, H. Nagase, K. Matsumoto, H. Yoshiwara, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 407.

²⁵ a) 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; b) P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4438; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302.

²⁶ L. Boymond, M. Rottländer, G. Cahiez, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1801; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1701.

²⁷ a) H. Nishiyama, K. Isaka, K. Itoh, K. Ohno, H. Nagase, K. Matsumoto, H. Yoshiwara, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 407; b) M. Abarbri, F. Dehmel, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7449; c) T. Delacroix, L. Bérillon, G. Cahiez, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8108; d) G. Varchi, A. E. Jensen, W. Dohle, A. Ricci, G. Cahiez, P. Knochel, *Synlett* **2001**, *4*, 477; e) A. E. Jensen, W. Dohle, I. Sapountzis, D. M. Lindsay, V. A. Vu, P. Knochel, *Synthesis* **2002**, *4*, 565; f) I. Sapountzis, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1680; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1610; g) G. Varchi, C. Kofink, D. M. Lindsay, A. Ricci, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2003**, 396.

²⁸ a) L. Bérillon, A. Leprêtre, A. Turck, N. Plé, G. Quéguiner, G. Cahiez, P. Knochel, *Synlett* **1998**, 1359; b) F. Trécourt, G. Breton, V. Bonnet, F. Mongin, F. Marsais, G. Quéguiner, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4339; c) F. Dehmel, M. Abarbri, P. Knochel, *Synlett* **2000**, *3*, 345; d) A. Leprêtre, A. Turck, N. Plé, P. Knochel, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 265; e) M. Abarbri, J. Thibonnet, L. Bérillon, F. Dehmel, M. Rottländer, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4618.

²⁹ a) M. Rottländer, L. Boymond, G. Cahiez, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1080; b) J. Thibonnet, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3319; c) I. Sapountzis, W. Dohle, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2001**, 2068; d) V. A. Vu, L. Bérillon, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6847; e) J. Thibonnet, V. A. Vu, L. Bérillon, P. Knochel, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4787.

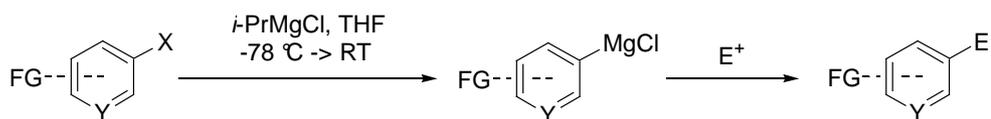
³⁰ a) C. Hamdouchi, M. Topolski, V. Goedken, H. M. Walborsky, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3148; b) V. A. Vu, I. Marek, K. Polborn, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 361; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 351.

³¹ a) T. Satoh, K. Takano, H. Ota, H. Someya, K. Matsuda, M. Koyama, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5557; b) S. Avolio, C. Malan, I. Marek, P. Knochel, *Synlett* **1999**, *11*, 1820.

³² a) K. Kitagawa, A. Inoue, H. Shinokubo, K. Oshima, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2594; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2481; b) A. Inoue, K. Kitagawa, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4333.

³³ R. I. Yousef, T. Rüffer, H. Schmidt, D. Steinborn, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *655*, 111.

³⁴ R. W. Hoffmann, P. Nell, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 354; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 338.



X = Br, I; Y = CH, N; E⁺ = Elektrophil

FG = funktionelle Gruppe (stellvertretende Beispiele siehe unten)

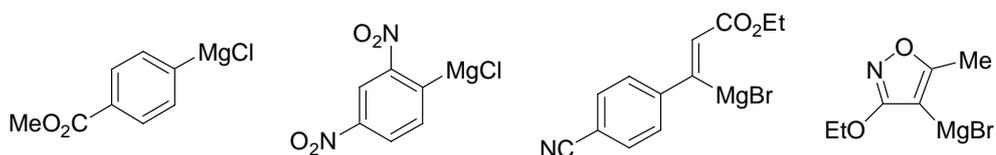


Abbildung 4. Die Reaktionsgleichung zeigt ein allgemeines Beispiel für die Herstellung funktionalisierter aromatischer und heteroaromatischer *Grignard*-Reagenzien. Im unteren Teil sind vier durch Austauschreaktion generierte *Grignard*-Verbindungen zu sehen.

1.3.3 Die Halogen-Zink-Austauschreaktion

Eine analoge Austauschreaktion, die zu funktionalisierten Arylzinkverbindungen führt, ist bisher leider nur in einem einzigen Beispiel in der Literatur beschrieben worden. **Abbildung 5** zeigt den Austausch an einem Iodaromaten, der in eine Kronenether-Struktur eingebunden ist. Durch Zugabe von Et₂Zn konnte bei 60 °C der Iod-Zink-Austausch erzielt werden. Die Zinkverbindung wurde zwar nicht in weiteren Reaktionen umgesetzt, allerdings durch Röntgenstrukturanalyse charakterisiert.³⁵ Obgleich zahlreiche Versuche unternommen wurden, eine Iod-Zink-Austauschreaktion an Aromaten durchzuführen,³⁶ konnte bisher kein Weg für diesen Syntheseschritt gefunden werden.

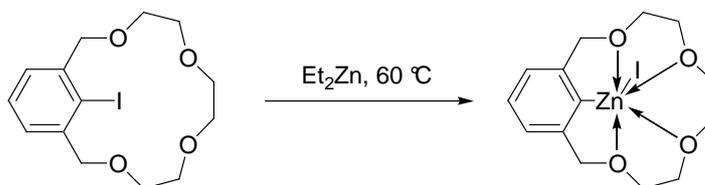


Abbildung 5. Prototyp eines I-Zn-Austausches an einem Iodaromaten. Das Reagenz (Et₂Zn) wird vermutlich von dem Kronenether komplexiert. Somit ist der Austausch wesentlich erleichtert.

³⁵ G.-J. M. Gruter, O. S. Akkerman, F. Bickelhaupt, W. J. J. Smeets, A. L. Spek, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1993**, *112*, 425.

³⁶ P. Knochel et al., unveröffentlichte Ergebnisse.

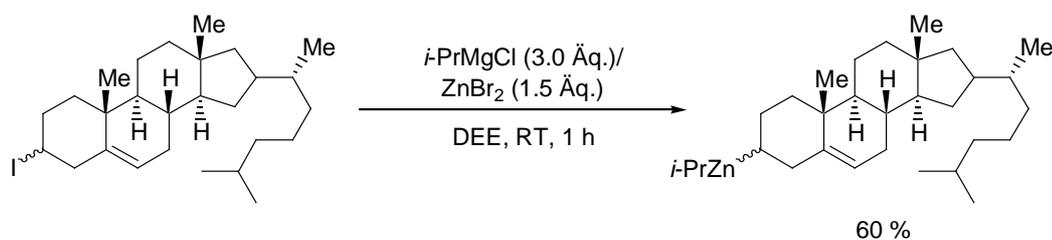


Abbildung 6. I-Zn-Austausch an sekundären Alkyljodiden unter Verwendung von *in situ* generiertem *i*-Pr₂Zn.

Bisher ist nur eine Iod-Zink-Austauschreaktion an Alkyljodiden in einer generell anwendbaren Reaktion geglückt.³⁷ **Abbildung 6** zeigt ein repräsentatives Beispiel für einen Iod-Zink-Austausch an einem sekundären Alkyljodid. Interessanterweise lässt sich das für den Austausch benötigte Diisopropylzink *in situ* durch Reaktion von *i*-PrMgCl mit ZnBr₂ generieren.^{37c} Weitere interessante Arbeiten zur Herstellung von Arylzinkreagenzien befassen sich mit einem Bor-Zink-Austausch.³⁸ Diese Reaktion hat allerdings den Nachteil, dass sie auf sehr wenige funktionelle Gruppen am aromatischen System beschränkt ist und somit ebenfalls keine generelle Zugangsmethode zu Arylzinkverbindungen darstellt. Aromatische Zinkreagenzien sind, mit einer Ausnahme (siehe **Abbildung 5**), bisher nur durch die bereits beschriebene Transmetallierung ausgehend von anderen metallorganischen Verbindungen oder durch direkte Insertion von metallischem Zink in Csp²-I-Bindungen erhältlich. Letztere Methode ist im Gegensatz zur Direktinsertion in Alkyljodide aber schwieriger und in der Regel nur bei erhöhter Temperatur effektiv durchführbar.^{37d, 39} Die Verwendung von *Rieke*-Zink⁴⁰ oder Ultraschall⁴¹ war hier hilfreich. Eine vielversprechende Herstellungsmethode für aromatische Zinkreagenzien wurde in diesem Jahr von *J. Périchon* publiziert. Ihm gelang die Direktinsertion sogar in Arylbromide unter Verwendung von Zn und katalytischen Mengen ZnBr₂, sowie CoBr₂.⁴² Mit dieser Methode ließen sich viele funktionalisierte Arylzinkverbindungen herstellen. Ein entscheidender Nachteil dieser Methode liegt allerdings in der Bildung von Homokupplungsprodukten,⁴³ die vermutlich aus der intermediär gebildete ArylCoBr-Spezies re-

³⁷ a) M. J. Rozema, A. R. Sidduri, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1992**, 1956; b) M. J. Rozema, C. Eisenberg, H. Lütjens, R. Ostwald, K. Belyk, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3115; c) L. Micouin, P. Knochel, *Synlett* **1997**, 327; Übersichtsartikel für die Herstellung von Zinkorganyle: d) P. Knochel, J. J. Almerna Perea, P. Jones, *Tetrahedron* **1998**, 54, 8275.

³⁸ a) M. Rottländer, N. Palmer, P. Knochel, *Synlett* **1996**, 573; b) E. Hupe, I. Calaza, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2002**, 1390.

³⁹ R. Ikegami, A. Koresawa, T. Shibata, K. Takagi, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2195.

⁴⁰ A. Fürstner, *Active Metals*, VCH, Weinheim, **1996**.

⁴¹ a) K. Takagi, *Chem. Lett.* **1993**, 469; b) K. Takagi, Y. Shimoishi, K. Sasaki, *Chem. Lett.* **1994**, 2055.

⁴² H. Fillon, C. Gosmini, J. Périchon, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3867.

⁴³ Viele metallorganische Verbindungen gehen in Gegenwart von CoHal₂ und einer organischen Halogenverbindung als Oxidationsmittel Homokupplungsreaktionen ein; siehe auch: a) M. S. Kharasch, E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 2316; b) D. I. Davies, D. H. Hey, M. Tiecco, *J. Chem. Soc., Abstracts* **1965**, 7062; c) K.

sultieren (**Abbildung 7**). Teilweise tritt die unerwünschte Homokupplung in erheblichem Maße auf und wird sogar in einigen Fällen zur Hauptreaktion.

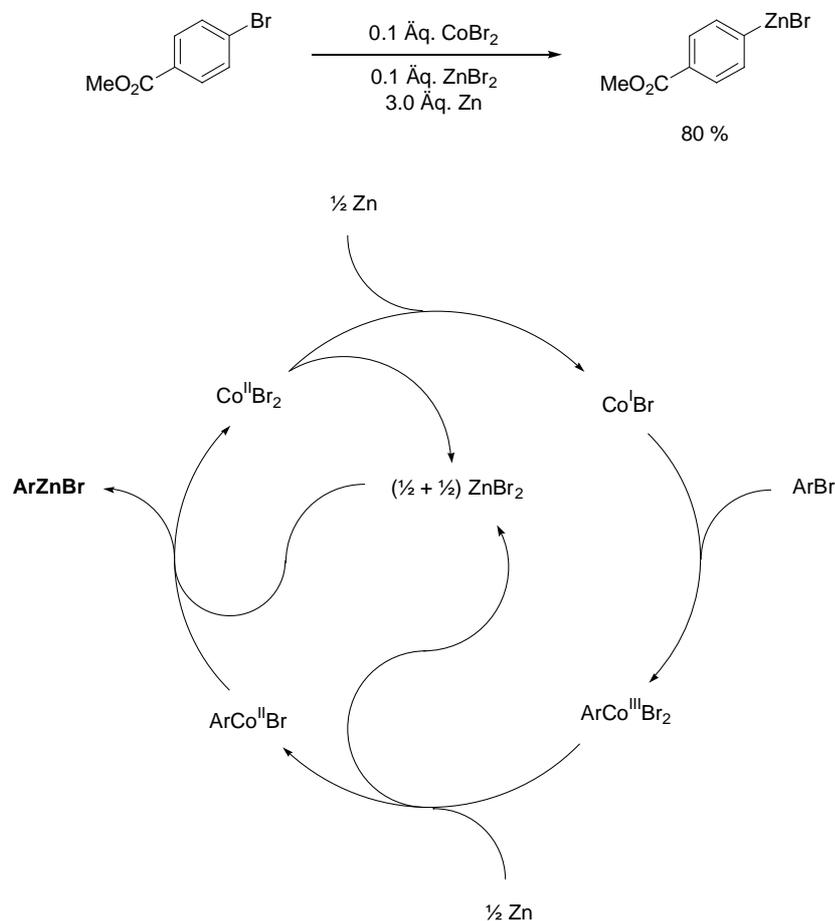


Abbildung 7. Reaktionsbeispiel und Katalysezyklus der $\text{Co}^{\text{II}}\text{Br}_2$ vermittelten Direktinsertion von Zink in Arylbromide.

1.4 Ausgewählte Anwendungen der Metallorganischen Chemie

Die selektive Herstellung substituierter Aromaten und Heteroaromaten ist in fast allen Anwendungsbereichen der Organischen Chemie von Interesse.⁴⁴ Sowohl in der pharmazeutischen und agrochemischen Forschung, als auch in der Polymerchemie oder der Feinchemikaliensynthese nehmen spezifisch substituierte Aromaten eine zentrale Rolle ein. Daher ist

Yokoo, T. Fukagawa, Y. Yamanaka, H. Taniguchi, Y. Fujiwara, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3237; d) M. E. Cracknell, R. A. Kabli, J. F. W. McOmie, D. H. Perry, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 115.

⁴⁴ I. Collins, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2845.

leicht ersichtlich, dass die im vorangegangenen Kapitel aufgeführten Metallierungsreaktionen an Aromaten wesentlich zur Entwicklung des Arbeitsgebiets der Metallorganik beitragen.

Zahlreiche Anwendungsbeispiele der Metallorganischen Chemie in der Naturstoffsynthese sind in die Literatur eingegangen.⁴⁵ Ein besonders illustratives Beispiel, ist die Synthese des natürlichen Antibiotikums Vancomycin (**Abbildung 8**),⁴⁶ in der ein Iod-Magnesium-Austausch eindrucksvoll verwendet wird. Ausgehend von Iodaromaten ($X = I$) werden zunächst alle aciden NH-Funktionalitäten durch Behandlung mit einem Gemisch aus MeMgBr und *i*-PrMgBr deprotoniert. Anschließend wird der Iod-Magnesium-Austausch herbeigeführt. Das aromatische Grignard-Reagenz ($X = MgBr$) wird mit $B(OMe)_3$ zur Reaktion gebracht und so in einen Boronsäureester ($X = B(OMe)_2$) überführt. Dieser Ester lässt sich unter basischen Bedingungen mit Wasserstoffperoxid zum Phenol ($X = OH$) oxidieren.

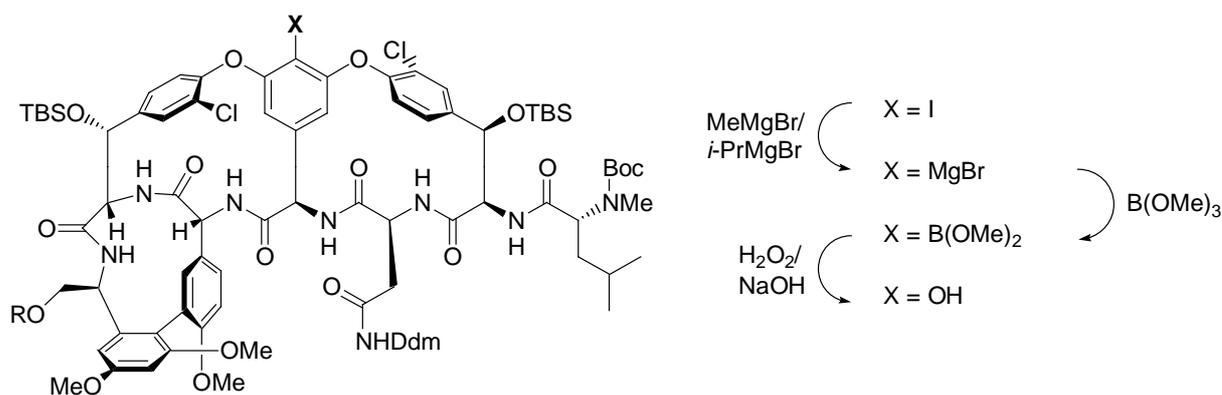


Abbildung 8. Anwendung eines Iod-Magnesium-Austausches in einem der letzten Syntheseschritte der Herstellung des Antibiotikums Vancomycin.

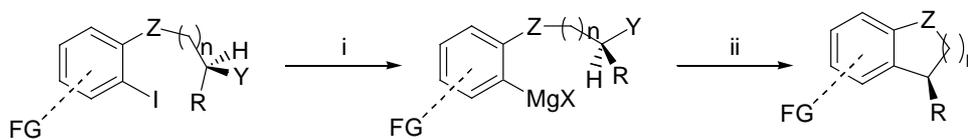
⁴⁵ a) A. B. Smith III, K. P. Minbiole, P. R. Verhoest, M. Schelhaas, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10942; b) J.-F. Brière, R. H. Blaauw, J. C. J. Benningshof, A. E. van Ginkel, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2371; c) M. T. Crimmins, D. K. Jung, J. L. Gray, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3146.

⁴⁶ 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.

2 Aufgabenstellung

Im Rahmen dieser Arbeit sollte die Toleranz des Iod-Magnesium-Austausches gegenüber funktionellen Gruppen ausgelotet werden.

Die Anwendung von Magnesiumnucleophilen bei intramolekularen Kreuzkupplungsreaktionen stellt ein herausforderndes Arbeitsgebiet dar. Mit Hilfe einer geeigneten Reaktion sollten sich fünf- und sechs-gliedrige Carbo- und Heterocyclen aufbauen lassen.



FG = funktionelle Gruppe (Ester, Nitril, Amid, Halogen, Trifluormethyl)

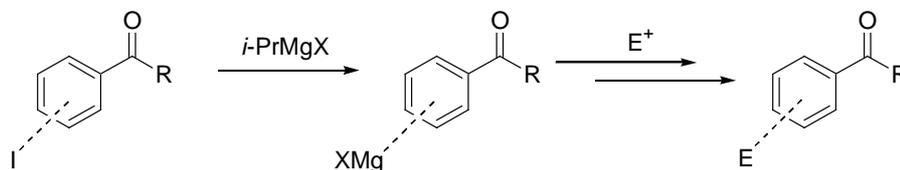
Z = Linker (O, S, NR, CH_2); Y = Abgangsgruppe (Cl, Br, I, OTf, OTs)

R = Alkyl oder H; $n = 1, 2$; X = Cl, Br

i) $i\text{-PrMgX}$, THF, $-20\text{ }^\circ\text{C}$, ii) Übergangsmetallkatalyse

Abbildung 9. Konzept für die Durchführen intramolekularer Kreuzkupplungsreaktionen unter Verwendung von „in situ“ generierten *Grignard*-Reagenzien.

Dabei ist, wie **Abbildung 9** zeigt, die Abgangsgruppe für die Ringschlussreaktion bereits in der generierten Magnesiumverbindung enthalten. Sie ist an ein sp^3 -hybridisiertes Kohlenstoffatom gebunden. Der Ringschluss sollte durch eine $\text{S}_{\text{N}}2$ -artige Reaktion zustandekommen.



X = Cl, Br; E^+ = Elektrophil

Abbildung 10. Konzept für die Herstellung und Umsetzung ketosubstituierter *Grignard*-Reagenzien.

Wenig ist in der Literatur über metallorganische Reagenzien berichtet, die Keto-Funktionen

enthalten. Eine weitere Aufgabe sollte demnach darin bestehen, ketosubstituierte *Grignard*-Reagenzien zu generieren und deren Reaktivität zu untersuchen. **Abbildung 10** zeigt ein Konzept für die geplante Reaktion.

Für die Herstellung funktionalisierter aromatischer Zinkreagenzien bedienen sich Chemiker bis heute der Ummetallierungsreaktion.²²

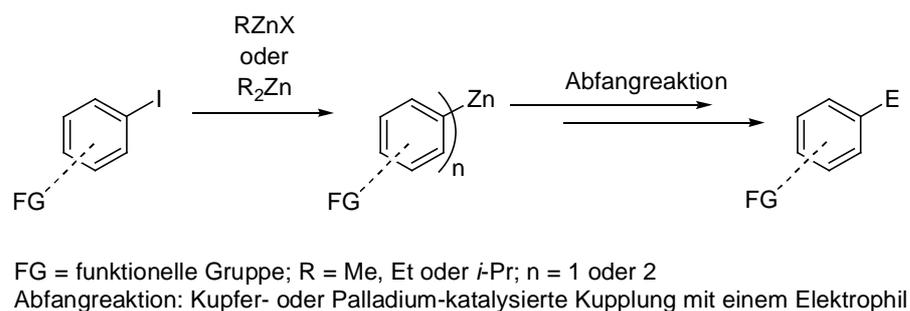


Abbildung 11. Konzept für eine Iod-Zink-Austauschreaktion.

Damit sind die funktionellen Gruppen der Arylzinkreagenzien von den entsprechenden Metallierungsreaktion abhängig. Zweitens benötigt man einen zusätzlichen Syntheseschritt, der sowohl die Ausbeute mindert,⁴⁷ als auch den Chemikalieneinsatz erhöht. In der vorliegenden Arbeit sollte daher versucht werden, eine Halogen-Zink-Austauschreaktion an halogenierten Aromaten zu entwickeln (**Abbildung 11** stellt ein entsprechendes Konzept vor).

⁴⁷ Die Ummetallierung verläuft nie vollständig.

Theoretischer Teil

1 Stereospezifische Cyclisierungen funktionalisierter *Grignard*-Reagenzien

1.1 Einführung

Kupplungsreaktionen von Kohlenstoffelektrophilen mit - nucleophilen sind wichtige gerüst-aufbauenden Syntheseschritte. Leider zeigte sich, dass die meisten Organometallnucleophile derartige Reaktionen nur mit recht unbefriedigenden Ausbeuten eingehen. Lithiumorganyle besitzen beispielsweise eine sehr hohe Basizität, aber nur eine geringe Nucleophilie gegenüber Kohlenstoffelektrophilen. Umsetzungen von Alkyllithiumverbindungen mit Alkyl- oder Arylhalogeniden führen zu Konkurrenzreaktionen. So wurden Produkte von Halogen-Lithium-Austausch-, α -Metallierungs-, β -Eliminierungs- und Kupplungsreaktionen beobachtet.⁴⁸ Auch *Grignard*-Reagenzien gehen direkte nucleophile Substitutionen an Kohlenstoffelektrophilen nur widerwillig ein. *J. Normant* hat berichtet, dass der Zusatz von Hexamethylphosphorsäuretriamid derartige Substitutionen ermöglicht, allerdings mit nur mäßigen Ausbeuten.⁴⁹

Erfolgreichere Ansätze liefern Kupferorganyle. Die Selektivitäten und Ausbeuten der Reaktionen sind allerdings von vielen Faktoren abhängig. Das Gelingen der Reaktion hängt von der Art des verwendeten Kupferorganyls in erheblichem Maße, ebenso wie von der Natur der Abgangsgruppe am Elektrophil, ab. Die Übertragbarkeit der organischen Reste des Kupferreagenzes folgt einer mehr oder weniger plausiblen Reaktivitätsabstufung: Ethyl- und *n*-Propylkupferreagenzien wurden als sehr reaktive Nucleophile beschrieben, dicht gefolgt vom *n*-Butylrest, welcher aufgrund des erhöhten sterischen Anspruchs eine etwas geringere Reaktivität zeigt. Wie durch die Hybridisierung am nucleophilen Kohlenstoff zu erwarten ist, stellen Vinyl- und Phenylcuprate weniger reaktive Reagenzien dar.⁵⁰ Interessant ist auch ein Vergleich der Elektrophile. Untersuchungen haben gezeigt, dass beispielsweise *Gilman*-Cuprate vom Typ R_2CuLi mit Alkylhalogeniden bei Raumtemperatur in recht guten Ausbeuten reagieren können. Dabei wurde entdeckt, dass die Ausbeuten in der Reihenfolge $\text{R-I} > \text{R-Br} > \text{R-Cl}$ abnehmen.⁴⁸ Wichtig ist ferner die Struktur des elektrophilen Kohlenstoffatoms. Primäre Alkyl-

⁴⁸ G. M. Whitesides, W. F. Fischer Jr., J. San Filippo Jr., R. W. Bashe, H. O. House, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4871.

⁴⁹ H. Normant, *Angew. Chem.* **1967**, *23*, 1029; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6*, 1046.

⁵⁰ B. H. Lipshutz, R. S. Wilhelm, D. M. Floyd, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7672.

elektrophile gehen bereitwillig Substitutionen ein, während sekundäre eine synthetische Herausforderung darstellen.^{48, 50, 51} Für Alkyltosylate, die bereits frühzeitig für Substitutionen mit Cupraten Verwendung fanden,⁵² ist bekannt, dass sie im Vergleich mit Alkylhalogeniden reaktivere Elektrophile bei Umsetzungen mit *Gilman*-Cupraten sind.⁵³ Erstaunlicherweise ist die Reaktivitätsabstufung der Elektrophile bei einer Reaktion mit so genannten higher-order-Cyanocupraten ($R_2CuCNLi_2$) anders. Hier reagieren die Alkyljodide mit den besten Ausbeuten, gefolgt von Alkylbromiden. Das Mittelfeld der Reaktivitätsskala stellen die Alkyltosylate dar ($R-I > R-Br > R-OTs > R-Cl$).⁵⁴ Da die meisten Kupferorganyle bei Raumtemperatur instabil sind, müssen bei Substitutionsreaktionen, die bei Raumtemperatur durchgeführt werden, große Überschüsse der metallorganischen Verbindung (in der Regel 5 Äq.) verwendet werden. Eine weitere Möglichkeit stellt die Beigabe stabilisierender Liganden, wie zum Beispiel Tri-*n*-butylphosphin dar.⁵³

B. DeHoff konnte zeigen, dass bei einer Substitution an sekundären Alkyltosylaten mit Cupraten deren Reaktivität beeindruckend gesteigert werden kann, wenn sich in der Nachbarschaft zur Abgangsgruppe Heteroatome wie Sauerstoff oder Schwefel befinden.⁵⁵ Ein Abstand von zwei Methylengruppen zwischen dem Kohlenstoffatom, welches die Tosylgruppe trägt, und dem Heteroatom wurde als besonders effizient beschrieben. Auch Dimethyl-*Gilman*-Cuprate (Me_2CuLi) vermögen bei einem derartigen Substrat sehr gute Ausbeuten (bis zu 98 %) zu liefern. Der Effekt wird auf eine Präkoordinierung des Kupferatoms durch das Heteroatom zurückgeführt, welche die Reaktionszentren näher zusammen bringt.

Bei sekundären Elektrophilen wurden zahlreiche Untersuchungen über die Stereospezifität der Reaktion durchgeführt. Alkylhalogenide (vor allem Alkyljodide) racemisieren oft, während die Substitution von Alkyltosylaten immer unter vollständiger Inversion der Konfiguration verläuft. Diese Effekte werden mit unterschiedlichen Reaktionsmechanismen gedeutet.^{48, 53}

In der hier vorliegenden Arbeit sollten intramolekulare Csp^2 - Csp^3 -Substitutionen untersucht werden, die mittels *Grignard*-Verbindungen durchgeführt werden sollten. In der Aufgabenstellung wurde bereits auf die Leitstruktur der Substrate eingegangen (**Abbildung 9**).

⁵¹ B. H. Lipshutz, R. S. Wilhelm, J. A. Kozlowski, D. Parker, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3928.

⁵² a) G. M. Whitesides, J. San Filippo Jr., E. R. Stredronsky, C. P. Casey, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6542; b) D. J. Schaeffer, H. E. Zieger, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3958.

⁵³ C. R. Johnson, G. A. Dutra, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7777.

⁵⁴ B. H. Lipshutz, R. S. Wilhelm, J. A. Kozlowski, D. Parker, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3928.

⁵⁵ S. Hanessian, B. Thavonekham, B. DeHoff, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5831.

1.2 Substratsynthese

Zunächst sollten einfache, unfunctionalisierte Aryliodide mit primären Abgangsgruppen für die Optimierung der Reaktion herangezogen werden. Durch die Umsetzung von 2-Iodphenol oder *N*-(2-Iodphenyl)-benzolsulfonamid mit den erforderlichen Alkyljodiden beziehungsweise -bromiden waren die Verbindungen **1.1**, **1.2**, **1.3** und **1.4** in Ausbeuten zwischen 38 – 90 % zugänglich (**Abbildung 12**).

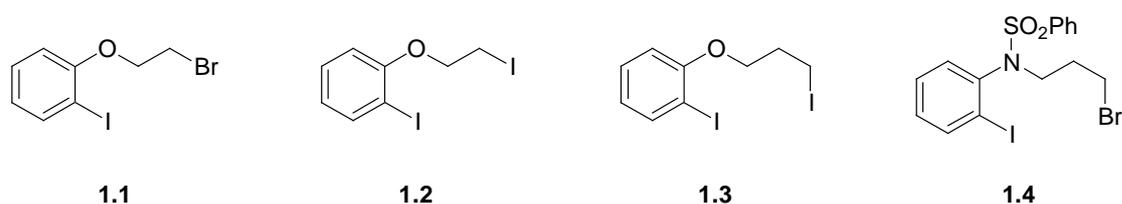


Abbildung 12. Substrate für die intramolekulare Csp²-Csp³-Kreuzkupplung mit primären Abgangsgruppen.

Abbildung 13 zeigt die Synthesesequenz, die zum Sulfonamid **1.4** führte. Zunächst wurde das kommerziell erhältliche *ortho*-Iodanilin in das Sulfonamid **1.4b** durch Reaktion mit Benzolsulfonylchlorid umgewandelt, welches in 90 % Ausbeute isoliert werden konnte.

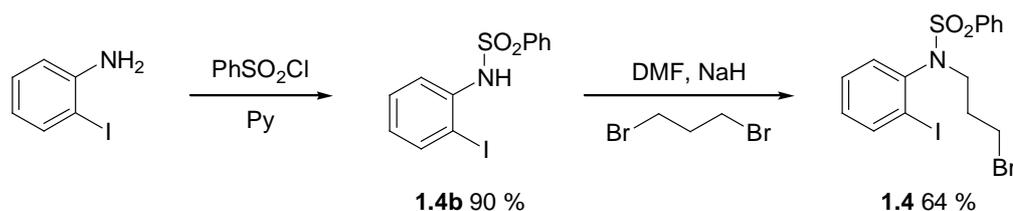


Abbildung 13. Synthesesequenz für die Herstellung von Sulfonamid **1.4**.

Anschließend konnte am Amid-Stickstoffatom eine Alkylierung mit 1,3-Dibrompropan durchgeführt werden, wodurch das Cyclisierungssubstrat **1.4** in 64 % Ausbeute gewonnen werden konnte. Um Substrate mit Abgangsgruppen an sekundären Kohlenstoffatomen untersuchen zu können, wurden die Verbindungen *rac*-**1.5** – *rac*-**1.10** erfolgreich präpariert. Dabei wurden für *rac*-**1.5** – *rac*-**1.8** zunächst **1.5c** – **1.8c** ausgehend von dem jeweiligen Phenol durch Umsetzung mit Chloraceton in guten bis sehr guten Ausbeuten (69 – 79 %) synthetisiert

(Abbildung 14).⁵⁶ Die Ketone konnten anschließend mit Natriumborhydrid zu den racemischen Alkoholen *rac*-1.5d – *rac*-1.8d in teilweise quantitativen Ausbeuten reduziert werden.

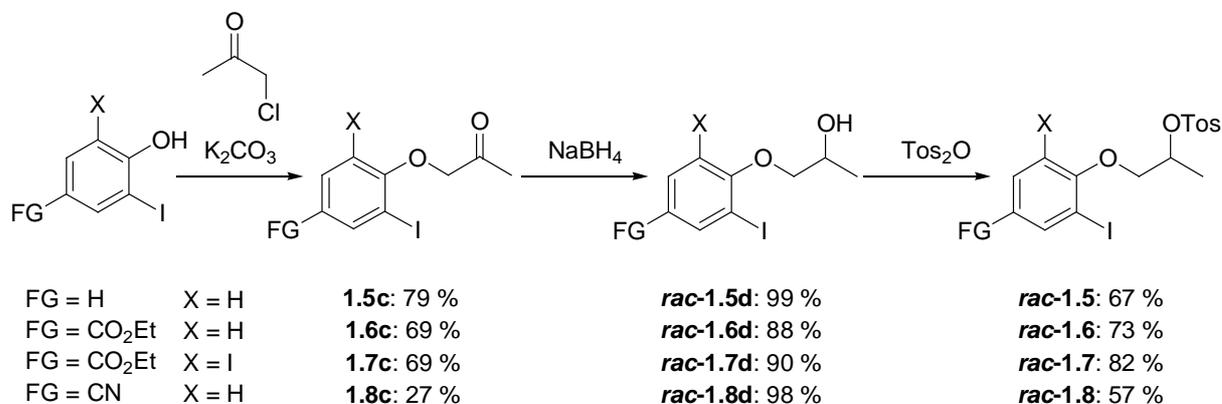


Abbildung 14. Herstellung der Substrate *rac*-1.5 – *rac*-1.8.

Anschließend wurden die Alkohole mit 4-Toluolsulfonylanhydrid ebenfalls in guten Ausbeuten (57 – 82 %) zu den Cyclisierungsvorläufern umgesetzt (Abbildung 14). Die Alkohole *rac*-1.9d und *rac*-1.10d wurden durch eine Epoxid-Öffnung, ausgehend von dem entsprechenden Phenol, gewonnen und anschließend analog zu *rac*-1.5d – *rac*-1.8d mit 4-Toluolsulfonylanhydrid zu *rac*-1.9 und *rac*-1.10 umgesetzt. Um prüfen zu können, ob die geplanten Cyclisierungen stereospezifisch ablaufen, wurden ebenfalls die Verbindungen **1.6**, **1.9** und **1.10** in enantiomerenangereicherter Form hergestellt (Abbildung 15).

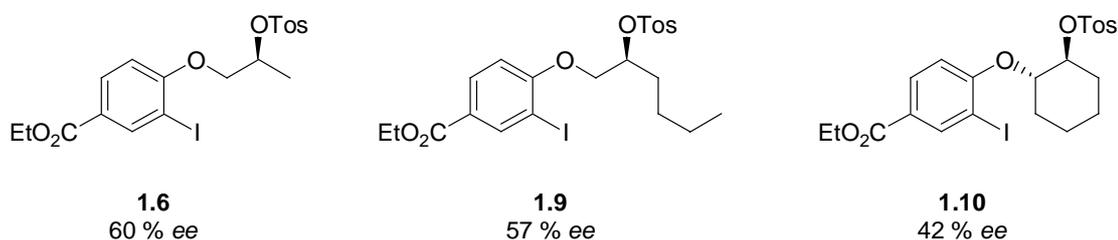


Abbildung 15. Tosylate **1.6**, **1.9** und **1.10** zur Untersuchung der Stereospezifität der Cyclisierung.

Der Syntheseweg verlief analog zur Darstellung von *rac*-1.9 beziehungsweise *rac*-1.10, allerdings wurde eine enantioselektive Epoxid-Öffnung nach *E. Jacobsen* durchgeführt.⁵⁷ Die To-

⁵⁶ Im Fall **1.8c** war die Ausbeute nur 27 %, da das Produkt nach säulenchromatograpischer Reinigung noch umkristallisiert werden musste.

sylate **1.6**, **1.9** und **1.10** wurden mit 60 %, 57 % und 42 % *ee* erhalten. Dies sollte für die Untersuchung der Stereospezifität der Cyclisierung ausreichen. Eine weitere Anreicherung der Enantiomere wurde nicht durchgeführt. Die absolute Konfiguration der drei Verbindungen wurde nicht festgelegt. Die Enantiomerenreinheit der Verbindungen **1.6**, **1.9** und **1.10** konnte nicht unmittelbar bestimmt werden, daher wurden die Enantiomerenüberschüsse der korrespondierenden Alkoholvorstufen bestimmt.

Der Enantiomerenüberschuss von **1.6d** konnte durch Derivatisierung mit *S*-(+)-O-Acetylmandelsäureester und anschließender ¹H-NMR Analyse bestimmt werden. Aus den Protonenresonanzsignalen der aromatischen Protonen des Iodaromaten ließ sich ein Enantiomerenüberschuss von 60 % *ee* berechnen. **Abbildung 16** zeigt die ¹H-Resonanzen der diastereomeren Verbindungen im Falle des Resonanzsignals bei 8.48 ppm und 8.43 ppm.

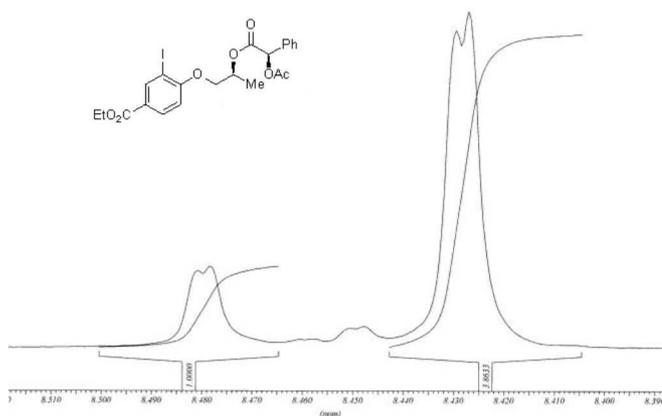


Abbildung 16. Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von **1.6d** (60 % *ee*) aus dem ¹H-NMR-Spektrum des *S*-(+)-O-Acetylmandelsäureester.

Zur Enantiomerenüberschussbestimmung von **1.9d** (57 % *ee*) diente die Trennung mittels chiraler HPLC. **Abbildung 17** zeigt die Trennung der beiden Enantiomere auf einer OD-H Säule. Bei einer Eluentzusammensetzung von *n*-Heptan : *i*-Propanol = 99 : 1 und einer Eluiergeschwindigkeit von 0.9 ml/min konnte das Hauptenantiomer nach 40.5 min und das Nebenantiomer nach 45.7 min detektiert werden.

⁵⁷ J.-M. Ready, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6086.

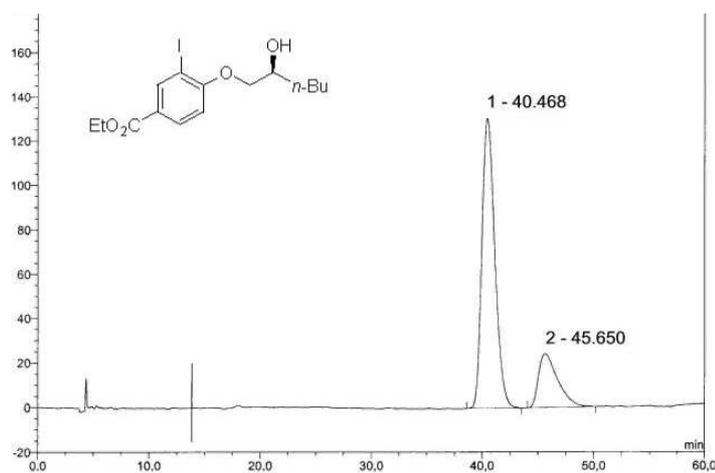


Abbildung 17. Trennung der Enantiomere von **1.9d** (57 % *ee*) mittels HPLC.

Der Enantiomerenüberschuss von **1.10d** (42 % *ee*) konnte ebenfalls mittels chiraler HPLC ermittelt werden. **Abbildung 18** zeigt die Trennung der beiden Enantiomere auf einer OD-H Säule. Bei einer Eluentzusammensetzung von *n*-Heptan : *i*-Propanol = 93 : 7 und einer Eluiergeschwindigkeit von 0.6 ml/min konnte das Hauptenantiomer nach 14.2 min und das Nebenantiomer nach 15.9 min detektiert werden.

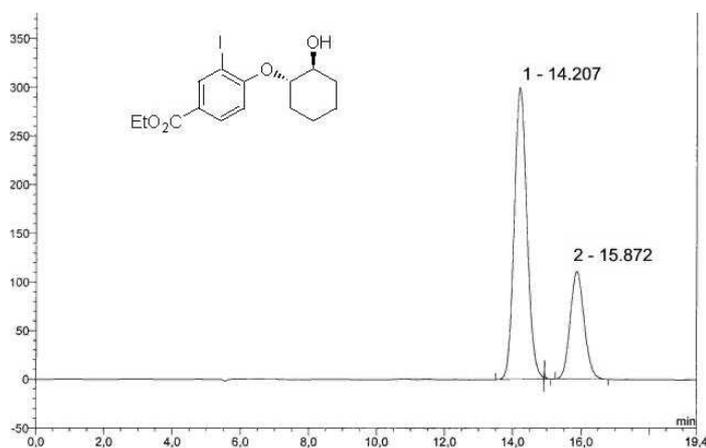
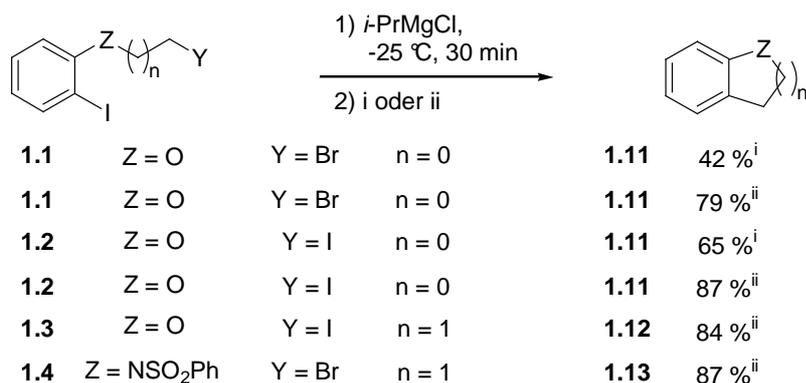


Abbildung 18. Trennung der Enantiomere von **1.10d** (42 % *ee*) mittels HPLC.

1.3 Durchführung der intramolekularen Csp²-Csp³-Kreuzkupplungen

Mit Hilfe der Substrate **1.1** und **1.2** wurden erste, optimierende Experimente durchgeführt. Es zeigte sich, dass bei beiden Verbindungen ein Iod-Magnesium-Austausch bei -25 °C innerhalb von 30 min durchgeführt werden kann.⁵⁸ Die erhaltenen *Grignard*-Reagenzien gingen bereits ohne Katalysatorzugabe die Cyclisierung zu Cumaran **1.11** bei Raumtemperatur ein (Eintrag 1 und 3, **Tabelle 1**). Allerdings konnte durch Zugabe von 1 mol% CuCN · 2 LiCl**16** die Ausbeute in beiden Fällen um über 20 % gesteigert werden (Eintrag 2 und 4), wobei sich die Reaktionszeit von 12 h auf 1 h verkürzte. Hiermit wird die effiziente katalytische Wirkung von CuCN · 2 LiCl eindrucksvoll veranschaulicht. Wie in **Abbildung 19** zu erkennen ist, liefert das Iodderivat **1.2** das cyclisierte Produkt **1.11** in besseren Ausbeuten als das Bromderivat **1.1**.

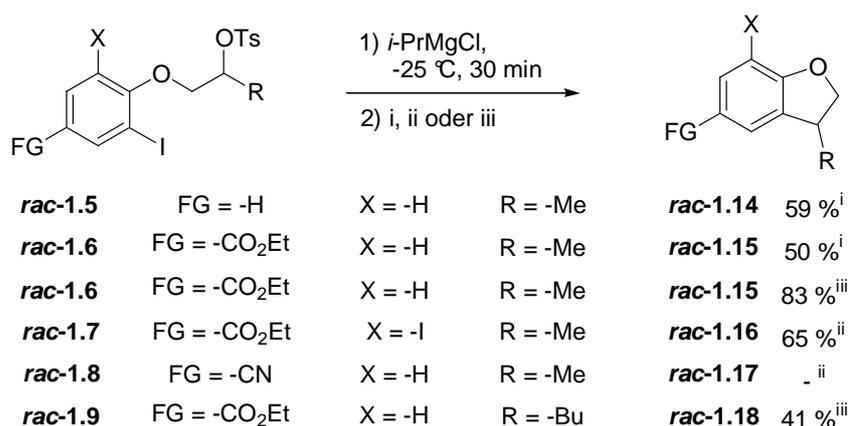


i) RT, 12 h; ii) 1 mol% CuCN · 2 LiCl, RT, 1 h.

Abbildung 19. Intramolekulare Csp²-Csp³-Kreuzkupplung an primären Halogeniden.

Iodid **1.3** konnte unter analogen Reaktionsbedingungen zu dem sechsgliedrigen Ring **1.12** (Chroman) cyclisiert werden. Ferner wurde Sulfonamid **1.4** zu **1.13** umgesetzt. Die Ausbeuten waren dabei vergleichbar mit denen, die im Falle des fünfgliedrigen Ringsystems Cumaran erhalten wurden. Somit kann diese Methode zur Synthese beider Ringgrößen herangezogen werden. In **Abbildung 19** finden sich die Ausbeuten der Optimierungsexperimente für die Cyclisierungen von **1.1** und **1.2**. Die besten Ergebnisse der Cyclisierungen von **1.1** – **1.4** sind der Vollständigkeit halber noch einmal für Vergleichszwecke in **Tabelle 1** wiedergegeben.

⁵⁸ Die Reaktion wurde per Gaschromatographie verfolgt. Dazu wurden Proben aus der Reaktionsmischung entnommen und mit gesättigter Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Anschließend wurde mit Diethylether extrahiert und die organische Phase in den Gaschromatographen injiziert.



i) 1 mol% CuCN · 2 LiCl, RT; ii) 10 mol% CuCN · 2 LiCl, RT; iii) 10 mol% CuCN · 2 LiCl, 45 °C.

Abbildung 20. Intramolekulare Csp²-Csp³-Kreuzkupplung an Substraten mit sekundären Abgangsgruppen.

Die Cyclisierung des Tosylats **rac-1.5** zu **rac-1.14** konnte, wie in **Abbildung 20** dargestellt ist, in guter Ausbeute (59 %) bei Raumtemperatur durchgeführt werden (Eintrag 7, **Tabelle 1**). Da bei diesem Substrat die Abgangsgruppe an ein sekundäres Kohlenstoffatom gebunden ist, dauerte die Reaktion 5 h. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass Tosylate für die Cyclisierung als Abgangsgruppen verwendet werden können. Somit vergrößert sich die Anwendungsbreite der Methode, da sekundäre Alkohole präparativ leicht zugänglich sind und in die entsprechenden Tosylate in sehr guten Ausbeuten umgewandelt werden können.

Der Ester **rac-1.6** konnte bei Raumtemperatur in Gegenwart von nur 1 mol% CuCN · 2 LiCl innerhalb von 8 h in 50 % Ausbeute zu **rac-1.15** umgesetzt werden (**Abbildung 20** und Eintrag 8, **Tabelle 1**). Die Esterfunktion scheint die Cyclisierung im Vergleich zu **rac-1.5** zu hemmen, indem sie Elektronendichte aus dem Phenylring zieht und somit die Nucleophilie des *Grignard*-Reagenzes verringert. Hingegen ließ sich die Ausbeute bedeutend steigern, indem 10 mol% CuCN · 2 LiCl verwendet wurden und die Cyclisierung bei 45 °C durchgeführt wurde (**Abbildung 20** und Eintrag 9, **Tabelle 1**). Bemerkenswert ist bei dieser Reaktionsführung, dass sogar bei derart hohen Temperaturen (45 °C) kein nucleophiler Angriff des *Grignard*-Reagenzes an der Esterfunktionalität beobachtet wurde. Bei dem Bisiodderivat **rac-1.7** konnte selektiv nur ein Iodatomb durch Behandlung mit *iso*-Propylmagnesiumchlorid ausgetauscht werden, was zum Produkt **rac-1.16** in 65 % Ausbeute führte (**Abbildung 20** und Eintrag 10, **Tabelle 1**). Das cyanosubstituierte Substrat **rac-1.8** wurden durch die Cyclisierungsprozedur weniger erfolgreich umgesetzt. Da bereits der Iod-Magnesium-Austausch nicht glatt verlief, ist anzunehmen, dass das Stickstoffatom der Nitrilgruppe an das Magnesiumatom des *Grignard*-Reagenzes koordiniert und somit den Austausch wesentlich erschwert. Nitril

rac-**1.17** konnte nicht isoliert werden (siehe **Abbildung 20** und Eintrag 11, **Tabelle 1**). Der sterische Einfluß von Alkylsubstituenten kann gut durch Vergleich der Cyclisierung von *rac*-**1.9** mit der von *rac*-**1.6** studiert werden. Das Tosylat *rac*-**1.9** lieferte beim Ringschluß *rac*-**1.18** in nur 41 % Ausbeute, während das Tosylat *rac*-**1.6** unter gleichen Reaktionsbedingungen in 83 % Ausbeute in *rac*-**1.15** überführt werden konnte. Im Falle von *rac*-**1.6** ist eine Methylgruppe an das sekundäre Kohlenstoffatom, welches die Abgangsgruppe trägt, gebunden, während im Falle von *rac*-**1.9** eine sterisch anspruchsvollere *n*-Butylgruppe vorliegt. Bei verdoppelter Katalysatorkonzentration konnte die Ausbeute von *rac*-**1.18** auf 51 % gesteigert werden (Eintrag 14, **Tabelle 1**). Ein besonders eindrucksvolles Beispiel der neu entwickelten Ringschlussreaktion stellt die Cyclisierung von *rac*-**1.10** dar. **Abbildung 22** zeigt die Herstellung des sehr interessanten tricyclischen Systems *rac*-**1.19** (Eintrag 15 und 16, **Tabelle 1**).

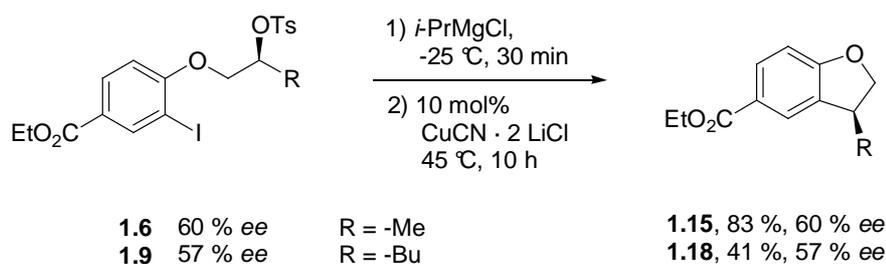


Abbildung 21. Cyclisierung von **1.6** (60 % *ee*) und **1.9** (57 % *ee*) unter Inversion.

Um die Stereospezifität der Kupfer-katalysierten Ringschlussreaktion zu überprüfen, wurden die enantiomerenangereicherten Substrate **1.6** (60 % *ee*), **1.9** (57 % *ee*) und **1.10** (42 % *ee*) eingesetzt. Wie **Abbildung 21** und **Abbildung 22** zeigen, liefen die Reaktionen ohne Abnahme der Enantiomerenreinheit ab.

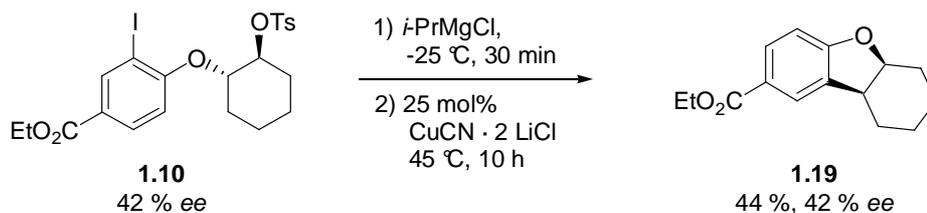
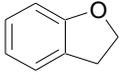
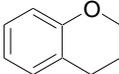
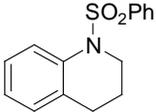
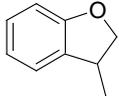
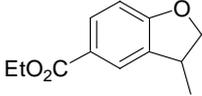
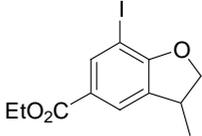
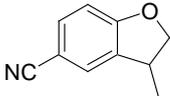
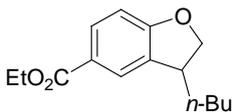
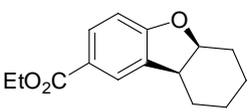


Abbildung 22. Cyclisierung von **1.10** (42 % *ee*) unter Erhalt des Enantiomerenüberschusses.

Tabelle 1. Intramolekulare Csp²-Csp³-Kreuzkupplung von funktionalisierten Arylmagnesiumverbindungen.

Eintrag	Substrat	Produkt	CuCN · 2 LiCl (mol%)	T (°C)	t (h)	Ausbeute (%) ^a
1	1.1	 (1.11)	-	25	12	42
2	1.1	(1.11)	1	25	1	79
3	1.2	(1.11)	-	25	12	65
4	1.2	(1.11)	1	25	1	87
5	1.3	 (1.12)	1	25	1	84
6	1.4	 (1.13)	1	25	1	87
7	<i>rac</i> - 1.5	 (rac-1.14)	1	25	5	59
8	<i>rac</i> - 1.6	 (rac-1.15)	1	25	8	50
9	<i>rac</i> - 1.6	(rac-1.15)	10	45	10	83
10	<i>rac</i> - 1.7	 (rac-1.16)	10	25	12	65
11	<i>rac</i> - 1.8	 (rac-1.17)	20	25	12	– ^b

13	<i>rac</i> - 1.9	 (<i>rac</i> - 1.18)	10	45	10	41
14	<i>rac</i> - 1.9	(<i>rac</i> - 1.18)	20	45	10	51
15	<i>rac</i> - 1.10	 (<i>rac</i> - 1.19)	10	45	10	27
16	<i>rac</i> - 1.10	(<i>rac</i> - 1.19)	25	45	10	44

^a isolierte Ausbeuten; ^b es konnte kein Produkt isoliert werden.

Bei der Herstellung des Substrats **1.10** (42 % *ee*) wurde ein Phenol mit Cyclohexenoxid umgesetzt. Aus Plausibilitätsbetrachtungen sollte der Cyclohexanring des Alkohols **1.10d** demnach *trans*-konfiguriert sein. Daher sollte auch das Tosylat **1.10** in der *trans*-Form vorliegen. Das NOESY-Spektrum der Verbindung **1.19** (42 % *ee*) zeigt einen Kreuzpeak bei 4.70 – 4.80 ppm und einen weiteren bei 3.20 – 3.30 ppm. Diese beiden Signale können den Brückenkopfprotonen zugewiesen werden. Aufgrund der Ergebnisse des NOESY-Spektrums sollte die tricyclische Verbindung **1.19** (42 % *ee*) in der *cis*-Konfiguration am Cyclohexanring vorliegen. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit die Aussage getroffen werden, dass der Ringschluss des Tosylats **1.10** (42 % *ee*) zum Tricyclus **1.19** (42 % *ee*) unter vollständiger Inversion der Konfiguration abläuft. Diese Behauptung wird auch durch die Tatsache gestützt, dass bei analogen intermolekularen Reaktionen ein ähnlicher Reaktionsverlauf gefunden wurde.^{48,53} Die Enantiomerenreinheit von **1.15** (60 % *ee*) konnte mittels chiraler GC bestimmt werden. **Abbildung 23** zeigt die Trennung der beiden Enantiomeren auf einer TFA gamma-Cyclodextrin Säule bei einer Temperatur von 120 °C (isothermes Temperaturprogramm). Das Hauptenantiomer konnte nach 79.5 min und das Nebenenantiomer nach 83.0 min detektiert werden. Ebenso wurde die Enantiomerenreinheit von **1.18** (57 % *ee*) mittels chiraler GC bestimmt. **Abbildung 24** zeigt die Trennung der beiden Enantiomeren auf einer TFA gamma-Cyclodextrin Säule bei einer Temperatur von 140 °C (isothermes Temperaturprogramm). Das Hauptenantiomer wurde nach 133.1 min und das Nebenenantiomer nach 141.0 min detektiert. Der Enantiomerenüberschuss von **1.19** (42 % *ee*) konnte mittels chiraler HPLC ermittelt werden. **Abbildung 25** zeigt die Trennung der beiden Enantiomere auf einer OD Säule. Bei einer Eluentzusammensetzung von *n*-Heptan : *i*-Propanol = 97 : 3 und einer Eluiergeschwindigkeit

von 0.5 ml/min konnte das Hauptenantiomer nach 13.9 min und das Nebenantiomer nach 23.7 min detektiert werden.

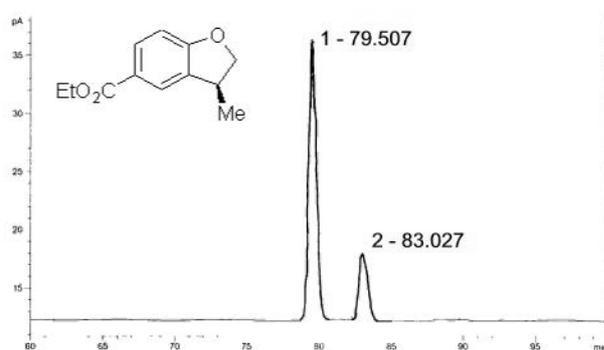


Abbildung 23. Trennung der Enantiomere von **1.15** (60 % *ee*) mittels GC.

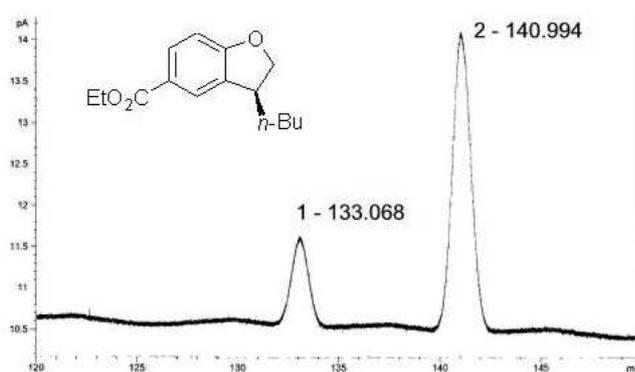


Abbildung 24. Trennung der Enantiomere von **1.18** (57 % *ee*) mittels GC.

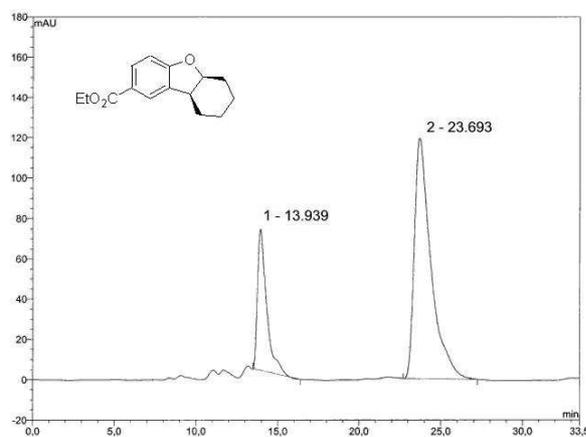


Abbildung 25. Trennung der Enantiomere von **1.19** (42 % *ee*) mittels HPLC.

2 Ketosubstituierte Aryl- und Heteroaryl-Grignard-Reagenzien

2.1 Einführung

Synthetisch nützliche ketosubstituierte Aryl- beziehungsweise Heteroarylmallreagenzien der Elemente Bor, Kupfer und Zink sind in der Literatur beschrieben worden. *J. Périchon* konnte zeigen, dass acetylsubstituierte Aryl- und Heteroarylzinkreagenzien auf elektrochemischem Weg in Ausbeuten von 45 – 75 % generiert werden können.⁵⁹ Aber auch durch die direkte Insertion von Zink in eine Csp^2 -I-Bindung sind Synthesen geglückt.^{60,61} Die Synthese ketosubstituierter aromatischer Borreagenzien kann im Prinzip durch eine Transmetallierung eines reaktiveren Metallorganyls (Lithium oder Magnesium) geschehen,^{62a} oder durch eine Palladium-katalysierte Borylierung von Arylhalogeniden.⁶² Allerdings ist letztere Methode nicht allgemein anwendbar.⁶³ Ketosubstituierte Arylkupferverbindungen sind durch einen neuartigen Iod-Kupfer-Austausch zugänglich, der von *P. Knochel* 2002 publiziert wurde.⁶⁴ Bei allen zuvor beschriebenen metallorganischen Reagenzien handelt es sich jedoch um unpolare Metallorganyle, die aufgrund ihrer geringeren Reaktivität nur langsam mit Ketonen reagieren. Die Herstellung polarer, ketosubstituierter Metallorganyle, beispielsweise der Elemente Lithium oder Magnesium, gestaltet sich schwieriger. Diese Reagenzien addieren bereitwillig an Carbonylgruppen. In der Tat sind nur wenige ketosubstituierter Lithiumreagenzien in der Literatur beschrieben worden (**Abbildung 26**).⁶⁵ Die bekannten Beispiele sind dadurch gekennzeichnet, dass die Carbonylgruppe sterisch abgeschirmt ist, und somit ein nukleophiler Angriff verhindert wird. Dennoch lassen sich solche Lithiumreagenzien nur bei tiefen Temperaturen herstellen und müssen gleich weiter mit Elektrophilen umgesetzt werden. Die bekannten Beispiele sind zusätzlich zur sterischen Abschirmung auch stabilisiert, da das Sauerstoffatom der Carbonylgruppe eine koordinative Bindung zum Lithiumatom unter Ausbildung

⁵⁹ a) E. Le Gall, C. Gosmini, J.-Y. Nédélec, J. Périchon, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1923; b) M. Mellah, E. Labbé, J. Y. Nédélec, J. Périchon, *New J. Chem.* **2001**, *25*, 318.

⁶⁰ Y. Ogawa, A. Saiga, M. Mori, T. Shibata, K. Takagi, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1031.

⁶¹ A. S. B. Prasad, P. Knochel, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16711.

⁶² a) M. Murata, T. Oyama, S. Watanabe, Y. Masuda, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 164; b) M. Murata, S. Watanabe, Y. Masuda, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6458; c) T. Ishiyama, Y. Itoh, T. Kitano, N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3447; d) T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508.

⁶³ O. Baudoin, D. Guénard, F. Guéritte, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9268.

⁶⁴ a) X. Yang, T. Rotter, C. Piazza, P. Knochel, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1229; b) C. Piazza, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3397; c) Piazza, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3263.

⁶⁵ a) R. C. Fuson, W. C. Hammann, W. E. Smith, *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 674; b) P. A. Wender, L. A. Wessjohann, B. Peschke, D. B. Rawlins, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7181; c) P. A. Wender, T. E. Glass, *Synlett* **1995**, 516.

eines Fünf- oder Sechsring-Chelatkomplexes bildet. Ketosubstituierte *Grignard*-Reagenzien sind bisher nicht in der Literatur beschrieben worden.^{25b} Da polare metallorganische Reagenzien reaktiver sind als unpolare und somit ganz andere Reaktionen durchzuführen vermögen, besteht Interesse an einer Methode, mit deren Hilfe ketosubstituierte *Grignard*-Reagenzien hergestellt werden können, da die Lithiumchemie solche Syntheseäquivalente nur beschränkt liefern kann.



Abbildung 26. Beispiele für ketosubstituierte Aryllithiumreagenzien

2.2 Die ersten Experimente

Zunächst wurde 2-Iodbenzophenon (**2.1**) einer Iod-Magnesium-Austauschreaktion unterworfen, wobei standardmäßig *iso*-Propylmagnesiumchlorid (*i*-PrMgCl) als Austauschreagenz^{25, 26} verwendet wurde.

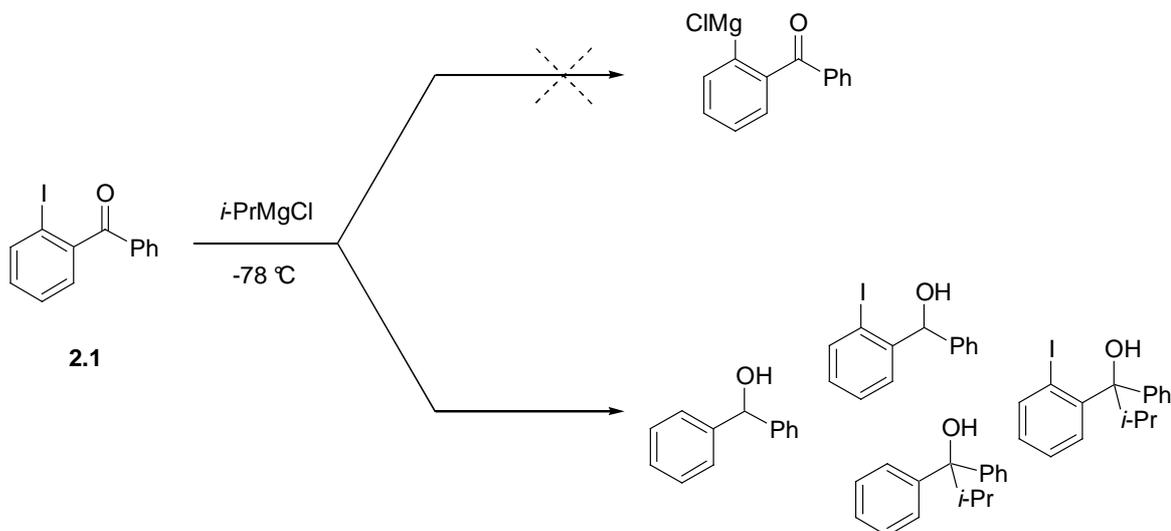


Abbildung 27. Erster Versuch eines Iod-Magnesium-Austausches am Aryliodid **2.1** unter Verwendung von *i*-PrMgCl als Austauschreagenz.

Leider konnte selbst bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nur Zersetzung des Aryliodids festgestellt werden. Einige Verbindungen des entstandenen Produktgemisches konnten mittels GC-MS-Kopplung identifiziert werden (**Abbildung 27**). Zu den Hauptprodukten gehörten (2-Iodphenyl)-phenyl-carbinol, welches vermutlich durch Hydridübertragung von *i*-PrMgCl auf **2.1** entstanden ist.⁶⁶ Außerdem konnte das Additionsprodukt, welches durch den nukleophilen Angriff des *iso*-Propyl-Grignard-Reagenzes an das Keton resultiert, zugeordnet werden. Das Reduktions- als auch das Additionsprodukt wurde sowohl mit einem Iodsubstituenten, als auch ohne einen solchen gebildet, so dass vermutlich wenigstens teilweise ein Iod-Metall-Austausch eingetreten sein muß. Diese beiden zuletzt beschriebenen Produkte gaben Anlass zur Hoffnung, die Reaktion optimieren zu können.

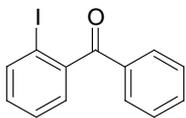
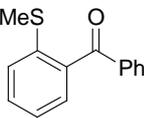
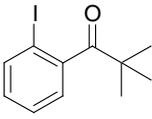
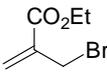
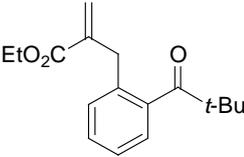
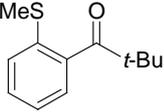
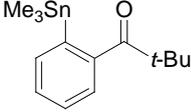
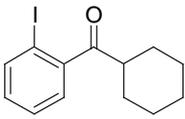
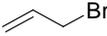
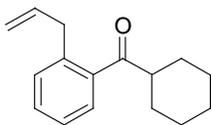
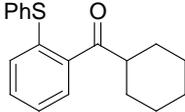
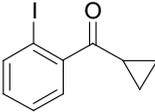
2.3 Der Iod-Magnesium-Austausch mit Neopentylmagnesiumbromid

Es zeigte sich, dass unter Verwendung von Neopentylmagnesiumbromid (NpMgBr) keine Reduktion eintrat, da keine β -H-Atome vorliegen.⁶⁶ Aufgrund der sterisch anspruchsvollen Neopentylgruppe ist auch die Nukleophilie dieses Reagenzes wesentlich geringer, wodurch eine nukleophile Addition an funktionelle Gruppen eingeschränkt wird. **Abbildung 28** gibt den Iod-Magnesium-Austausch wieder, der unter Verwendung von NpMgBr bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ an **2.1** – **2.3** durchgeführt werden konnte (**Tabelle 2**). Leider musste, bedingt durch die geringe Reaktivität des NpMgBr, ein Überschuss von 2.25 Äq. Austauschreagenz für einen vollständigen Umsatz des Aryliodids eingesetzt werden. Auch sind die langen Reaktionszeiten von 3 d auf die geringe Reaktivität des Austauschreagenzes zurückzuführen. **Tabelle 2** zeigt Beispiele von ketosubstituierten Grignard-Reagenzien, die durch Umsetzung mit NpMgBr aus den korrespondierenden Aryliodiden generiert und anschließend mit geeigneten Elektrophilen umgesetzt wurden. Das Grignard-Reagenz **3.1**, das aus Aryliodid **2.1** hergestellt wurde, konnte in 63 % Ausbeute mit Methanthiosulfonsäure-*S*-methylester zu dem Methylthioether **3.1a** abgefangen werden (Eintrag 1, **Tabelle 2**). Grignard-Reagenz **3.2** wurde erfolgreich mit 2-(Brommethyl)-acrylsäureethylester⁶⁷ in Gegenwart katalytischer Mengen $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ ⁶⁶ (10 mol%) zu **3.2b** in 81 % Ausbeute (Eintrag 2) umgesetzt.

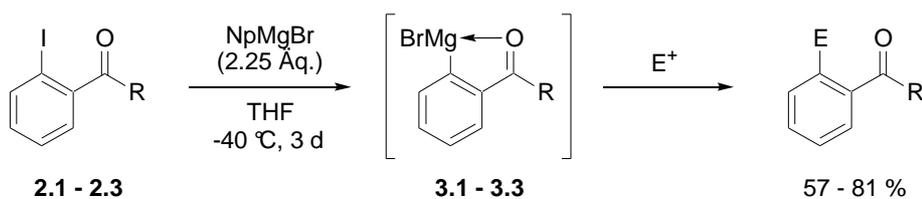
⁶⁶ F. C. Whitmore, R. S. George, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 1239.

⁶⁷ J. Villieras, M. Rambaud, *Synthesis* **1982**, 925.

Tabelle 2. Herstellung der Grignard-Reagenzien **3.1**, **3.2** und **3.3** durch I-Mg-Austausch mittels NpMgBr und anschließende Umsetzung mit verschiedenen Elektrophilen.

Eintrag	Substrat	Elektrophil	Produkt	Ausbeute (%) ^a
1	 (2.1)	MeSSO ₂ Me	 (3.1a)	63
2	 (2.2)		 (3.2b)	81 ^b
3	(2.2)	MeSSO ₂ Me	 (3.2a)	66
4	(2.2)	Me ₃ SnCl	 (3.2c)	57
5	 (2.3)		 (3.3d)	82 ^b
6	(2.3)	PhSSPh	 (3.3e)	72
7	 (2.4)	-	-	- ^c

Exp. Bdg.: Austausch: T: -40 °C; t: 3 d; Umsetzung mit Elektrophil: T: -40 °C → RT; t: 8 h; ^a isolierte Ausbeute; ^b 10 mol% CuCN · 2 LiCl; ^c Zersetzung des Substrats.



R = *c*-Hex, *t*-Bu, Ph; E⁺ = Elektrophil

Abbildung 28. Der Iod-Magnesium-Austausch unter Verwendung von NpMgBr.

Die Reaktion mit Methanthiosulfonsäure-*S*-methylester verlief ohne Zusatz eines Katalysators in 66 % Ausbeute zu dem Methylthioether **3.2a** (Eintrag 3) und mit Trimethylzinnchlorid in 57 % Ausbeute zu **3.2c** (Eintrag 4). Hierdurch konnte gezeigt werden, dass die Magnesiumverbindungen selbst mit unterschiedlichen Elektrophilen in guten und sehr guten Ausbeuten unter Zusatz eines Kupferkatalysators umgesetzt werden können. Sogar Aryliodid **2.3**, welches ein acides Proton in α -Stellung zur Carbonylgruppe am Cyclohexanring trägt, konnte durch Behandlung mit NpMgBr erfolgreich in das *Grignard*-Reagenz **3.3** transformiert werden. Anschließend wird in Gegenwart katalytischer Mengen CuCN · 2 LiCl (10 mol%) unter Verwendung von Allylbromid **3.3d** in 82 % Ausbeute erhalten (Eintrag 5). Direkte Reaktion mit Diphenyldisulfid lieferte den Thiophenylether **3.3e** in 72 % Ausbeute (Eintrag 6).

Die gleiche Austauschreaktion am Iodid **2.4**, einer Verbindung, bei welcher der Cyclohexylring von **2.3** gegen einen Cyclopropylring ausgetauscht ist, verlief unter Zersetzung des Substrats.

2.4 Beschleunigung der Austauschreaktion

Die entwickelte Austauschmethode lieferte erste, ketosubstituierte *Grignard*-Reagenzien. Da der Iod-Magnesium-Austausch unter Verwendung von NpMgBr allerdings noch sehr schleppend verlief (3 d), wurde nach geeigneten Additiven gesucht, mit denen die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert werden könnte. Es wurde gefunden, dass *N*-Methylpyrrolidinon (NMP) einen beschleunigenden Einfluß auf die Reaktion ausübt (**Abbildung 29**). Vermutlich komplexiert NMP durch ein freies Elektronenpaar das Magnesiumatom des NpMgBr und be-

günstigt somit die Übertragung des Neopentylrests auf das Iodatome des Aryliodids.⁶⁸ Somit konnte Iodid **2.2**, durch Zugabe von NMP zum Reaktionsgemisch innerhalb von 30 min unter Verwendung von nur 1.1 Äq. NpMgBr in *Grignard*-Reagenz **3.2** umgesetzt werden. Anschließende Reaktion, beispielsweise mit Diphenyldisulfid, lieferte den Thiophenylether **3.2e** in 74 % Ausbeute (**Abbildung 29** und Eintrag 1, **Tabelle 3**).

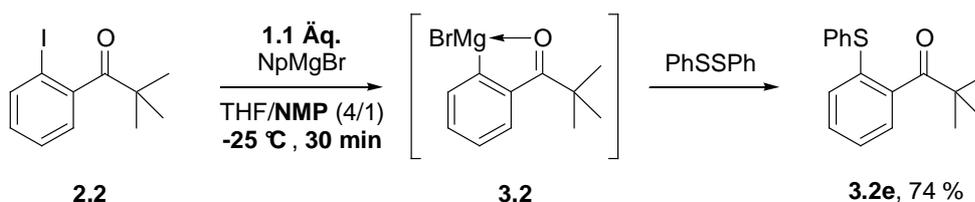


Abbildung 29. Beschleunigung des Iod-Magnesium-Austausches durch Zugabe von NMP.

Erstaunlicherweise beschleunigte NMP nicht nur die Austauschreaktion. Die Umsetzung verlief nun bereits bei -25°C sauber genug, und musste nicht weiter bei -50°C durchgeführt werden. Dies weist auf einen stabilisierenden Effekt des NMP hin. Die ketosubstituierte *Grignard*-Verbindung **3.2** ließ sich auch durch Zugabe von ZnCl_2 in das entsprechende Zinkreagenz ummetallieren. In einer anschließenden *Negishi*-Kreuzkupplung (**Abbildung 30**), unter Verwendung von 2.5 mol% Palladium-bis-benzylidenaceton ($\text{Pd}(\text{dba})_2$) und 5.0 mol% Tri-(2-furyl)phosphin (tfp), wurde **3.2f** mit 4-Iodbenzoesäuremethylester in 60 % Ausbeute erhalten (Eintrag 2, **Tabelle 3**). Eine analoge Kreuzkupplung glückte mit *Grignard*-Reagenz **3.3**, das aus dem Iodid **2.3** hergestellt wurde.

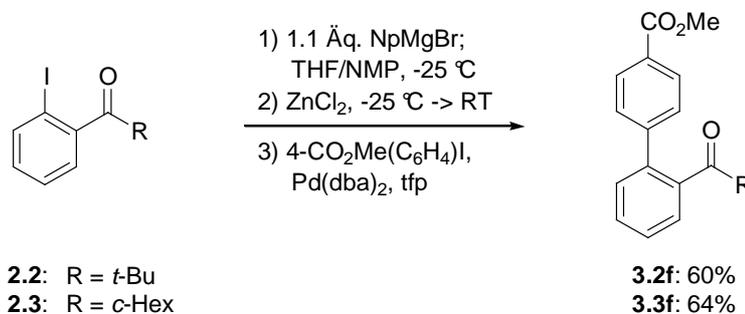
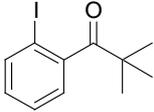
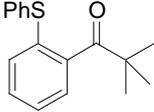
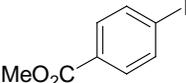
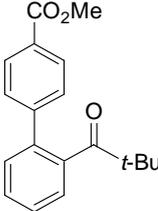
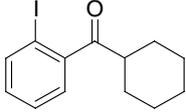
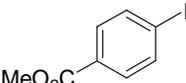
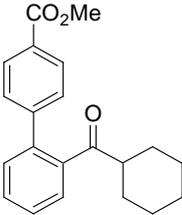
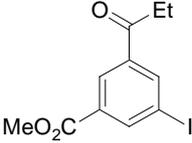
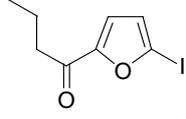
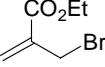
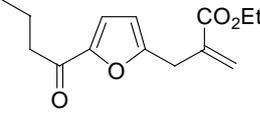
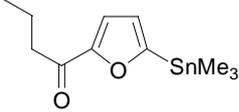
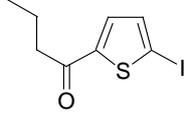
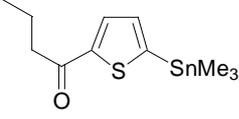


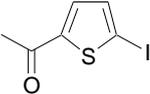
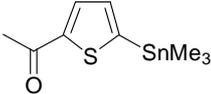
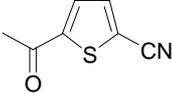
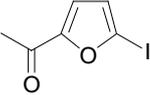
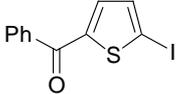
Abbildung 30. *Negishi*-Kreuzkupplung nach Ummetallierung mit ZnCl_2 .

⁶⁸ Über den Mechanismus der Iod-Magnesium-Austauschreaktion siehe beispielsweise: a) V. Schulze, M. Brönstrup, V. P. W. Böhm, P. Schwerdtfeger, M. Schimeczek, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 869; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 824.

Die Aufreinigung des erwünschten Aromaten **3.7b** war daher unmöglich (Eintrag 4). Die Tabelleneinträge 5 – 11 (**Tabelle 3**) zeigen, dass auch Heteroarylmagnesiumverbindungen, beispielsweise vom Furan oder Thiophen, mit der neuen Methode zugänglich sind. Hervorzuheben ist hierbei, dass Heteroaryliodide mit zwei (**2.8**, **2.9**) oder sogar drei (**2.10**) aciden Protonen in α -Stellung zur Carbonylgruppe erfolgreich in die entsprechenden Magnesiumderivate **3.8**, **3.9** und **3.10** umgewandelt werden konnten. Da diese Verbindungen wesentlich instabiler sind als die *Grignard*-Reagenzien **3.1** – **3.3** und **3.6**, was sich in den Ausbeuten der Abfangreaktionen widerspiegelt (siehe Einträge 5 – 11; **Tabelle 3**), musste die Austauschreaktion bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt werden. NMP würde bei derart tiefen Temperaturen in konzentrierten Reaktionslösungen ausfrieren, daher wurde es durch Dimethylacetamid (DMA) ersetzt. Das *Grignard*-Reagenz **3.8** konnte erfolgreich mit 2-(Brommethyl)-acrylsäureethylester in Gegenwart katalytischer Mengen $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ (10 mol%) zu **3.8b** in 46 % Ausbeute, oder durch Reaktion mit Trimethylzinnchlorid zu **3.8c** in 35 % Ausbeute umgesetzt werden (Eintrag 5 und 6). Interessanterweise ergab die entsprechende Thiophenverbindung eine bessere Ausbeute bei der Abfangreaktion. So ergab sich aus der Reaktion des *Grignard*-Reagenzes **3.9** mit Trimethylzinnchlorid die aromatische Zinnverbindung **3.9c** in 60 % Ausbeute. Da das Thiophen **2.9** in besseren Ausbeuten als das Furan **2.8** in das *Grignard*-Reagenz überführt werden konnte, sollte untersucht werden, ob auch eine Acetylgruppe am Thiophen toleriert wird. Ein derartiges Keton sollte von den hier untersuchten am leichtesten zum Enolat deprotoniert werden, da die Methylprotonen in keiner Weise sterisch abgeschirmt sind. Um das Verhalten der Acetylgruppe unter den Austauschbedingungen untersuchen zu können, wurden Studien an 5-Acetyl-2-iodthiophen **2.10** durchgeführt. Das *Grignard*-Reagenz **3.10** konnte nach einer Austauschzeit von 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ als Hydrolyseprodukt per Gaschromatograph nachgewiesen werden. Allerdings wurden auch zahlreiche Nebenprodukte, die nicht identifiziert werden konnten, beobachtet. Durch anschließende Reaktion mit Trimethylzinnchlorid konnte das *Grignard*-Reagenz in 49 % Ausbeute in die Zinnverbindung **3.10c** umgewandelt werden (Eintrag 8). Auch Tosylcyanid reagierte mit der Magnesiumverbindung **3.10** zur Cyanoverbindung **3.10g** (Eintrag 9) in 34 % Ausbeute. Der Austausch konnte nicht an 5-Benzoyl-2-iodthiophen **2.12** durchgeführt werden, das Substrat war inert unter den Reaktionsbedingungen (Eintrag 11). Vinylische Iodide lassen sich bei der Iod-Magnesium-Austauschreaktion unter Verwendung von *i*-PrMgCl wesentlich schlechter in die entsprechenden *Grignard*-Reagenzien überführen, als Aryliodide. Trotzdem wurde ein Versuch unternommen, das Vinylidid **2.13** mit NpMgBr umzusetzen.

Tabelle 3. Keto-funktionalisierte Aryl- und Heteroaryl-Grignard-Reagenzien, die durch einen Iod-Magnesium-Austausch unter Verwendung von NpMgBr in Gegenwart von NMP oder DMA hergestellt wurden.

Eintrag	Substrat	Elektrophil	Produkt	Ausbeute (%) ^a
1	 (2.2)	PhSSPh	 (3.2e)	74
2	(2.2)		 (3.2f)	60 ^b
3	 (2.3)		 (3.3f)	64 ^b
4	 (2.7)	-	-	- ^d
5	 (2.8)		 (3.8b)	46 ^c
6	(2.8)	Me ₃ SnCl	 (3.8c)	35
7	 (2.9)	Me ₃ SnCl	 (3.9c)	60

8	 (2.10)	Me ₃ SnCl	 (3.10c)	49
9	(2.10)	TsCN	 (3.10g)	34
10	 (2.11)	-	-	- ^d
11	 (2.12)	-	-	- ^d

Exp. Bdg.: Austausch: T: -40 °C; t: 3 d; Reaktion mit Elektrophil: T: -40 °C -> RT; t: 8 h; ^a isolierte Ausbeute; ^b 2.5 mol% Pd(dba)₂ und 5.0 mol% tfp; ^c 10 mol% CuCN · 2 LiCl; ^d kein Austausch (GC).

Iodid **2.13** eignete sich für eine Testreaktion besonders gut, da die Ketofunktion aufgrund einer sterischen Hinderung gegen einen eventuellen nukleophilen Angriff geschützt ist und eine Enolatbildung durch das Fehlen von α -Protonen unmöglich macht. Leider glückte der Austausch nicht, wie es aufgrund der geringeren Reaktivität von NpMgBr im Vergleich mit *i*-PrMgCl zu erwarten war (**Abbildung 33**).

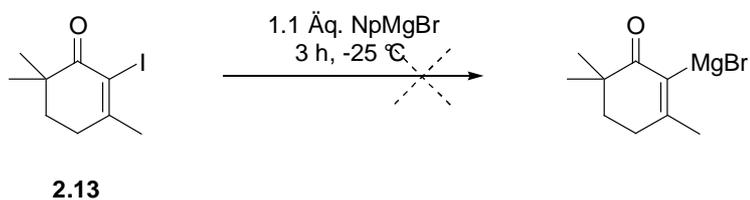


Abbildung 33. Versuch zum Iod-Magnesium-Austausch an **2.13**.

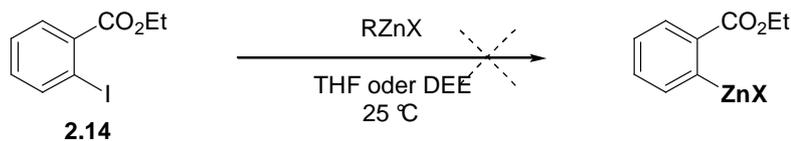
3 Iod-Zink-Austausch: Herstellung hochfunktionalisierter Bisarylzinkreagenzien

3.1 Einführung

Funktionalisierte, aromatische Zinkreagenzien lassen sich durch eine Ummetallierung der entsprechenden Aryllithium- oder -magnesiumverbindungen herstellen, indem diese mit ZnCl_2 behandelt werden.²² Durch dieses Herstellungsverfahren sind die funktionellen Gruppen, die im Zinkreagenz enthalten sein können auf diejenigen limitiert, welche von den entsprechenden Lithium- oder Magnesiumreagenzien toleriert werden. Leider ist die Herstellung aromatischer Zinkreagenzien durch eine Direktinsertion von metallischem Zink in die $\text{Csp}^2\text{-I}$ -Bindung eines Aryliodids kein allgemein anwendbares Verfahren. Reaktiveres *Rieke-Zink* ergab bessere Resultate, aber dennoch bleibt die Methode nur beschränkt anwendbar.^{37d} Wie bereits in der Einleitung erwähnt, hat *J. Périchon* eine Cobalt-katalysierte Insertion entwickelt, die allerdings zur Zeit noch Nebenprodukte liefert.⁴² Um eine Methode zur Herstellung hochfunktionalisierter Arylzinkreagenzien zu etablieren, werden Iod-Zink-Austauschreaktionen untersucht. Mit Hilfe einer solchen Reaktion wären aromatische Zinkreagenzien zugänglich, die bisher nicht hergestellt werden konnten, da ein entsprechendes Zink-Austauschreagenz funktionelle Gruppen besser als beispielsweise *n*-BuLi oder *i*-PrMgCl tolerieren würde.

3.2 Erste Experimente zum Iod-Zink-Austausch

Zunächst wurde versucht, einen Iod-Zink-Austausch analog einer entsprechenden Iod-Magnesium-Austauschreaktion durchzuführen. Dabei wurde, wie **Abbildung 34** zeigt, 2-Iodbenzoesäureethylester (**2.14**) in THF oder DEE gelöst und anschließend mit einem Austauschreagenz versetzt. Für die Reaktion wurden wahlweise Diethylzink (Et_2Zn), Di-(*iso*-propyl)-zink (*i*-Pr₂Zn) oder *iso*-Propylzinkiodid (*i*-PrZnI) verwendet. Es konnte unter den gewählten Reaktionsbedingungen jedoch kein Austauschprodukt nachgewiesen werden. Es wurde sogar beobachtet, dass der funktionalisierte Iodaromat bei Raumtemperatur in Gegenwart der Zinkverbindungen absolut inert war.



RZnX = Et₂Zn, *i*-Pr₂Zn oder *i*-PrZnI

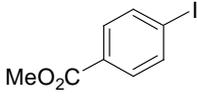
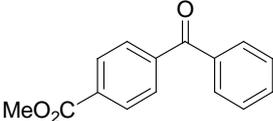
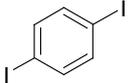
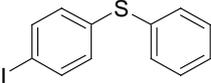
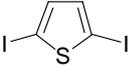
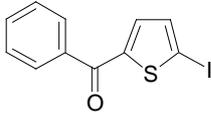
Abbildung 34. Versuch zum I-Zn-Austausch in THF oder DEE mit unterschiedlichen Austauschreagenzien.

Da bereits bei der Iod-Magnesium-Austauschreaktion gefunden wurde, dass die Verwendung von NMP die Austauschreaktion beschleunigt, wurde auch hier versucht, den Iod-Zink-Austausch durch Zugabe von NMP zu ermöglichen. Es wurde beobachtet, dass bei Verwendung von NMP eine Austauschreaktion eintrat (**Abbildung 35**). Allerdings konnten nach Zugabe von Et₂Zn oder *i*-Pr₂Zn selbst nach 12 h Reaktionszeit bei Raumtemperatur, abhängig vom eingesetzten Substrat (**2.14** oder **2.15**) und dem verwendeten Austauschreagenz, nur Umsetzungen von 10 – 80 % mittels Gaschromatograph nachgewiesen werden. Im Rahmen der anfänglichen Experimente wurden auch Versuche unternommen, das erforderliche Austauschreagenz *in-situ* zu erzeugen. Dies geschah durch Mischen von ZnCl₂ mit 2.0 Äq. EtMgCl wobei sich Et₂Zn, sowie MgCl₂ als Nebenprodukt bilden. Bei der *in-situ*-Herstellung des Austauschreagenzes in DEE/NMP = 1/1 bildete sich innerhalb von 15 min eine graue Suspension, zu der im Anschluss der Iodaromat gegeben wurde. Vermutlich fällt gebildetes MgCl₂ teilweise aus der Lösung aus. Erstaunlicherweise wurde nun innerhalb von 30 min eine vollständige Umwandlung des Iodaromaten (4-Iodbenzoesäuremethylester) beobachtet (**Abbildung 36**). Dies deutete auf einen beschleunigenden Salzeffekt hin, der auf das gebildete MgCl₂ zurückgeführt werden könnte.⁶⁹ Das gemischte Zinkreagenz konnte in Gegenwart von 10 mol% CuCN · 2 LiCl¹⁶ mit einem Überschuss an Allylbromid abgefangen werden.⁷⁰ **Tabelle 4** zeigt drei Verbindungen, die mit der neuen Methode synthetisiert wurden. Das Zinkreagenz **4.15'**, welches bereits in **Abbildung 36** gezeigt ist, konnte mit Benzoylchlorid erfolgreich umgesetzt werden. Wenn hierbei 20 mol% CuCN · 2 LiCl verwendet wurden und die Reaktion bei 50 °C durchgeführt wurde, konnte das Benzophenon **4.15a** in 96 % Ausbeute isoliert werden (Eintrag 1). 1,4-Diiodobenzol **2.16** konnte zum gemischten Zinkreagenz (4-iodphenyl)-ethyl-zink (**4.16**) umgesetzt werden, wobei selektiv nur eines der beiden Iodatome ausgetauscht wurde.

⁶⁹ Um dieses Ergebnis zu prüfen, wurde als Kontrollexperiment der Iodaromat zusammen mit MgCl₂ in NMP gelöst und anschließend bei RT mit *i*-Pr₂Zn versetzt. Erneut wurde vollständiger Umsatz in 30 min beobachtet.

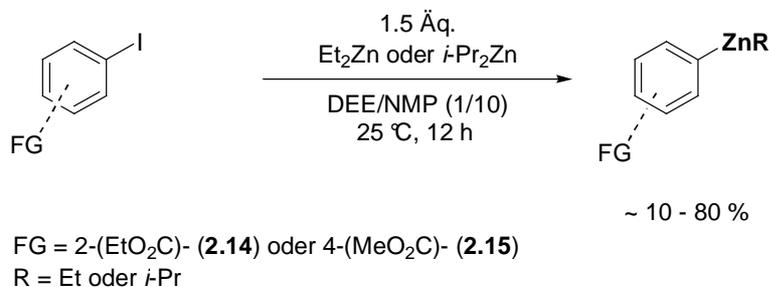
⁷⁰ Leider glückte die Reinigung des Produktes nicht, daher ist keine Ausbeute bekannt. Ein ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes deutete aber auf die Entstehung des Allylierungsproduktes hin.

Tabelle 4. Herstellung von gemischten Ethylarylzinkverbindungen und deren Folgeprodukte.

Eintrag	Substrat	Elektrophil	Produkt	Ausbeute (%) ^a
1	 (2.15)	PhC(O)Cl	 (4.15a)	96 ^b
2	 (2.16)	PhSSPh	 (4.16b)	71
3	 (2.17)	PhC(O)Cl	 (4.16a)	64 ^b

Exp. Bdg.: Austausch: Reagenz: ZnCl₂/2 EtMgCl; T: 25 °C; t: 1 h; Reaktion mit Elektrophil: 2.5 Äq. Elektrophil; ^a isolierte Ausbeuten; ^b 20 mol% CuCN · 2 LiCl, T: 50 °C.

Anschließend wurde dieses Reagenz mit Diphenyldisulfid abgefangen, wodurch **4.16b** in 71 % Ausbeute isoliert wurde (Eintrag 2). 2,5-Diiodthiophen (**2.17**) konnte schließlich ebenfalls zu **4.17'** mono-metalliert werden und unter Verwendung von 20 mol% CuCN · 2 LiCl mit Benzoylchlorid in 64 % Ausbeute zum Benzophenon **4.17a** umgesetzt werden (Eintrag 3). Da der Austausch nun quantitativ verlief, wurde versucht, auch die zweite Ethylgruppe des verwendeten Et₂Zn auszutauschen, indem die Reaktion mit nur 0.55 Äq. Et₂Zn und in Gegenwart von 2 Äq. MgCl₂ durchgeführt wurde.

**Abbildung 35.** Erster I-Zn-Austausch an funktionalisierten Iodaromen durch Zusatz von NMP.

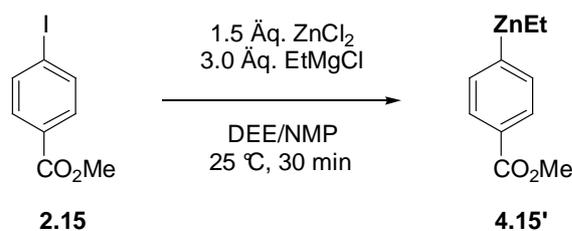


Abbildung 36. Vollständiger Umsatz des Iodaromaten beim I-Zn-Austausch in Gegenwart stöchiometrischer Mengen MgCl_2 .

Hierdurch würde ein Syntheseweg für die Herstellung von Bisarylzinkverbindungen zur Verfügung stehen, was zwei entscheidende Vorteile mit sich bringen würde: Erstens ist von Bisalkylzinkverbindungen bekannt, dass diese reaktiver in Umsetzungen mit Elektrophilen sind, als die entsprechenden Alkylzinkhalogenide.^{37^d} Daher kann spekuliert werden, dass auch Bisarylzinkverbindungen, die bisher nicht allgemein zugänglich waren, reaktiver sein dürften als die jeweiligen Arylzinkhalogenide. Somit könnten die neuartigen Reagenzien effektiver und mit besseren Ausbeuten in der Synthese Verwendung finden. Zweitens würde bei der Umsetzung von Bisarylzinkverbindungen, im Vergleich zu den gemischten Arylalkylzinkverbindungen, bedeutende Mengen der teilweise „wertvollen“ Elektrophile eingespart werden, da auch die Alkylgruppe am Zink auf die Elektrophile übertragen wird. Leider stoppte der Austausch bei Einsatz von nur 0.55 Äq. Et_2Zn nach etwa 50-prozentigem Umsatz des Iodaromaten **2.15**, was darauf hindeutet, dass die zweite Ethylgruppe des Et_2Zn unter diesen Reaktionsbedingungen nicht ausgetauscht werden kann.

3.3 Optimierung der neuen Iod-Zink-Austauschreaktion

Durch die Anwesenheit von MgCl_2 während des Austausches wurden bedeutend bessere Umsetzungen des Aryliodids beobachtet. Daher wurden andere Salze auf ihren Einfluss bei der Umsetzung des Substrats beim Austausch untersucht. Als Testreaktion wurde das in **Abbildung 37** gezeigte Reaktionssystem verwendet (**Tabelle 5**). Ein Vergleich der Einträge 1 und 2 zeigt erneut, dass der Umsatz des Substrats beim Austausch durch MgCl_2 beeinflusst wird. Bei Zugabe stöchiometrischer Mengen MgCl_2 ist der Austausch nach 15 min bei Raumtemperatur beendet, während katalytische Mengen MgCl_2 (10 mol%, Eintrag 2) zwar immer

noch für eine verbesserte Umsetzung sorgten,⁷¹ diese aber nach 15 min nur zu 30 % abgelaufen war. Andere Magnesiumhalogenide (Einträge 3, 4) waren weniger effektiv. Zugabe von 10 mol% MgBr₂ brachte nach derselben Reaktionszeit nur etwa 15 % Umsatz. MgI₂ hatte nahezu keinen Einfluss auf die Reaktion. Sogar nach 12 h entsprach der Umsatz der Reaktion, bei der kein Salz zugesetzt wurde.⁷¹ Der Ersatz des Kations von Mg²⁺ zu Ba²⁺ (Eintrag 5) hatte ebenfalls keinerlei Auswirkung auf den Umsatz des Substrats. Die Salze (*n*-Bu)₄NI (Eintrag 6), LiBF₄ (Eintrag 8) und LiClO₄ (Eintrag 9) hatten ebenfalls keinen signifikanten Einfluss. LiCl (Eintrag 7) schien den Austausch sogar zu verhindern. Weder nach 15 min, noch nach 8 h bei Raumtemperatur wurde das Austauschprodukt in detektierbaren Mengen gebildet. Bemerkenswert ist hingegen der Einfluss, den Li(acac) (Eintrag 10) auf die Umsetzung hat. Bei Zugabe von 10 mol% wurde nach 15 min fast der gleiche Umsatz beobachtet wie bei stöchiometrischer Zugabe von MgCl₂. Diese interessante Eigenschaft, die offensichtlich vom Acetylacetonatanion ausgeht, wurde in Folgeexperimenten genauer untersucht, indem verschiedene Metallacetylacetonate verglichen wurden.

Tabelle 5. Einfluss von Salzen auf die Umsetzung des Aryliodids **2.15** auf die I-Zn-Austauschreaktion.

Eintrag	Salzadditiv	Mol%	Umsatz des Aryliodids nach 15 min (%) ^a
1	MgCl ₂	100	95
2	MgCl ₂	10	30
3	MgBr ₂	10	15
4	MgI ₂	10	2
5	BaCl ₂	10	1
6	(<i>n</i> -Bu) ₄ NI	10	10
7	LiCl	100	- ^b
8	LiBF ₄	10	2
9	LiClO ₄	10	2
10	Li(acac)	10	87

Exp. Bdg.: Austausch: DEE/NMP = 1/10, T: 25 °C, t: 15 min, 1.1 Äq. *i*-Pr₂Zn; ^a Umsatz wurde anhand des Hydrolyseproduktes durch GC-Analyse mit Tetradekan als internem Standard bestimmt, ^b kein Austausch.

⁷¹ Bei dem Austausch ohne Salzadditiv kann das Austauschprodukt nach 15 min nur in Spuren nachgewiesen werden (ca. 1 % Umsatz).

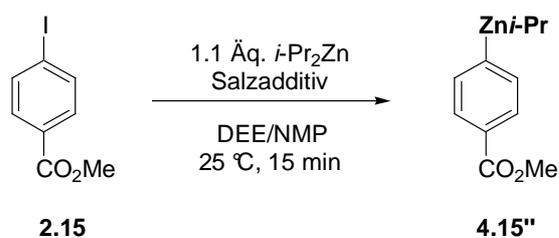


Abbildung 37. Testreaktion für die Untersuchung von Salzadditiven.

Hierfür wurde die in **Abbildung 38** abgebildete Reaktion verwendet. Wie **Tabelle 6** zeigt, übte von den gewählten Acetylacetonaten ($M(\text{acac})_n$) allerdings keines einen derart starken Einfluss auf den Austausch aus wie $\text{Li}(\text{acac})$ (Eintrag 1). Einzig $\text{Cs}(\text{acac})$ (Eintrag 2) zeigte einen vergleichbaren Umsatz mit $\text{Li}(\text{acac})$. Metallacetylacetonate zweiwertiger Metallkationen hatten einen geringeren Einfluss. Beispielsweise bewirkte $\text{Mg}(\text{acac})_2$ (10 mol%) (Eintrag 3) nach 15 min nur einen Umsatz von 33 %. $\text{Zn}(\text{acac})_2$ (10 mol%) (Eintrag 4) zeigte gar keinen Einfluss. $\text{Ni}(\text{acac})_2$ führte zu keiner selektiven Austauschreaktion, da zahlreiche Nebenprodukte gebildet wurden. $\text{Ga}(\text{acac})_3$ (Eintrag 6), ein Acetylacetonat eines dreiwertigen Metallkations, übte ebenfalls keinen Einfluss auf die Austauschreaktion aus. $\text{Co}(\text{acac})_3$ führte genau wie $\text{Ni}(\text{acac})_2$ zu keiner selektiven Austauschreaktion. Es trat stattdessen Zersetzung des Edukts ein. In Folgeexperimenten wurden Derivate des Acetylacetons in Form ihrer Lithiumsalze eingesetzt. Die zugrunde liegende Reaktion entsprach der in **Abbildung 38** dargestellten.

Tabelle 6. Auswirkung verschiedener $M(\text{acac})_n$ auf die Umsetzung des Aryliodids **2.15** beim I-Zn-Austausch.

Eintrag	$M(\text{acac})_n$	mol%	Umsatz des Aryliodids nach 15 min (%) ^a
1	$\text{Li}(\text{acac})$	10	87
2	$\text{Cs}(\text{acac})$	10	84
3	$\text{Mg}(\text{acac})_2$	10	33
4	$\text{Zn}(\text{acac})_2$	10	2
5	$\text{Ni}(\text{acac})_2$	10	- ^b
6	$\text{Ga}(\text{acac})_3$	10	1
7	$\text{Co}(\text{acac})_3$	10	- ^b

Exp. Bdg.: DEE/NMP = 1/10, T: 25 °C, t: 15 min, 1.1 Äq. $i\text{-Pr}_2\text{Zn}$; ^a Umsatz wurde anhand des Hydrolyseprodukts durch GC-Analyse mit Tetradekan als internem Standard bestimmt, ^b keine selektive Reaktion.

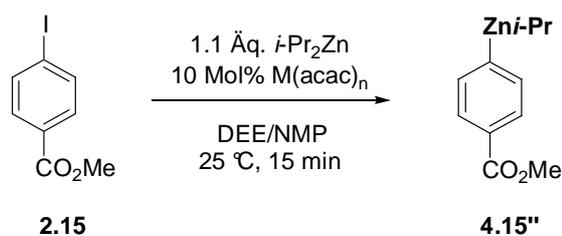


Abbildung 38. Testreaktion für die Untersuchung verschiedener Metallacetylacetonate ($M(\text{acac})_n$).

Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse. Sowohl elektronreichere Derivate des Acetylacetons wie Malonsäuredimethylester (Eintrag 2), als auch elektronärmere Derivate wie 1,1,1,5,5,5-Hexafluoracetylaceton (Eintrag 5) waren im Vergleich mit $\text{Li}(\text{acac})$ weniger aktiv in der Umsetzung. Lithium-1,1,1,5,5,5-hexafluoracetylacetonat zeigt keinen beschleunigenden Effekt. Ein phenylsubstituiertes Derivat (Eintrag 3) erbrachte gute Umsetzungen innerhalb von 15 min (78 %), wenn auch nicht so gute wie $\text{Li}(\text{acac})$ selbst (87 %). Ein (*tert*-Butyl)-Derivat (Eintrag 4) war mit $\text{Li}(\text{acac})$, unter Berücksichtigung der Messungenauigkeiten, vergleichbar (90 %). Da $\text{Li}(\text{acac})$ eine kommerziell erhältliche Verbindung ist, wurde ihm in den folgenden Experimenten der Vorzug gegeben. Außerdem sprachen atomökonomische Gründe gegen Lithium-1,1,1,5,5,5-hexamethylacetylacetonat.

Tabelle 7. Auswirkung von $\text{Li}(\text{acac})$ -Derivaten auf die Umsetzung des Aryliodids **2.15** beim I-Zn-Austausch.

Eintrag	Derivate von $\text{Li}(\text{acac})^a$	mol%	Umsatz des Aryliodids nach 15 min (%) ^b
1	Li^+	10	87
2	Li^+	10	60
3	Li^+	10	78
4	Li^+	10	90
5	Li^+	10	3

Exp. Bdg.: DEE/NMP = 1/10, T: 25 °C, t: 15 min, 1.1 Äq. $i\text{-Pr}_2\text{Zn}$; ^a der Einfachheit halber werden die $\text{Li}(\text{acac})$ -Derivate in der Tabelle in ionischer Schreibweise aufgeführt; ^b Umsatz wurde anhand des Hydrolyseprodukts durch GC-Analyse mit Tetradekan als internem Standard bestimmt.

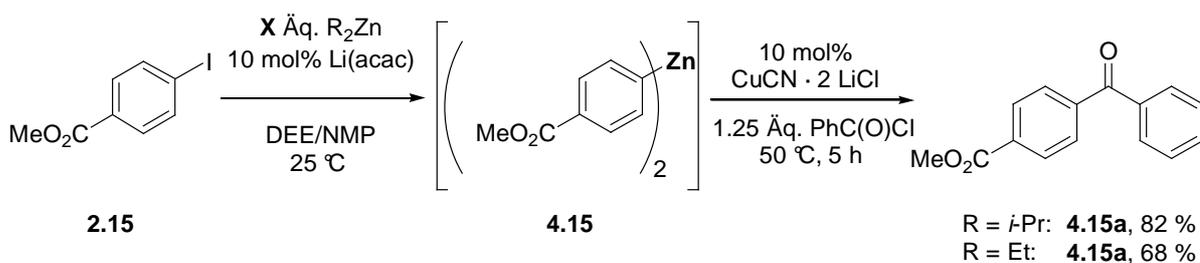


Abbildung 39. Aus 4-Iodbenzoesäuremethylester (**2.15**) wird in Gegenwart von 10 mol% Li(acac) durch Zugabe von 0.55 Äq. *i*-Pr₂Zn oder Et₂Zn die entsprechende Bisarylzinkverbindung **4.15** generiert und anschließend unter Kupferkatalyse mit Benzoylchlorid zu einem Benzophenon **4.15a** umgewandelt.

Unter den optimierten Versuchsbedingungen wurde erneut versucht, den Austausch mit 0.5 Äq. Austauschreagenz durchzuführen, um somit einen praktikablen Syntheseweg zu funktionalisierten Bisarylzinkreagenzien zu ermöglichen. **Tabelle 9** gibt Auskunft über die Untersuchungen und die Versuchsbedingungen, die hierfür gewählt wurden. Als Substrat wurde erneut 4-Iodbenzoesäuremethylester (**2.15**) eingesetzt. Unter Verwendung von 10 mol% Li(acac) wurden bei Raumtemperatur in unabhängigen Experimenten einmal 0.55 und einmal 1.10 Äq. des Austauschreagenzes (*i*-Pr₂Zn) zugegeben.

Tabelle 8. Vergleich von Produktausbeuten in Abhängigkeit vom Austauschreagenz (Et₂Zn oder *i*-Pr₂Zn).

Eintrag	Substrat	Elektrophil	Produkt	Ausbeute (Et ₂ Zn)/% ^a	Ausbeute (<i>i</i> -Pr ₂ Zn)/% ^b
1		PhC(O)Cl		68 ^{c,d}	82 ^{c,d}
2		PhC(O)Cl		67 ^d	89 ^d
3				55 ^e	60 ^e

Exp. Bdg.: Austausch: DEE/NMP = 1/10, T: 25 °C, 0.55 Äq. *i*-Pr₂Zn oder Et₂Zn; ^a isolierte Ausbeute unter Verwendung von Et₂Zn; ^b isolierte Ausbeuten unter Verwendung von *i*-Pr₂Zn; ^c Reaktion bei 50 °C; ^d 1 Äq. CuCN · 2 LiCl; ^e 0.1 Äq. CuCN · 2 LiCl.

Anschließend wurden zu gleichen Zeitpunkten Proben entnommen, mit gesättigter NH_4Cl -Lösung hydrolysiert und per GC quantitativ analysiert. Zum ersten Mal gelang es, auch die zweite *iso*-Propyl Gruppe des $i\text{-Pr}_2\text{Zn}$ gegen einen Arylrest auszutauschen.⁷² Somit muss für die Abfangreaktionen der Zinkverbindungen kein Elektrophil mehr verschwendet werden. **Abbildung 39** veranschaulicht die Reaktion, die der Untersuchung in zugrunde liegt, und zeigt, wie das intermediär gebildete Bisarylzinkreagenz im Anschluss unter Kupferkatalyse (10 mol% $\text{CuCN} \cdot 2 \text{LiCl}$) mit Benzoylchlorid zu dem Benzophenonderivat **4.15a** in 82 % Ausbeute umgesetzt wurde. Hervorzuheben ist, dass die Kupplung mit Benzoylchlorid bei 50 °C sauber abläuft. Diese Reaktion würde in THF nicht in derart guten Ausbeuten möglich sein, da in diesem Lösungsmittel oberhalb von 0 °C Nebenreaktionen eintreten. Wie **Abbildung 39** noch zeigt, verläuft die Reaktion unter den entwickelten Bedingungen mit schlechterer Ausbeute (68 %), wenn Et_2Zn als Austauschreagenz Verwendung findet (Eintrag 1, **Tabelle 8**). Auch bei anderen Beispielen wurde die Ausbeute verglichen, wenn das Zinkreagenz unter Verwendung von Et_2Zn oder $i\text{-Pr}_2\text{Zn}$ generiert wurde. In allen Fällen wurde gefunden, dass die Ausbeuten im Falle von $i\text{-Pr}_2\text{Zn}$ wesentlich besser sind. Daher wurde im Folgenden nur noch $i\text{-Pr}_2\text{Zn}$ eingesetzt. So wurde das Benzophenon **4.18a** (Eintrag 2), ausgehend von 2-Brom-iodbenzol (**2.18**) unter Verwendung von Et_2Zn , in nur 67 % Ausbeute isoliert, während die Verwendung von $i\text{-Pr}_2\text{Zn}$ eine Ausbeute von 89 % brachte. Bedeutend ist dabei die Herstellung des Bis-(2-bromphenyl)-zinkreagenzes, womit gezeigt werden konnte, dass derartige Zinkreagenzien wesentlich stabiler sind als die entsprechenden Lithiumspezies. 2-Bromphenyl-lithium bildet sehr leicht unter Lithiumbromideliminierung Arin.⁷³ Der Ester **4.19c** (Eintrag 3) wurde unter Verwendung von Et_2Zn ausgehend von 3-Brom-iodbenzol in 55 % Ausbeute isoliert, während die Verwendung von $i\text{-Pr}_2\text{Zn}$ eine Ausbeute von 60 % ergab. Bei der in **Abbildung 39** gezeigten Reaktion konnte sogar in einem 25 mmol Ansatz (bezogen auf den 4-Iodbenzoesäuremethylester) **4.15a** noch in 75 % Ausbeute isoliert werden. Die Methode ist also auch geeignet, um größere Mengen Aryliodid umzusetzen. Die Ergebnisse der **Tabelle 6** und **Tabelle 7** lassen die Vermutung aufkommen, dass das Acetylacetonatanion für die Verbesserung der Umsetzung verantwortlich ist. Unter Variation der Metallkationen, wie in **Tabelle 6** gezeigt, wurde generell eine Verschlechterung des Umsatzes beim Übergang zu mehrfach geladenen Kationen beobachtet. Dies kann damit gedeutet werden, dass das chelatbildende Acetylacetonatanion fester an Kationen gebunden ist, die eine höhere Ladungsdichte besitzen.

⁷² Bei Verwendung von Et_2Zn als Austauschreagenz gelang kein vollständiger Austausch unter ansonsten gleichen Reaktionsbedingungen (**Abbildung 39**)

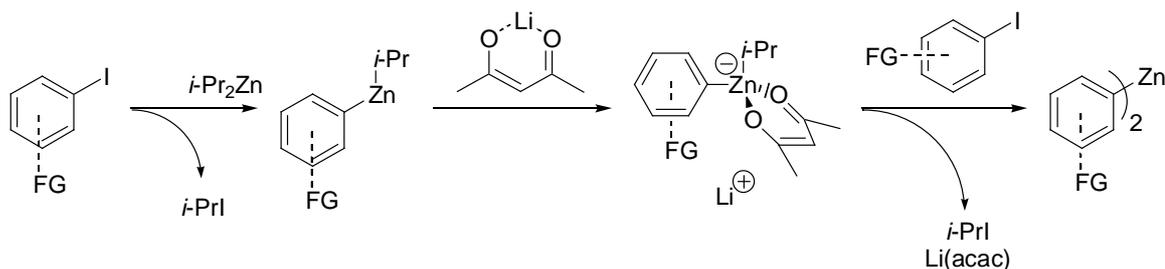
⁷³ F. Leroux, M. Schlosser, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4447; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4272.

Tabelle 9. Vergleich der I-Zn-Austauschreaktion bei Verwendung von 0.55 Äq. oder 1.10 Äq. *i*-Pr₂Zn.

Reaktionszeit	Umsatz in % ^a	
	0.55 Äq. <i>i</i> -Pr ₂ Zn	1.10 Äq. <i>i</i> -Pr ₂ Zn
10 min	-	83
20 min	-	95
45 min	85	> 95
90 min	90	-
12 h	> 95	-

Exp. Bdg.: Substrat: 4-Iodbenzoesäuremethylester, 10 mol% Li(acac), DEE/NMP = 1/10, T: 25 °C; ^a Umsatz wurde anhand des Hydrolyseproduktes durch GC-Analyse mit Tetradekan als internem Standard bestimmt.

Somit würden hochgeladene Metallkationen dafür sorgen, dass der Acetylacetonatligand nicht mehr für die Reaktion zur Verfügung stünde. Dies erklärt weshalb die Umsätze beispielsweise bei Zugabe von Mg(acac)₂, Zn(acac)₂ oder Ga(acac)₃ (siehe **Tabelle 6**) zurückgehen. Es stellt sich nun die Frage, an welcher Stelle im Reaktionsverlauf das Acetylacetonatanion eingreift. Der Mechanismus der Iod-Magnesium-Austauschreaktion wird oft über ein Iodatzwischenprodukt diskutiert.⁶⁸ Dieses geht aus dem nukleophilen Angriff des Alkyl-Grignard-Reagenzes am Iodatom des Aryliodids hervor. Derartige Intermediate können auch beim Iod-Zink-Austausch postuliert werden. Das Iodatanion zerfällt anschließend in das Alkylidiodid und das Arylzinkreagenz, da ein sp²-hybridisiertes Carbanion thermodynamisch stabiler ist als ein sp³-hybridisiertes. Somit bildet sich eine gemischte Aryl-(*iso*-propyl)-zinkspezies (**Abbildung 40**). Diese Reaktion läuft bereits ohne Li(acac) in Anwesenheit von NMP ab (siehe oben). Da die zweite *iso*-Propylgruppe des *i*-Pr₂Zn erst in Anwesenheit von Li(acac) gegen einen Arylrest substituiert wird, wird davon ausgegangen, dass das Acetylacetonatanion an das Zinkatom der gemischten Aryl-(*iso*-propyl)-zinkverbindung koordiniert (**Abbildung 40**).

**Abbildung 40.** Möglicher Mechanismus der I-Zn-Austauschreaktion unter Verwendung von Li(acac).

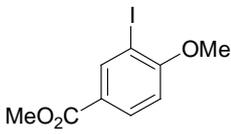
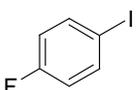
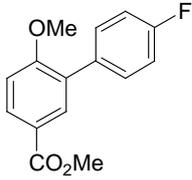
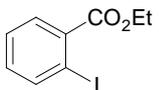
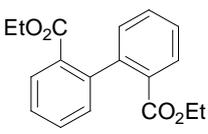
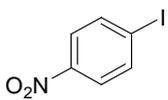
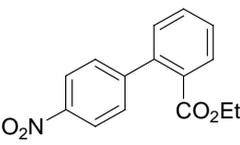
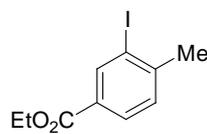
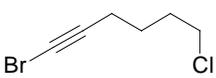
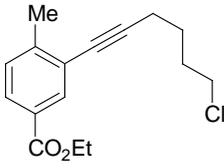
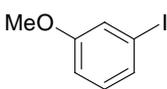
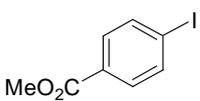
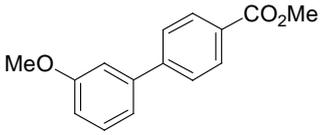
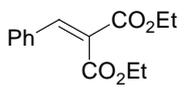
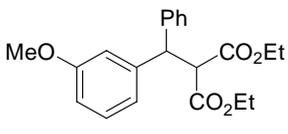
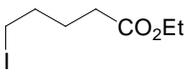
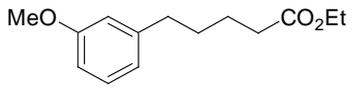
Durch diese Koordination eines negativ geladenen Liganden an das Zinkatom wird dessen Ladungsdichte erhöht und hierdurch die Nukleophilie des zweiten *iso*-Propylrestes gesteigert. Somit kann nun auch die zweite *iso*-Propylgruppe auf das Iodatome eines Aryliodids übertragen werden. Dieses reagiert dann wieder zu *iso*-Propyliodid und der Bisarylzinkverbindung (**Abbildung 40**).

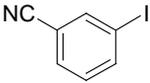
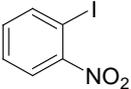
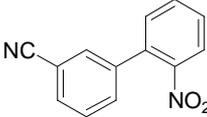
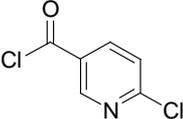
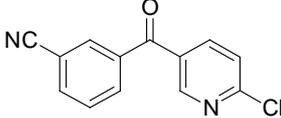
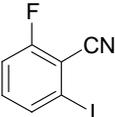
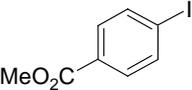
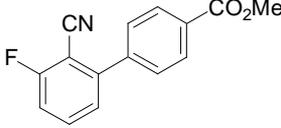
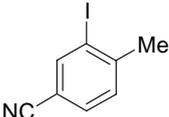
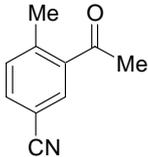
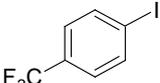
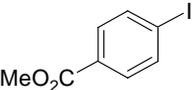
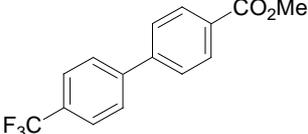
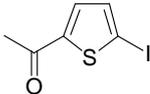
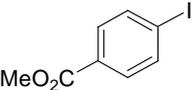
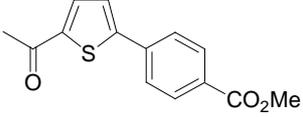
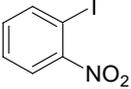
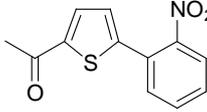
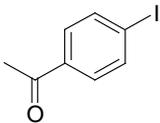
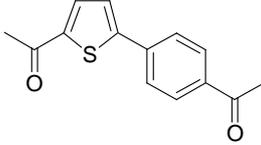
3.4 Anwendungen der neuen Iod-Zink-Austauschreaktion

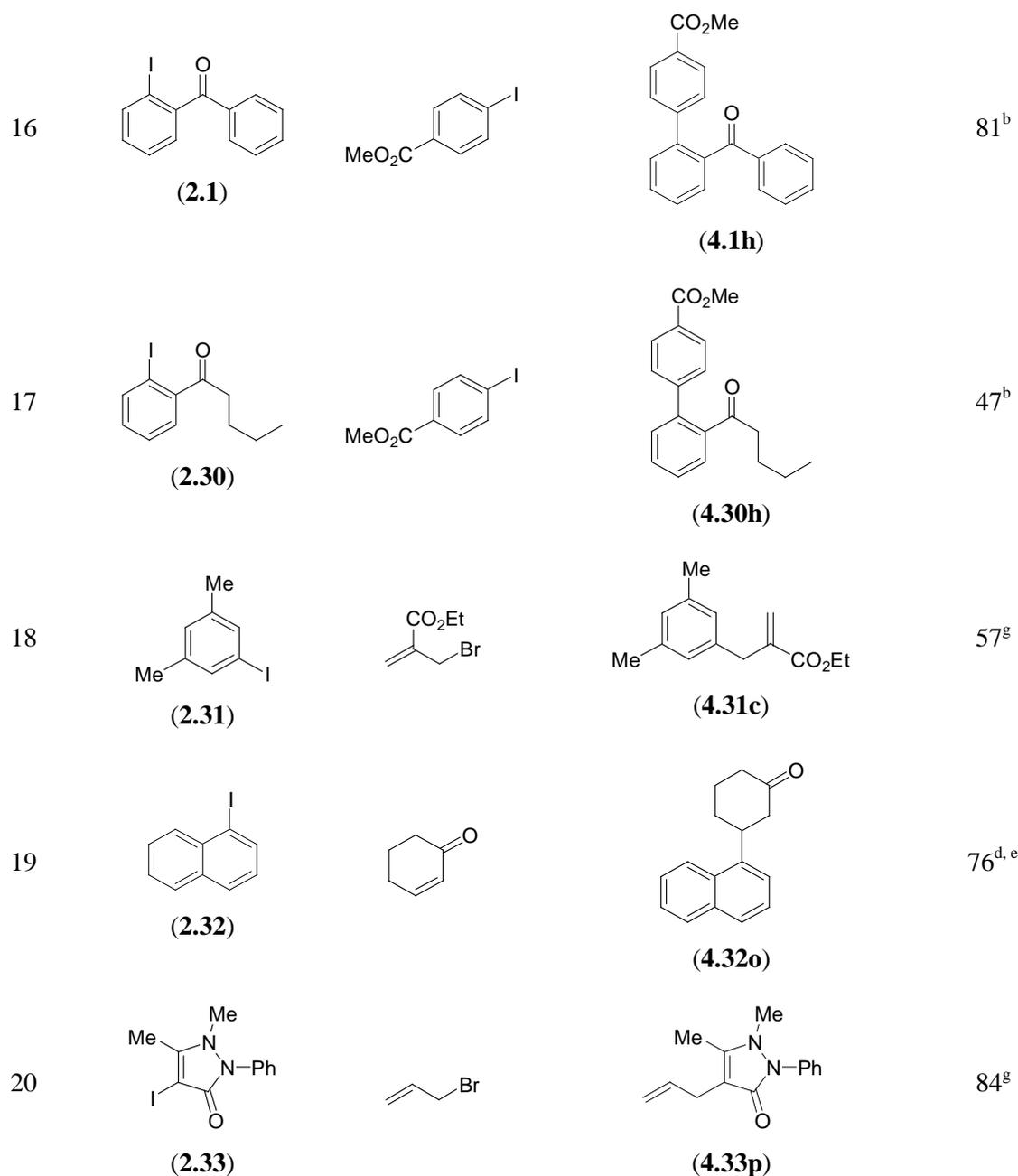
Nachdem die zuvor beschriebenen Reaktionsbedingungen optimiert worden waren, wurden, außer den in **Tabelle 8** aufgeführten, verschiedene weitere Bisarylzinkverbindungen unter Verwendung der Methode hergestellt und mit unterschiedlichen Elektrophilen umgesetzt. **Tabelle 10** und **Tabelle 11** zeigen, dass mit der neuen Methode eine Vielzahl funktionalisierter Zinkreagenzien hergestellt werden können und diese sich anschließend mit Elektrophilen umsetzen lassen. Weitere estersubstituierte Bisarylzinkverbindungen konnten hergestellt werden. So ließ sich beispielsweise aus 3-Iod-4-methoxy-benzoesäuremethylester (**2.20**) (Eintrag 1, **Tabelle 10**) das entsprechende Bisarylzinkreagenz **4.20** unter den Standardreaktionsbedingungen generieren und anschließend in einer *Negishi*-Kreuzkupplung mit 4-Fluor-iodbenzol in 83 % Ausbeute zum Bisaryl **4.20d** umsetzen. Auch 2-Iodbenzoesäureethylester (**2.14**) konnte metalliert werden und nachfolgend durch Zugabe von CuCl_2 und katalytischen Mengen $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2.5 mol%) zu **4.14e** in 69 % Ausbeute homogekuppelt werden (Eintrag 2) sowie in einer *Negishi*-Kreuzkupplung mit 4-Nitro-iodbenzol in 71 % Ausbeute zum Bisaryl **4.14f** umgesetzt werden (Eintrag 3). Das estersubstituierte Zinkreagenz **4.21** konnte in Gegenwart von $\text{CuCN} \cdot 2 \text{LiCl}$ mit 6-Chlor-1-brom-1-hexin umgesetzt werden, wobei das Acetylen **4.21g** in 48 % Ausbeute isoliert wurde (Eintrag 4). Auch Methoxysubstituenten (Eintrag 5, 6 und 7) werden bei der hier vorliegenden Methode toleriert. Bis-(3-methoxy-phenyl)-zink (**4.22**) konnte in einer *Negishi*-Kreuzkupplung in 86 % Ausbeute zum Bisaryl **4.22f** umgesetzt werden (Eintrag 5). Mit geringeren Ausbeuten verlief hingegen die Addition von **4.22** an Diethylbenzylidenmalonat in Gegenwart von Trimethylchlorsilan unter Verwendung stöchiometrischer Mengen $\text{CuCN} \cdot 2 \text{LiCl}$ zu **4.22i** (45 % Ausbeute, Eintrag 6). Eine Nickel-katalysierte Kreuzkupplung mit 5-Iodpentansäureethylester zu **4.22j** verlief in 34 % Ausbeute (Eintrag 7). Da die Synthese und Umsetzung zahlreicher estersubstituierter Bisarylzinkreagenzien mit Elektrophilen gelungen war, wurde ein Versuch unternommen, nitrilsubstituierte Bisarylzink-

reagenzien herzustellen. Wie **Tabelle 10** zeigt, konnten verschiedene nitrilsubstituierte Bisarylzinkverbindungen hergestellt und in unterschiedlichen Folgereaktionen in 67 – 87 % Ausbeute abgefangen werden. So gelang es zum Beispiel, 3-Iodbenzonitril (**2.23**) durch Austauschreaktion und anschließende *Negishi*-Kreuzkupplung in 84 % zum Bisaryl **4.23k** (Eintrag 8) oder nach Ummetallierung mit $\text{CuCN} \cdot 2 \text{LiCl}$ und nachfolgender Kupplung mit 6-Chlornicotinylnchlorid in 77 % Ausbeute in Keton **4.23l** umzuwandeln (Eintrag 9). Reaktion von 6-Fluor-2-iodbenzonitril (**2.24**) lieferte Nitril **4.24h** nach einer *Negishi*-Kupplung in 67 % (Eintrag 10). Tabelleneintrag 11 zeigt die Herstellung von Nitril **4.25m** in 87 % Ausbeute durch Iod-Zink-Austausch an 3-Iod-4-methylbenzonitril (**2.25**) und anschließender Palladiumkatalysierter (2.5 mol% $\text{Pd}(\text{dba})_2/5.0 \text{ mol\% tfp}$) Kupplung mit Acetylchlorid. Das *Negishi*-Kreuzkupplungsprodukt **4.26h** (Eintrag 12) konnte in 82 % Ausbeute hergestellt werden, womit gezeigt wurde, dass auch Trifluormethylgruppen die Durchführung der Austauschreaktion nicht stören. Ketosubstituierte Aryl- oder Heteroaryliodide ließen sich zu den jeweiligen Produkten umwandeln. Interessant sind die Reaktionen von 5-Acetyl-2-iodthiophen (**2.10**) (Einträge 13 – 15), die bei 0 °C durchgeführt wurden. Die hieraus hervorgehenden Zinkverbindungen sind wesentlich stabiler als die entsprechenden *Grignard*-Verbindungen (siehe Kapitel 2.4). Das *Grignard*-Reagenz **3.10** konnte nur bei -78 °C mit Elektrophilen abgefangen werden; bei höheren Temperaturen trat Zersetzung ein. Das Zinkreagenz **4.10** wurde bei Raumtemperatur verschiedenen *Negishi*-Kreuzkupplungen unterworfen. So konnte Zinkreagenz **4.10** mit den entsprechenden Iodaromaten unter Verwendung von 2.5 mol% $\text{Pd}(\text{dba})_2/5.0 \text{ mol\% tfp}$ in 52% Ausbeute zum Bisaryl **4.10h** (Eintrag 13), in 48% Ausbeute zum Bisaryl **4.10k** (Eintrag 14) und 20 % Ausbeute zum Bisaryl **4.10n** (Eintrag 15) umgesetzt werden. Das aus 2-Iodbenzophenon (**2.1**) hervorgegangene Zinkreagenz **4.1** lieferte das *Negishi*-Kupplungsprodukt **4.1h** in 81 % Ausbeute (Eintrag 16) und damit in verbesserter Ausbeute als unter Verwendung der *Grignard*-Spezies **3.1** (Kapitel 2.4). Ferner konnte aus 2-Valeryl-iodbenzol (**2.30**) nach einer entsprechenden Iod-Zink-Austauschreaktion und anschließender *Negishi*-Kreuzkupplung Bisaryl **4.30h** in 47 % Ausbeute gewonnen werden (Eintrag 17). Der elektronenreiche Iodaromat 3,5-Dimethyl-iodbenzol (Eintrag 18) wurde ebenfalls erfolgreich metalliert und anschließend in Gegenwart von 20 mol% $\text{CuCN} \cdot 2 \text{LiCl}$ mit 2-(Brommethyl)-acrylsäureethylester in 57 % Ausbeute zum Ester **4.31c** allyliert. 1-Iodnaphthalin (**2.32**) wurde nach dem Iod-Zink-Austausch in Gegenwart von Trimethylchlorsilan und $\text{CuCN} \cdot 2 \text{LiCl}$ in 76 % Ausbeute an 2-Cyclohexanon addiert, wobei das Keton **4.32o** entstand (Eintrag 19). Der Austausch konnte auch an Iodantipyrin (**2.33**) durchgeführt werden.

Tabelle 10. Herstellung von funktionalisierten Bisarylzinkverbindungen und deren Abfangprodukt.

Eintrag	Substrat	Elektrophil	Produkt	Ausbeute (%) ^a
1	 (2.20)		 (4.20d)	83 ^b
2	 (2.14)		 (4.14e)	69 ^c
3	(2.14)		 (4.14f)	71 ^b
4	 (2.21)		 (4.21g)	48 ^d
5	 (2.22)		 (4.22h)	86 ^b
6	(2.22)		 (4.22i)	45 ^{d, e}
7	(2.22)		 (4.22j)	34 ^f

8	 (2.23)		 (4.23k)	84 ^b
9	(2.23)		 (4.23l)	77 ^d
10	 (2.24)		 (4.24h)	67 ^b
11	 (2.25)	AcCl	 (4.25m)	87 ^b
12	 (2.26)		 (4.26h)	82 ^b
13	 (2.10)		 (4.10h)	52 ^b
14	(2.10)		 (4.10k)	48 ^b
15	(2.10)		 (4.10n)	20 ^b



Exp. Bdg.: Austausch: DEE/NMP = 1/10, T: 25 °C, 0.55 Äq. *i*-Pr₂Zn; ^a isolierte Ausbeute; ^b 2.5 mol% Pd(dba)₂ und 5.0 mol% tfp; ^c 2.0 Äq. CuCl₂ und 2.5 mol% Pd(OAc)₂; ^d 1 Äq. CuCN · 2 LiCl; ^e 1.5 Äq. TMSCl; ^f 10 mol% Ni(acac)₂ und 20 mol% 4-Fluorstyrol; ^g 20 mol% CuCN · 2 LiCl.

Das Zinkreagenz **4.33** ließ sich in 84 % Ausbeute durch Kupfer-katalysierte (20 mol% CuCN · 2 LiCl) Reaktion mit Allylbromid zum Heterocyclus **4.33p** allylieren (Eintrag 20). Die erweiterten synthetischen Möglichkeiten, welche die neue Iod-Zink-Austauschreaktion mit sich bringt, lassen sich besonders eindrucksvoll anhand der Beispiele in **Tabelle 11** demonstrieren. Das vorliegende Reaktionsprotokoll ist so mild, dass selbst aldehyd- und isothiocyanatsubstituierte Bisarylzinkreagenzien hergestellt werden konnten. Aldehyd **2.34** konnte bei 0 °C innerhalb von 2 h in das Zinkreagenz **4.34** überführt werden. Anschließend konnte es mit Allyl-

bromid unter Kupferkatalyse (20 mol% $\text{CuCN} \cdot 2 \text{LiCl}$) bei Raumtemperatur in 59 % Ausbeute zum polyfunktionalisierten Aromaten **4.34p** allyliert werden (Eintrag 1, **Tabelle 11**) oder durch Palladium-katalysierte Kupplung mit Cyclohexancarbonsäurechlorid (2.5 mol% $\text{Pd}(\text{dba})_2/5.0 \text{ mol\% tfp}$) in 75 % Ausbeute zum Keton **4.34q** gekuppelt werden (Eintrag 2). 3-Iod-4,5-dimethoxy-benzaldehyd (**2.35**) ließ sich analog der Herstellung von **4.34p** in 77 % Ausbeute zum Aldehyd **4.35p** allylieren (Eintrag 3). Eine *Negishi*-Kupplung führte in 60 % Ausbeute zum Bisaryl **4.35h** (Eintrag 4). Der Iod-Zink-Austausch an Substrat **2.36** verlief ebenfalls sauber und ohne Nebenprodukte. Leider konnte **4.36p** nur in 36 % Ausbeute durch Kupfer-katalysierte Allylierung hergestellt werden (Eintrag 5). Da auch verschiedene Palladium-katalysierte Umsetzungen des Zinkreagenzes **4.36** nur zu schlechten isolierten Ausbeuten führten, wird vermutet, dass die Isothiocyanatfunktion in Gegenwart von Übergangsmetallkatalysatoren Nebenreaktionen eingeht. Daher wurde versucht, das Zinkreagenz **4.36** direkt mit verschiedenen Elektrophilen abzufangen. In der Tat ist es inzwischen *M. Dochnahl* in unserer Arbeitsgruppe gelungen, das Zinkreagenz **4.36** in 66 % Ausbeute direkt mit Trimethylzinnchlorid zu der entsprechenden Trimethylzinnverbindung umzusetzen. **Abbildung 41** zeigt, dass der Iod-Zink-Austausch auch für „1-Topf-2-Stufen-Reaktionen“ herangezogen werden kann. Der Austausch wird an 1-Phenyl-4-(2-iodphenyl)-1-butin (**2.37**) unter den optimierten Reaktionsbedingungen bei Raumtemperatur durchgeführt. Nach Ummetallierung des Zinkreagenzes durch Zugabe von $\text{CuCN} \cdot 2 \text{LiCl}$ kann das Zink-Kupferreagenz bei 60 °C eine Carbo-cuprierung der Dreifachbindung unterlaufen. Die intermediär gebildete, vinyliche Kupferspezies wird nicht aufgearbeitet, sondern gleich bei 0 °C mit 2-(Brommethyl)-acrylsäureethylester umgesetzt, was zur Bildung von **4.37c** in 54 % Ausbeute führt.

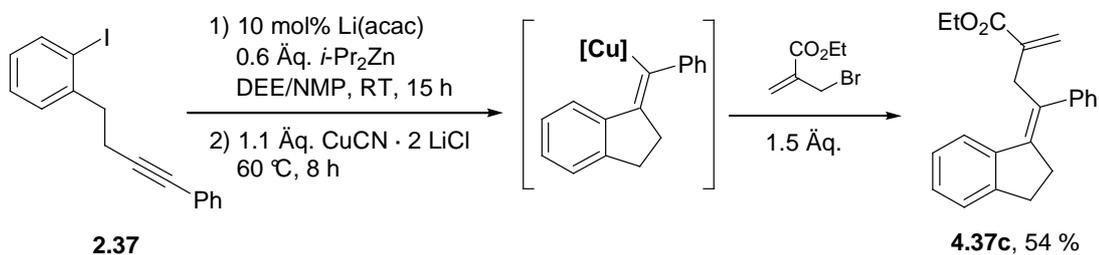
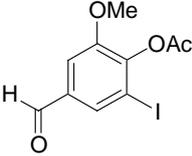
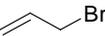
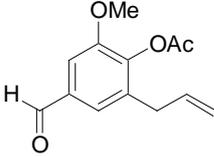
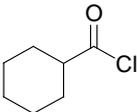
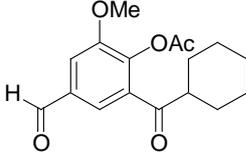
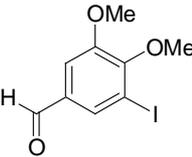
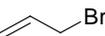
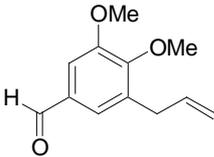
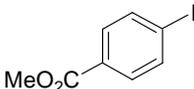
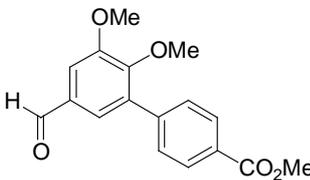
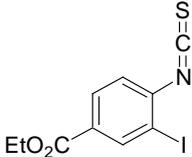
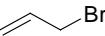
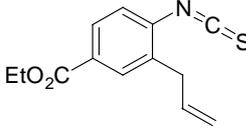


Abbildung 41. Eine „1-Topf-2-Stufen-Reaktionen“.

Tabelle 11. Herstellung von aldehyd- und isothiocyanatsubstituierten Bisarylzinkverbindungen und deren Abfangprodukt.

Eintrag	Substrat	Elektrophil	Produkt	Ausbeute/ % ^a
1	 (2.34)		 (4.34p)	59 ^b
2	(2.34)		 (4.34q)	75 ^c
3	 (2.35)		 (4.35p)	77 ^b
4	(2.35)		 (4.35h)	60 ^c
5	 (2.36)		 (4.36p)	36 ^b

Exp. Bdg.: Austausch: DEE/NMP = 1/10, T: 0 °C, 0.60 Äq. *i*-Pr₂Zn; ^a isolierte Ausbeute; ^b 20 mol% CuCN · 2 LiCl; ^c 2.5 mol% Pd(dba)₂ und 5.0 mol% tfp.

3.5 Weiterentwicklung der Iod-Zink-Austauschreaktion

Um die Iod-Zink-Austauschreaktion für die Verwendung im Labor praktischer zu gestalten, wurde erneut versucht, ein entsprechendes Austauschreagenz „in-situ“ zu erzeugen. Wie anhand von **Abbildung 42** zu erkennen ist, kann anstelle von *i*-Pr₂Zn auch *s*-Bu₂Zn für den Austausch verwendet werden. Eine verdünnte Lösung von *s*-Bu₂Zn lässt sich einfach durch Reaktion von *s*-BuLi mit ZnCl₂ im Verhältnis 2 : 1 herstellen. Da bekannt ist (**Tabelle 5**), dass LiCl die Austauschreaktion inhibiert, muss das bei der Ummetallierung gebildete LiCl von der *s*-Bu₂Zn-Lösung vor Gebrauch abgetrennt werden. Dies kann entweder durch Filtration, Zentrifugieren oder Dekantieren geschehen. Am Substrat **2.38** ließ sich selektiv ein Mono-Iod-Zink-Austausch durchführen, der zum Bisarylzinkreagenz **4.38** führte, wobei 0.6 Äq. *s*-Bu₂Zn eingesetzt wurden. Dieses Zinkreagenz konnte unter Verwendung von 20 mol% CuCN · 2 LiCl mit 2-(Brommethyl)-acrylsäureethylester in 60 % Ausbeute zum Aromaten **4.38c** allyliert werden.

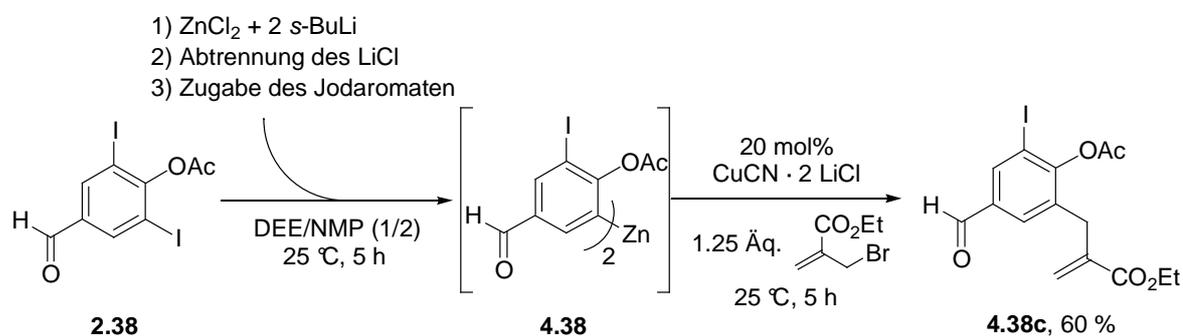


Abbildung 42. Verwendung von *s*-Bu₂Zn als Austauschreagenz.

4 S_N2'-Substitution: Stereospezifische Herstellung quarternärer Kohlenstoffatome

4.1 Einführung

Die Herstellung enantiomerenreiner Verbindungen mit quarternären Kohlenstoffatomen ist eine Herausforderung in der Synthese.⁷⁴ Es existieren verschiedene Ansätze, um Stereozentren selektiv aufzubauen.⁷⁵ Zu den verbreitetsten gehören die diastereoselektive Synthese, bei der das Substrat bereits ein Stereozentrum enthält. Wenn das die Diastereoselektivität kontrollierende Stereozentrum anschließend entfernt wird, spricht man von einem chiralen Auxiliar. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, eine stereospezifische Reaktion an einem bereits existierenden Chiralitätszentrum durchzuführen. Eine S_N2-Substitution verläuft zum Beispiel normalerweise unter Inversion der Konfiguration. Die eleganteste Methode zum selektiven Aufbau von Stereozentren stellt die Verwendung chiraler, enantiomerenreiner Katalysatoren dar.⁷⁶ Eine S_N2'-Substitution an offenkettigen allylischen Systemen ist eine wichtige Reaktion für den Aufbau chiraler Kohlenstoffatome.⁷⁷ Verschiedene Reaktionen wurden entwickelt, um derartige Synthesen durchzuführen. Eine Palladium-katalysierte Substitution an allylischen Substraten wurde von A. Pfaltz und G. Helmchen beschrieben. Für diese Substitutionsreaktionen werden unter anderem chirale P,N-Liganden mit einer Phosphinoxazolinstruktur wie der PHOX-Ligand verwendet (**Abbildung 43**).⁷⁸

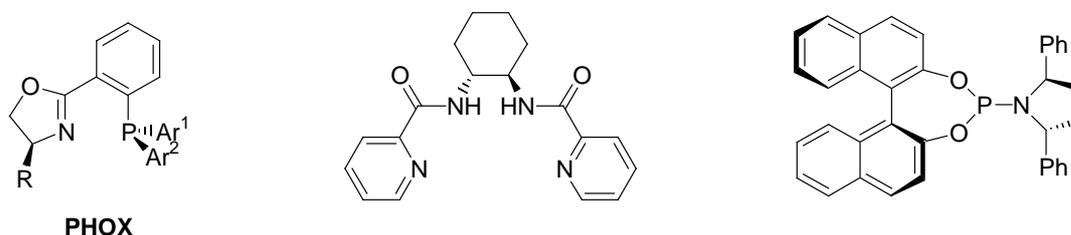


Abbildung 43. Liganden für die Palladium- oder Kupfer-katalysierte enantioselektive S_N2'-Substitution.

⁷⁴ I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 1. Aufl., VCH Publishers, New York, **1993**.

⁷⁵ D. Enders, R. W. Hoffmann, *CHIUZ*, **1985**, 19, 177.

⁷⁶ a) W. S. Knowles, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2096; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1998; b) R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2108; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2008; c) K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2024.

⁷⁷ M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis – Building Blocks and Fine Chemicals*, 1. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.

⁷⁸ Siehe z. B.: G. Helmchen, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 336.

Ein Nachteil dieser Methode besteht in der schlechten Regioselektivität des nukleophilen Angriffs am Allyl-Palladiumkomplex, wenn dieser unsymmetrisch substituiert ist. Ein Vorteil ist die Vielzahl möglicher Abgangsgruppen, die mit dem Katalysator den erforderlichen π -Allyl-Palladium-Komplex bilden. Als Abgangsgruppen am allylischen System wurden Acetate, Halogenide, Phosphate oder Carbonate beschrieben. Eine allgemeine Möglichkeit zum Aufbau quarternärer Kohlenstoffatome wurde mit dieser Methode allerdings bisher nicht publiziert. Eine Einschränkung der Methode liegt bei den verwendbaren Nucleophilen. Es sind in der Regel stabilisierte, weiche Nucleophile wie zum Beispiel Malonate. *B. Trost* hat eine ähnliche Methode unter Verwendung von π -Allyl-Wolfram-Komplexen oder π -Allyl-Molybdän-Komplexen beschrieben, die für unsymmetrisch substituierte Substrate bessere Regioselektivitäten zeigen. Dennoch liefern sie bei vielen Substraten Isomerengemische.⁷⁹ Der bei dieser Methode verwendete Ligand, von dem die asymmetrische Induktion ausgeht, ist in **Abbildung 43** (Mitte) zu sehen. Auch Kupfer-katalysierte Verfahren wurden beschrieben. Hier sind zum Beispiel chirale, monodentate Phosphoramidat-Liganden zum Einsatz gekommen (**Abbildung 43** rechts)⁸⁰ oder chirale Ferrocenylliganden.⁸¹ Leider müssen bei dieser Methode die Reaktionsbedingungen immer substratabhängig optimiert werden.⁸² Von Kupferreagenzien ist bekannt, dass diese mit hoher Selektivität *anti*- S_N2' -Substitutionen an allylischen Systemen durchzuführen vermögen. Somit stellt eine Substitution an enantiomerenreinen allylischen Substraten unter Verwendung solcher Reagenzien eine brauchbare Alternative für einen enantioselektiven Aufbau von Kohlenstoffgerüsten dar. Die Vielzahl chiraler Auxiliare, die für derartige Reaktionen herangezogen werden können, eröffnen ein umfangreiches Forschungsgebiet. *C. Spino* favorisiert beispielsweise enantiomerenreines Menthon (**Abbildung 44**).⁸³

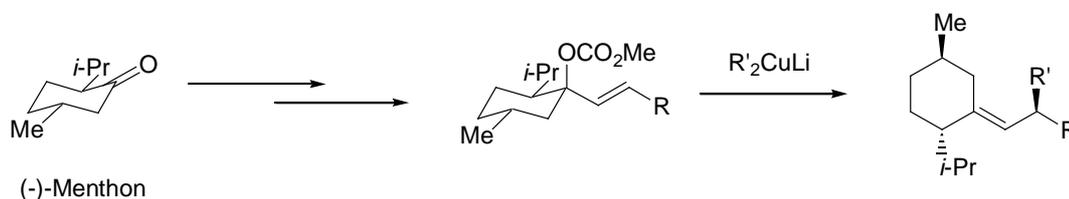


Abbildung 44. Verwendung von Menthon als chirales Auxiliar nach *C. Spino*.

⁷⁹ B. M. Trost, I. Hachiya, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1104.

⁸⁰ H. Malda, A. W. van Zijl, L. A. Arnold, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1169.

⁸¹ F. Dübner, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9233.

⁸² C. A. Luchaco-Cullis, H. Mizutani, K. E. Murphy, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1504; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1456.

⁸³ a) C. Spino, C. Beaulieu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11832; b) C. Spino, C. Beaulieu, J. Lafrenière, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7091.

4.2 Vorarbeiten

In den vorliegenden Untersuchungen wurden enantiomerenreine sekundäre Allylalkohole als Ausgangsmaterialien für die allylische Substitution verwendet, da Allylalkohole Substrate sind, die leicht in enantiomerenreiner Form zugänglich sind. Sekundäre Alkohole bringen außerdem den Vorteil mit sich, dass sie wesentlich leichter als die von *C. Spino* verwendeten tertiären Alkohole in entsprechende Abgangsgruppen transformiert werden können. So wurden bei den Menthon-Additionsprodukten in **Abbildung 44** nur Carbonate als einsetzbare Abgangsgruppen beschrieben. Wie Untersuchungen von *N. Harrington-Frost* aus unserer Arbeitsgruppe gezeigt haben, ergaben Pentafluorphenylester (**Abbildung 45**) die besten Ausbeuten und Selektivitäten bei solchen Substitutionsreaktionen. Ein solcher Ester aktiviert zum einen das allylische System für einen nukleophilen Angriff und generiert das thermodynamisch stabile Anion Pentafluorbenzoat. In Vorarbeiten von *N. Harrington-Frost* konnte gezeigt werden, dass die Substitution an allylischen Systemen mit 1,2-disubstituierten Doppelbindungen mit hohen Selektivitäten durchgeführt werden kann. Einige Beispiele für derartige Substitutionen sind in **Abbildung 45** zu sehen. Wie anhand der Beispiele in **Abbildung 45** verdeutlicht wird, verläuft die Substitution enantioselektiver, wenn die 1,2-disubstituierte Doppelbindung des allylischen Substrates *cis*-konfiguriert ist (*cis*-**A**). Liegt die Doppelbindung in ihrer *trans*-Form (*trans*-**A**) vor, so kommt es zur Bildung eines Nebenprodukts (**C**). Dieses Nebenprodukt (**C**) weist eine *cis*-Doppelbindung auf und das stereogene Zentrum hat die entgegengesetzte Konfiguration des Hauptprodukts (**B**). Es stellt sich daher die Frage, wie es zu der unerwünschten Nebenproduktbildung kommen kann.

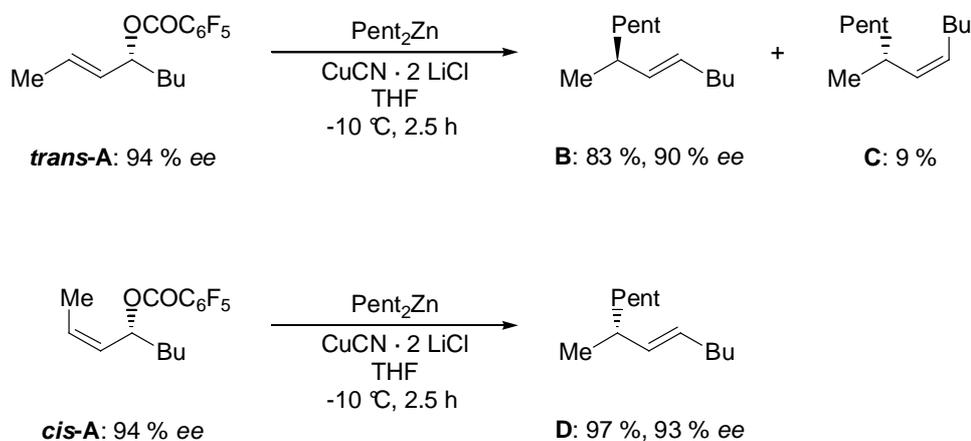


Abbildung 45. Selektivität bei der $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Substitution an enantiomerenreinen allylischen Substraten.

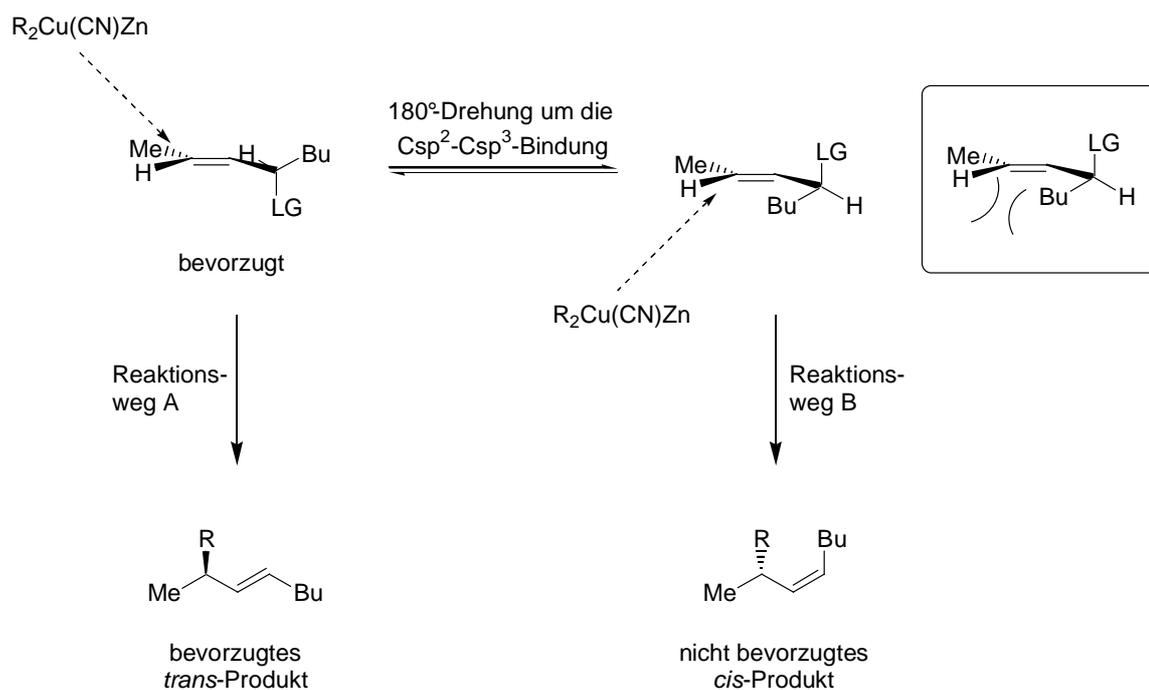


Abbildung 46. Erklärung der Produktverhältnisse der oberen Reaktion aus **Abbildung 45**.

Gehen wir bei unseren Überlegungen davon aus, dass das Nukleophil *anti* zur Abgangsgruppe am γ -Kohlenstoffatom des Allylsystems eintritt, so kommen zwei mögliche Reaktionspfade für diese Substitution in Betracht (**Abbildung 46**). Es fällt auf, dass im Fall des Reaktionswegs A das vinylische Wasserstoffatom, nahe an das Wasserstoffatom des stereogenen Kohlenstoffatoms, welches die Abgangsgruppe trägt, herankommt. Diese Situation ist jedoch bedeutend günstiger als im Reaktionspfad B. Hier wechselwirkt das besagte vinylische Wasserstoffatom nämlich mit dem Butylsubstituenten des stereogenen Kohlenstoffatoms. Aufgrund der dabei auftretenden, sterischen Abstoßung ist diese Situation wesentlich ungünstiger. Somit liegt das Gleichgewicht der beiden Molekülkonformere vermutlich auf der linken Seite. Tritt bei dem Konformer, welches Reaktionspfad A zugrunde liegt, nun das Kupfernukleophil *anti* zur Abgangsgruppe ein, so entsteht das Hauptprodukt der Reaktion mit der *trans*-Doppelbindung. Addiert das Kupfernukleophil dagegen an das Konformer, welches dem Reaktionspfad B in **Abbildung 46** zugrunde liegt, *anti* zur Abgangsgruppe, so gelangen wir zu dem *cis*-Nebenprodukt. Leider scheint diese 1,3-Allylspannung⁸⁴ zwischen dem beschriebenen Wasserstoffatom und dem Substituenten des stereogenen Zentrums nicht so groß zu sein, dass das rechte Konformer gar nicht auftritt. Somit fielen die Produkte ungefähr als 90 : 10-Mischung

⁸⁴ R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1841.

der beiden Isomere an. Da die allylische Spannung in der *cis*-Verbindung wie sie in der unteren Reaktion in **Abbildung 45** (Umwandlung von *cis*-**A** in **D**) zum Einsatz kommt, größer ist (eine Methylgruppe interagiert mit dem Substituenten am chiralen Kohlenstoffatom), tritt hier nicht mehr das unerwünschte Nebenprodukt auf. Nun sollte man allerdings erwarten, dass das Hauptprodukt der oberen Reaktion den gleichen Enantiomerenüberschuss aufweist, wie das Produkt der unteren Reaktion in **Abbildung 45**. Leider ließen sich die beiden Enantiomere unter den gegebenen Messbedingungen nicht trennen. Um den Enantiomerenüberschuss bestimmen zu können, wurden die Olefine über eine Ozonolyse mit anschließender reduktiver Aufarbeitung unter Verwendung von Triphenylphosphin zum Aldehyd derivatisiert. Anschließend konnten sie per chiralem Gaschromatogramm getrennt und der Enantiomerenüberschuss bestimmt werden. Da das *cis/trans*-Isomerengemisch des Produkts der oberen Reaktion aus **Abbildung 45** präparativ allerdings nicht getrennt werden konnten, konnte nur der Enantiomerenüberschuss des Gemisches durch die Derivatisierung bestimmt werden. Bei diesem Verfahren entstehen allerdings beide Enantiomere des Aldehyds (wenn man die Stereochemie am chiralen Kohlenstoffatom im Haupt- und Nebenprodukt betrachtet), was einer partiellen Racemisierung gleichkommt und somit den Enantiomerenüberschuss verringert. Bei den im Folgenden beschriebenen Untersuchungen stand die Frage im Vordergrund, ob mit Hilfe der allylischen Substitution unter Verwendung von *Knochel*-Cupraten ein selektiver beziehungsweise enantiomerenreiner Aufbau quaternärer Kohlenstoffatome durchgeführt werden kann. Dazu war es erforderlich, allylische Systeme mit 1,1,2-trisubstituierten Doppelbindungen aufzubauen, die einen möglichst hohen Enantiomerenüberschuss besitzen.

4.3 Substratsynthese

Als einfaches Studienobjekt sollte Ester **5.1** (> 99 % *ee*) dienen, dessen Herstellung in **Abbildung 47** wiedergegeben ist. Die Herstellung erfolgte durch eine *Sonogashira*-Kupplung zwischen Iodbenzol und (*S*)-1-Butinol (> 99 % *ee*), die zum Alkohol **5.1a** in 99 % Ausbeute führte. Die Enantiomere des Produkts ließen sich allerdings nicht trennen, daher wurde keine *ee*-Bestimmung durchgeführt. Die Dreifachbindung des Alkins **5.1a** konnte anschließend unter Verwendung von $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1 mol%) mit Tributylzinnhydrid hydrostannyliert werden. Die Zinn-Verbindung **5.1b** konnte in 88 % Ausbeute isoliert werden.

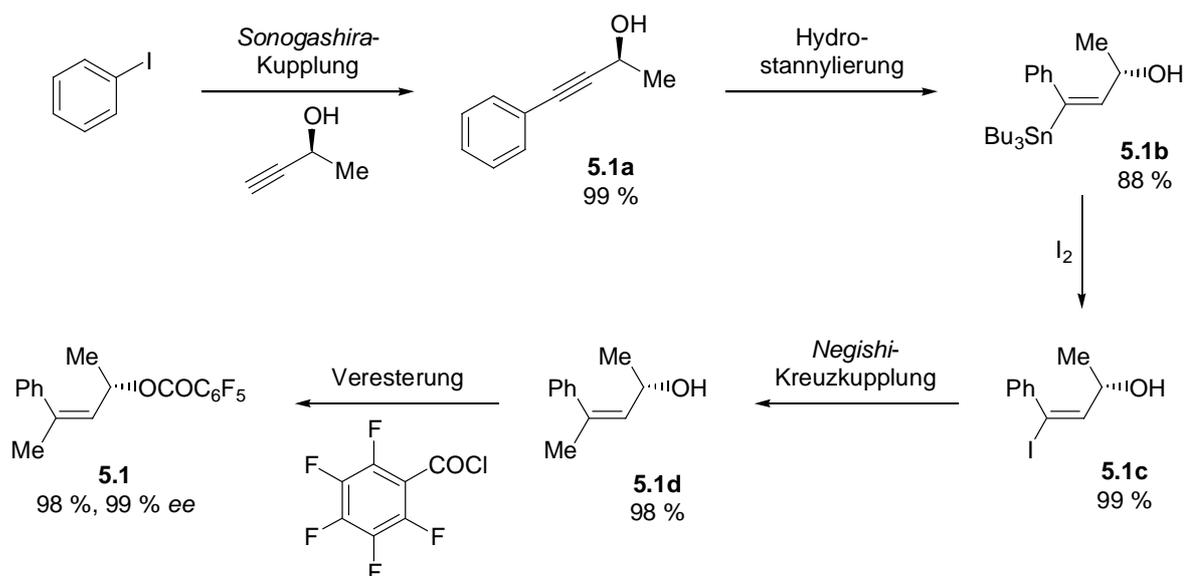


Abbildung 47. Herstellung von Substrat **5.1** (> 99 % ee).

Behandlung der Zinnverbindung **5.1b** mit Iod unter Lichtausschluss in Dichlormethan führte zum Iodid **5.1c** in sehr guter Ausbeute (99 %). Das Vinyljodid **5.1c** wurde durch eine *Negishi*-Kreuzkupplung mit Methylzinkchlorid unter Verwendung von 2.5 mol% Pd(dba)₂ und 5.0 mol% tfp zum Alkohol **5.1d** in 98 % Ausbeute umgewandelt. Alkohol **5.1d** konnte anschließend mit Pentafluorbenzoylchlorid in Gegenwart von DMAP und Pyridin in 98 % zum Substrat **5.1** verestert werden. Die Enantiomere dieser Verbindung konnten mittels chiraler HPLC getrennt werden und somit ein Enantiomerenüberschuss von 99 % ee bestimmt werden. Für die Trennung wurde eine OD-H Säule verwendet und es wurde eine Eluiergeschwindigkeit von 0.5 ml/min eingestellt, als Eluent diente *n*-Heptan : *i*-Propanol = 99 : 1.

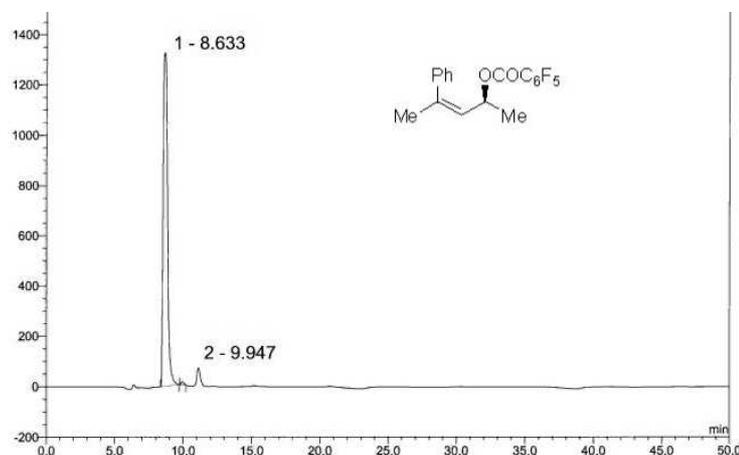
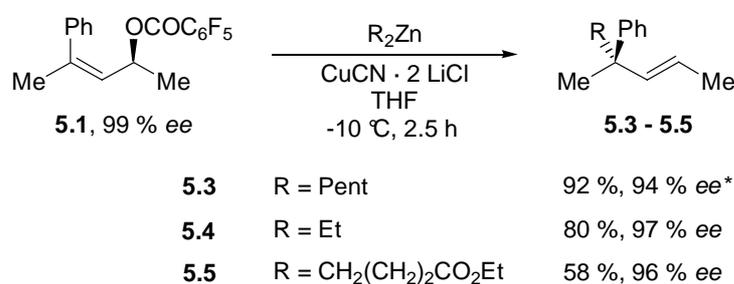


Abbildung 48. Trennung der Enantiomere von Substrat **5.1** (> 99 % ee) mittels HPLC.

Das Hauptenantiomer wurde nach 8.6 min, das Nebenenantiomer nach 9.9 min detektiert (**Abbildung 48**). Eine analoge Verbindung, bei der die Phenylgruppe an der Doppelbindung in **5.1** gegen einen 2-Thiophen-Substituenten ausgetauscht ist, konnte leider nur bis zur Stufe *rac*-**5.2c** hergestellt werden. Die *Negishi*-Kreuzkupplung, die zu *rac*-**5.2d** geführt hätte, verlief unter Bildung zahlreicher Nebenprodukte, die nicht aufgereinigt werden konnten.

4.4 Untersuchungen zur S_N2'-Substitution an Verbindung 5.1



* Vor der *ee*-Bestimmung derivatisiert.

Abbildung 49. Allylische Substitution an Substrat **5.1** (> 99 % *ee*).

Verbindung **5.1** konnte unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie in **Abbildung 45** dargestellt mit verschiedenen Bisalkylzinkreagenzien in guten bis sehr guten Ausbeuten umgesetzt werden. **Abbildung 49** zeigt die Substitution unter Verwendung von Diethylzink, Di-pentylzink und Di-(buttersäureethylester-4-yl)-zink. Ester **5.1** wurde bei den Reaktionen in 99 % *ee* eingesetzt. Produkt **5.3** wurde in 92 % Ausbeute isoliert. Leider konnten die Enantiomere des entsprechenden racemischen Olefins weder per chiraler Gaschromatographie noch durch chirale Hochdruckflüssigkeitschromatographie getrennt werden.

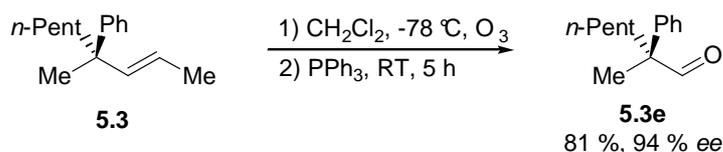


Abbildung 50. Derivatisierung von **5.3** zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses.

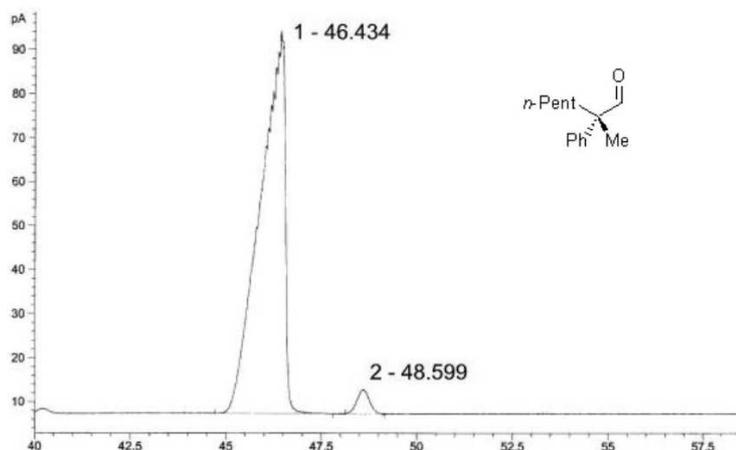


Abbildung 51. Trennung der Enantiomere von Aldehyd **5.3e** (94 % *ee*) mittels GC.

Daher wurde das Olefin **5.3** durch eine Ozonolyse mit anschließender reduktiver Aufarbeitung unter Verwendung von Triphenylphosphin derivatisiert (**Abbildung 50**). Durch dieses Verfahren ist der Aldehyd **5.3e** zugänglich, dessen Enantiomere per Gaschromatograph trennbar sind. Die Trennung der beiden Enantiomeren des Aldehyds **5.3e** erfolgte auf einer TFA gamma-Cyclodextrin Säule bei einer Temperatur von 100 °C (isothermes Temperaturprogramm). Das Hauptenantiomer konnte nach 46.4 min, das Nebenantiomer nach 48.6 min detektiert werden. Somit wurde der Enantiomerenüberschuß der Verbindung **5.3e**, und damit indirekt auch der Verbindung **5.3**, zu 94 % *ee* bestimmt (**Abbildung 51**). Weiterhin konnte das Substrat **5.1** (> 99 % *ee*) in 80 % Ausbeute zum Olefin **5.4** (97 % *ee*) umgesetzt werden oder in 58 % Ausbeute zum Ester **5.5** (96 % *ee*) (**Abbildung 49**). Die Enantiomerenreinheit des Olefins **5.4** konnte direkt mittels chiraler GC bestimmt werden.

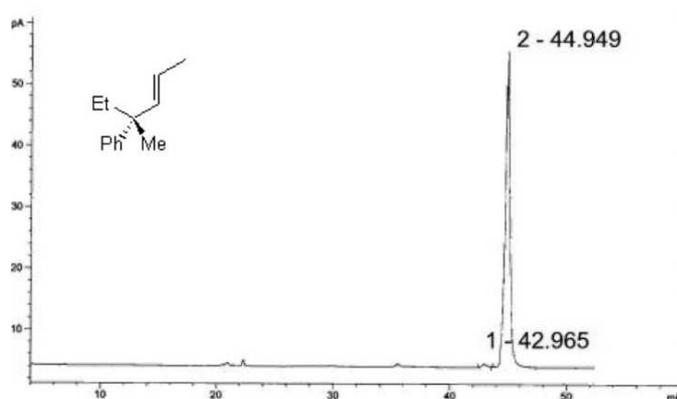


Abbildung 52. Trennung der Enantiomere von Olefin **5.4** (97 % *ee*) mittels GC.

Abbildung 52 zeigt die Trennung der beiden Enantiomere auf einer TFA gamma-Cyclodextrin Säule bei einer Temperatur von 60 °C (isothermes Temperaturprogramm). Auch von Ester **5.5** (96 % *ee*) konnte der Enantiomerenüberschuss direkt ermittelt werden. **Abbildung 53** zeigt die Trennung der beiden Enantiomere auf einer OD-H Säule. Bei einer Eluentzusammensetzung von *n*-Heptan : *i*-Propanol = 97 : 3 und einer Eluiergeschwindigkeit von 0.5 ml/min konnte das Hauptenantiomer nach 9.7 min, das Nebenenantiomer nach 6.6 min detektiert werden.

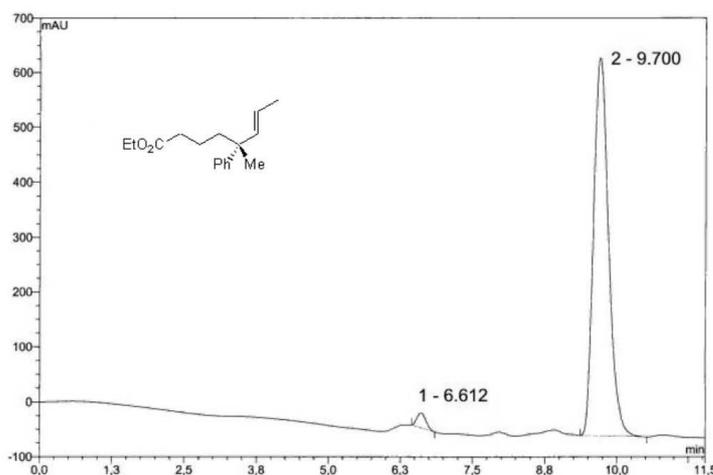


Abbildung 53. Trennung der Enantiomere von **5.5** (96 % *ee*) mittels HPLC.

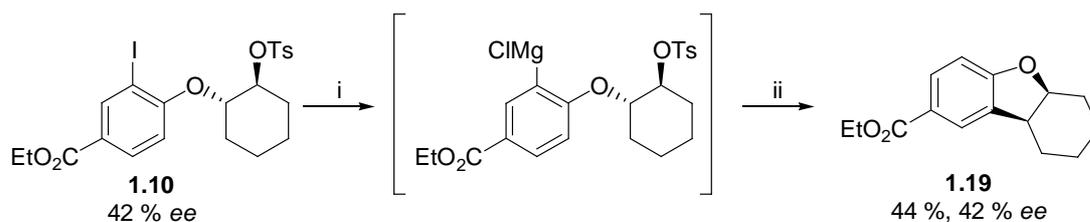
Zusammenfassung & Ausblick

1 Zusammenfassung & Ausblick

Ziel der vorliegenden Arbeit war zum einen die Untersuchung inter- und intramolekulare Reaktionen zur Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoffbindungen, zum anderen die Herstellung hochfunktionalisierter Organometallreagenzien der Elemente Magnesium und Zink mit empfindlichen elektrophilen funktionellen Gruppen.

1.1 Intramolekulare Kreuzkupplung unter Verwendung von *Grignard*-Reagenzien

Aromatische *Grignard*-Reagenzien, die eine alkyl-gebundene Tosylatgruppe oder Halogenfunktionalität enthalten, konnten durch eine Austauschreaktion am entsprechenden Iodaromaten mit *i*-PrMgCl hergestellt werden. Durch Zugabe katalytischer Mengen CuCN · 2 LiCl wurde eine Cyclisierungsreaktion initiiert, bei der die Tosylat- beziehungsweise Halogen-Gruppe als Abgangsgruppe diente. Auf diese Weise konnten fünf- und sechsgliedrige Heterocyclen hergestellt werden. Die Reaktion konnte auch auf solche Substrate erfolgreich angewendet werden, deren Tosylatgruppe an einem sekundären Kohlenstoffatom gebunden ist (**Abbildung 54**). Durch Verwendung enantiomerenangereicherter Substrate mit der Abgangsgruppe an einem stereogenen Zentrum konnte gezeigt werden, dass die Cyclisierung stereospezifisch verläuft. So konnte das hochfunktionalisierte und enantiomerenangereicherte Substrat **1.10** (42 % *ee*) nach einer Iod-Magnesiumaustauschreaktion unter Verwendung von *i*-PrMgCl und anschließender Behandlung mit 25 mol% CuCN · 2 LiCl zu der tricyclischen Verbindung **1.19** (42 % *ee*) in 44 % Ausbeute umgewandelt werden.



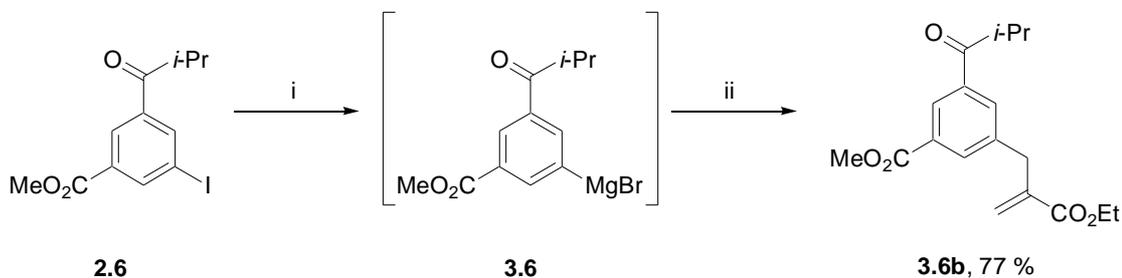
i) 1.0 Äq. *i*-PrMgCl, 30 min, -25 °C; ii) 25 mol% CuCN · 2 LiCl, 45 °C, 8 h.

Abbildung 54. Beispiel einer stereospezifischen intramolekularen Csp²-Csp³ Kreuzkupplung.

Die intermediär gebildeten *Grignard*-Reagenzien zeigten eine erstaunlich hohe Temperaturstabilität. So wurde der Ringschluss in einigen Fällen bei Temperaturen von 45 °C durchgeführt.

1.2 Ketosubstituierte *Grignard*-Reagenzien

Es konnte gezeigt werden, dass ketosubstituierte Aryl- und Heteroaryl-*Grignard*-Reagenzien durch einen Iod-Magnesium-Austausch herstellbar sind. Dabei wurde entdeckt, dass das herkömmlich verwendete Austauschreagenz *i*-PrMgCl zur Zersetzung des ketofunktionalisierten Iodaromaten führte. Nukleophile Angriff des *Grignard*-Reagenzes und auch die Reduktion der Carbonylgruppe durch β -H-Übertragung stellen hierbei Nebenreaktionen dar. Es konnte gezeigt werden, dass ein sauberer Austausch unter Verwendung von 2.25 Äq. *neo*-Pentylmagnesiumbromid (NpMgBr) durchführbar ist. Allerdings werden lange Reaktionszeiten von bis zu 3 d benötigt. Durch Zugabe von N-Methylpyrrolidinon (NMP) wurde die Reaktionszeit auf 30 min gesenkt. Der Austausch konnte nun unter Verwendung stöchiometrischer Mengen NpMgBr durchgeführt werden. Zahlreiche Austauschreaktionen wurden mit diesem neuen Austauschreagenz durchgeführt. Sogar Substrate, die in α -Stellung zur Carbonylfunktion acide Protonen tragen, wurden metalliert und anschließend mit Elektrophilen abgefangen. **Abbildung 55** veranschaulicht, wie mit dieser besonders milden Methode hochfunktionalisierte Iodaromaten, wie Iodid **2.6** erfolgreich funktionalisiert werden können.

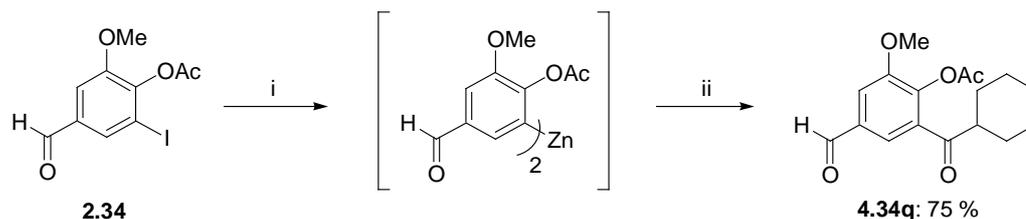


i) -25 °C, NMP, THF, 1.1 Äq. NpMgBr, 30 min.

ii) 1.2 Äq. 2-(Brommethyl)-acrylsäureethylester, 10 mol% CuCN · 2 LiCl, -25 °C -> RT, 2 h.

Abbildung 55. Beispiel einer I-Mg-Austauschreaktion unter Verwendung von NpMgBr.

1.3 Neuartige Iod-Zink-Austauschreaktion an aromatischen Iodverbindungen



- i) 10 mol% Li(acac), NMP, DEE, 0 °C, 0.55 Äq. *i*-Pr₂Zn.
 ii) 2.5 mol% Pd(dba)₂, 5.0 mol% tfp, 1.5 Äq. *c*-HxCOCl, RT.

Abbildung 56. I-Zn-Austauschreaktion an einem aldehydfunktionalisierten Substrat.

Eine noch mildere Methode zur Herstellung funktionalisierter Metallorganyle wurde durch einen bislang unbekanntem Iod-Zink-Austausch ermöglicht. Ein solcher Austausch kann durch Reaktion eines funktionalisierten Aryliodids mit Di-(*iso*-Propyl)-zink in NMP durchgeführt werden. Bei der Reaktion entstehen gemischte Arylalkylzinkverbindungen. Durch Zugabe von Lithiumacetylacetonat wird auch die zweite *iso*-Propylgruppe des Austauschreagenzes übertragen, womit eine Methode zur Herstellung funktionalisierter Bisarylzinkverbindungen besteht. Diese Reagenzien zeigen eine ähnliche Reaktivität in *Negishi*-Kreuzkupplungen oder Kupfer-vermittelten Kupplungen mit Säurechloriden wie Arylzinkverbindungen, die durch Transmetallierung der entsprechenden Lithium- oder Magnesiumreagenzien gewonnen werden (**Abbildung 56**). Der Vorteil besteht allerdings in der Verwendung eines milderen Austauschreagenzes, mit dessen Hilfe sogar aldehyd- und isothiocyanatfunktionalisierte Zinkreagenzien herstellbar sind (**Abbildung 56**). Mit Hilfe der neuen Methode konnte eine sehr interessante 1-Topf-Reaktion durchgeführt werden (**Abbildung 57**). Der neue Austausch kann auch unter Verwendung von Di-(*sec*-butyl)-zink erreicht werden. Dieses Reagenz kann leicht durch Reaktion von ZnCl₂ mit 2.0 Äq. *s*-BuLi generiert werden, wodurch die Verwendung von selbstentzündlichem Di-(*iso*-propyl)-zink vermieden wird.

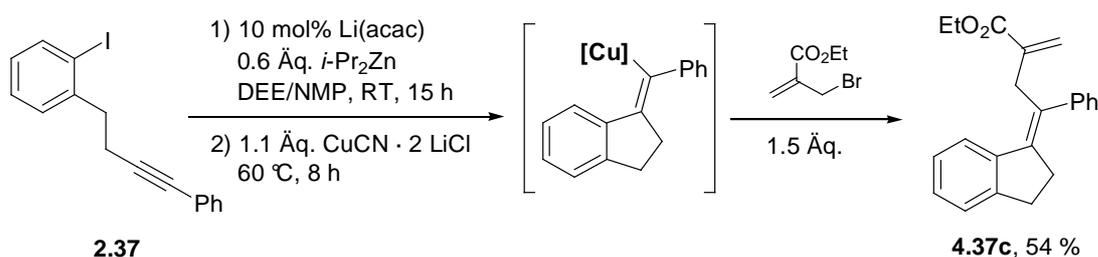


Abbildung 57. Eine „1-Topf-2-Stufen-Reaktionen“.

1.4 Quarternäre Stereozentren generiert durch eine stereospezifische S_N2'-Substitution

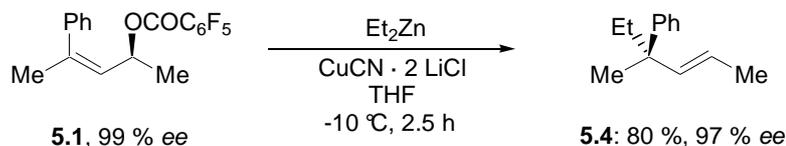


Abbildung 58. Allylische Substitution an Substrat **5.1** (> 99 % ee).

Im letzten Kapitel der vorliegenden Arbeit wurden Untersuchungen zur S_N2'-Substitution an offenkettigen allylischen Systemen weitergeführt. Für die Reaktion werden Pentafluorbenzoesäureester von Allylalkoholen als leicht zugängliche Substrate eingesetzt. Es konnte gezeigt werden, dass mit dieser Methode quarternäre Kohlenstoffatome aufgebaut werden können, sofern allylische Substrate mit einer 1,1,2-trisubstituierten Doppelbindung verwendet werden. Befindet sich die allylische Abgangsgruppe an einem stereogenen Zentren, so wird bei der Substitution die Chiralität nahezu vollständig auf das S_N2'-Substitutionsprodukt übertragen (**Abbildung 58**). Die nach der allylischen Substitution erhaltenen Olefine konnten durch Ozonolyse mit anschließender reduktiver Aufarbeitung in Aldehyde umgewandelt werden. Diese weisen in α-Stellung zur Carbonylgruppe ein stereogenes Zentrum auf und stellen somit interessante Intermediate dar (**Abbildung 59**).

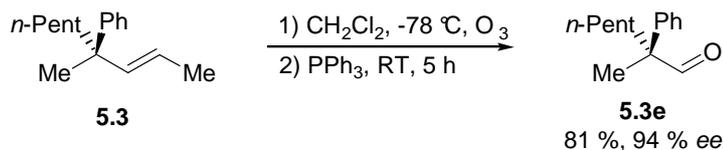


Abbildung 59. Umwandlung der hergestellten Olefine in Aldehyde durch Ozonolyse.

Experimenteller Teil

1 Vorbemerkungen

1.1 Analytik

Elementaranalyse

Verbrennungsanalysen wurden mittels eines *CHN-Rapid* Elementaranalysators der Fa. Heraeus von einer Service Abteilung der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt.

Gaschromatographie

Für analytische Zwecke standen Gaschromatographen des Typs *6850 Series GC System* der Fa. Agilent zur Verfügung. Bei den verwendeten Säulen handelte es sich um Säulen des Typs *Varian CP8742 WCOT Fused Silica* (30.0 m x 320 µm x 0.25 µm; Säulenvordruck: 25 PSI; Stickstofffluss: 1.3 mL/min). Chirale Verbindungen wurden entweder auf einem Hewlett Packard *6890 Series* oder *6850 Series GC System* mittels einer der folgenden Säulen getrennt:

A:	ASTEC	<i>G0112-10</i>	TFA gamma-cyclodextrin (30.0 m x 250 µm x 0.00 µm)
B:	CHROMPAC	<i>7495</i>	CP-Chirasil-L-val (25.0 m x 250 µm x 0.12 µm)
C:	ASTEC	<i>CD-71023</i>	Chiraldex B-PH (30.0 m x 250 µm x 0.00 µm)

Der Säulenvordruck betrug 12 PSI, der Stickstofffluss 2.4 mL/min.

Zur Detektion der getrennten Verbindungen wurden jeweils Flammenionisationsdetektoren (FID) eingesetzt.

Hochdruckflüssigkeitschromatographie

Zur Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) standen Geräte der Fa. Dionex mit automatischem Probengeber und UV-Vis Diodenarraydetektor zur Verfügung. Es wurden ausschließlich Säulen des Herstellers Diacal vom Typ *Chiracel OD* oder *OD-H* benutzt. Als Laufmittel dienten isokratische Gemische von *iso*-Propanol und *n*-Heptan.

Infrarotspektroskopie

IR-Spektren wurden an einem Perkin-Elmer *FT-IR Spectrum 1000* Spektrometer aufgenommen. Flüssige Proben wurden als Film zwischen zwei Natriumchloridplatten, feste oder ölige Proben als Kaliumbromid-Pressling bereitet und vermessen. Die Absorption wurde in Wellenzahlen (cm⁻¹) angegeben. Der Aufnahmebereich erstreckte sich von 400 bis 4000 cm⁻¹.

Kernresonanzspektroskopie

Die gemessenen Spektren wurden mit den Geräten Varian *Mercury 200*, Bruker *ARX 300*, Varian *VXR 400S*, Varian *Inova* oder Bruker *ARX 600* aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind als δ -Werte in ppm, bezogen auf Tetramethylsilan gegen den Restprotonengehalt des verwendeten deuterierten Lösungsmittels bzw. dessen Kohlenstoffatome, angegeben. Die Kalibrierung der Lösungsmittelsignale wurde nach *Gottlieb et. al.* durchgeführt.⁸⁵ OH- und NH-Protonen sind nur dann erwähnt, wenn diese klar identifizierbar waren.

Massenspektroskopie

Die Messungen wurden an einem Finnigan *MAT95Q* Sektorfeld-Quadropol Hybridgerät oder einem Finnigan *MAT90* Sektorfeldgerät durchgeführt. Für Elektronenstoßionisation (EI) und Chemische Ionisation (CI) betrug die Quelltemperatur 200 oder 300 °C und die Elektronenenergie 70 eV. Direktinsertionsproben wurden in einem Aluminiumtiegel von 20 bis 400 °C mit einer Rate von 60 °C/min geheizt. Für die Kopplung von Gaschromatographie mit massenspektrometrischer Detektion wurde eine GC/MS Kombination der Fa. Hewlett Packard vom Typ *HP 6890/MSD 5973* eingesetzt (Säule: 30 m x 250 μm x 0.25 μm , Säulendruck: 7 psi, Heliumfluß: 1.0 mL/min). Für computergestützte Spektrenvergleiche wurden NIST und Wiley Massenspektrenbibliotheken herangezogen.

Schmelzpunkte

Schmelzpunkte wurden auf einem Gerät der Fa. Büchi (*B-540*) gemessen. Die angegebenen Werte sind nicht korrigiert. Wenn vor dem Schmelzen Zersetzung eintrat, ist die Zersetzungstemperatur (gekennzeichnet durch ZT) angegeben.

1.2 Arbeitsmethoden

Reaktionsdurchführung

Für Arbeiten mit luft- und wasserempfindlichen Substanzen wurde die Schlenk-Technik verwendet. Dabei wurden die Reaktionen in Glasapparaturen durchgeführt, die zuvor im ÖPV mit der Bunsenbrennerflamme ausgeheizt und anschließend mit Argon befüllt worden waren. Die zum Transfer von Lösungen und Reagenzien verwendeten Kanülen und Spritzen wurden vor Gebrauch mit Argon gespült.

Gehaltbestimmung metallorganischer Reagenzien

Der Gehalt von Lösungen Lithium- und Magnesium-organischer Verbindungen wurde nach der Methode von *L. Paquette* durch Titration bestimmt.⁸⁶

⁸⁵ H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (21), 7512.

⁸⁶ H.-S. Lin, L. Paquette, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2503.

1.3 Vorbereitung von Reagenzien und Lösungsmitteln

Handelsübliche Chemikalien mit einer Reinheit > 97 % wurden ohne weitere Reinigung für die Reaktionen verwendet. Lösungen wurden wie folgt bereitet beziehungsweise bezogen:

CuCN · 2 LiCl	Ein Gemisch von CuCN (0.90 g; 10 mmol) und LiCl (0.85 g; 20 mmol) wurde unter Rühren im ÖPV für 3 h auf 120 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurden 10 ml des gewünschten, trockenen Lösungsmittels zugesetzt (THF oder NMP).
<i>n</i> -Butyllithium	Wurde als 1.6 M Lösung in <i>n</i> -Hexan der Fa. Chemetall eingesetzt.
<i>sec</i> -Butyllithium	Wurde als 1.4 M Lösung in Cyclohexan der Fa. Chemetall eingesetzt.
Methylmagnesiumbromid	Wurde als 3.0 M Lösung in DEE der Aldrich eingesetzt.
ZnCl ₂	ZnCl ₂ wurde 3 h bei 120 °C im ÖPV getrocknet und anschließend im gewünschten Lösungsmittel gelöst (THF oder DEE).

Lösungsmittel, die für Umsetzungen luft- und hydrolyseempfindlicher Substanzen verwendet wurden, wurden vor Gebrauch getrocknet. **Tabelle 12** gibt Auskunft über die verwendeten Trockenmittel und -bedingungen:

Tabelle 12. Trocknung von Lösungsmitteln

Lösungsmittel	Vortrocknung	Trocknung	
		Trockenmittel	Trockenbedingungen
<i>Aceton</i>	Molekularsieb 3 Å ^a	CaCl ₂ ^b	Destillation
<i>Dichlormethan</i>	CaH ₂ ^b	CaH ₂ ^c	Destillation ^d
<i>Diethylether</i>	CaCl ₂ ^b	Na	Destillation ^d
<i>Dimethylformamid</i>	-	CaH ₂	Destillation ^{d,e}
<i>Ethanol</i>	-	Mg	Destillation ^d
<i>n</i> -Hexan	-	CaH ₂	Destillation
<i>Methanol</i>	siehe Ethanol		
<i>n</i> -Pentan	siehe Hexan		
<i>Pyridin</i>	KOH ^a	CaH ₂	Destillation ^d

<i>Tetrahydrofuran</i>	-	K/Benzophenon	Destillation ^d
<i>Toluol</i>	CaCl ₂ ^b	Na	Destillation ^d
<i>Triethylamin</i>	-	CaH ₂	Destillation ^d
<i>N-Methylpyrrolidinon</i>	-	CaH ₂	Destillation ^{d, e}

^a Wurde über dem Trockenmittel gelagert; ^b wurde über Nacht mit dem Trockenmittel gerührt; ^c es wurde zuvor frisches Trockenmittel zugesetzt; ^d wurde vor der Destillation 5 h bei der Siedetemperatur erhitzt; ^e wurde im MPV destilliert.

1.4 Reinigungsverfahren

Chromatographie

Säulenchromatographische Trennungen wurden mit Kieselgel der Fa. MERCK (Kieselgel 60, Korngröße 0.040 – 0.063 mm, 230 – 400 mesh ASTM für die Flash-Säulenchromatographie) durchgeführt. Die für die jeweiligen Trennprobleme nötigen Kieselgelmengen und Säulenparameter wurden entsprechend den von *W. C. Still* beschriebenen Bedingungen gewählt.⁸⁷ Für die Dünnschichtchromatographie wurden Fertigplatten (Kieselgel 60 F-254) der Fa. MERCK verwendet. Die Entwicklung erfolgte mit Molybdophosphorsäure/Cersulfat (2.5 g Molybdophosphorsäure, 2.0 g Ce(SO₄)₂ und 6 mL konz. Schwefelsäure in 100 mL Wasser) oder mit Kaliumpermanganat (2.5 g KMnO₄, 16.0 g K₂CO₃ und 0.3 g KOH in 250 mL Wasser) und jeweils anschließender Erwärmung mit dem Heißluftfön oder mittels Bestrahlung mit UV-Licht ($\lambda = 254$ nm).

1.5 Vakuum

Für die Arbeiten wurden verschiedene Vakuumbereiche verwendet:

<i>Membranpumpenvakuum</i> (MPV):	$20 (\pm 5) \cdot 10^{\pm 0}$ mbar
<i>Ölpumpenvakuum</i> (ÖPV):	$2 (\pm 1) \cdot 10^{-2}$ mbar
<i>Diffusionspumpenvakuum</i> (DPV):	$5 (\pm 4) \cdot 10^{-5}$ mbar

⁸⁷ W. C. Still, M. Khan, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

2.1 Methoden zur Herstellung metallorganischer Reagenzien

AAV 1: Herstellung von Aryl-/Heteroaryllithiumreagenzien durch Halogen-Lithium-Austausch

Das entsprechende Aryl-/Heteroarylbromid oder -iodid (1.0 Äq.) wurde in THF gelöst, und bei $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Kühlbad mit DEE/flüssiger Stickstoff) langsam mit *n*-BuLi (1.1 Äq.) versetzt. Nach 30 min Reaktionszeit bei $-95\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde die Austauschrate per DC oder GC überprüft. Nach beendeter Reaktion wurde das Reagenz direkt für eine weitere Umsetzung verwendet.

AAV 2: Herstellung von Aryl-/Heteroarylmagnesiumreagenzien durch Iod-Magnesium-Austausch

Das entsprechende Aryl-/Heteroaryliodid (1.0 Äq.) wurde in THF gelöst und bei der erforderlichen Temperatur (in der Regel $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ \rightarrow $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) langsam, mit dem für den jeweiligen Austausch erforderlichen *Grignard*-Reagenz (*i*-PrMgCl oder NpMgBr) (1.1 Äq.) versetzt. Nachdem 30 min bei der Zutropftemperatur gerührt worden war, wurde die Austauschrate per DC oder GC überprüft. Nach beendeter Reaktion wurde das Reagenz direkt für eine weitere Umsetzung verwendet.

AAV 3: Herstellung von gemischten Arylethylzinkreagenzien durch Iod-Zink-Austausch

ZnCl₂ (1.2 Äq.) wurde bei $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ 3 h lang im ÖPV getrocknet und anschließend in NMP (2.0 ml/1.0 mmol ZnCl₂) gelöst. Bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde diese ZnCl₂-Lösung langsam unter kräftigem Rühren mit EtMgBr (2.3 Äq.) versetzt, so dass sich eine weiß-graue Suspension bildete. Diese Suspension wurde auf RT erwärmt und anschließend sofort mit dem jeweiligen, funktionalisierten Iodaromaten zur Reaktion gebracht, indem dieser zur Suspension gegeben wurde. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min gerührt und die Austauschrate anschließend per DC oder GC überprüft.

AAV 4: Herstellung von Bisarylzinkreagenzien durch Iod-Zink-Austausch

Variante A

Ein funktionalisierter Iodaromat (1.0 Äq.) wurde zusammen mit Li(acac) (0.1 Äq.) in ein trockenes Schlenk-Rohr gefüllt und im ÖPV entgast. Anschließend wurde das Reaktionsgefäß mit Argon befüllt und der Kolbeninhalt in NMP (1.0 ml/1.0 g Iodaromat) gelöst. Zu dieser Lösung wurde bei RT Et₂Zn (0.6 Äq.) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 15 h gerührt und die Austauschrate anschließend per DC oder GC überprüft.

Variante B

Ein funktionalisierter Iodaromat (1.0 Äq.) wurde zusammen mit Li(acac) (0.1 Äq.) in ein trockenes Schlenk-Rohr gefüllt und im ÖPV entgast. Anschließend wurde das Reaktionsgefäß mit Argon befüllt und der Kolbeninhalt in NMP (1.0 ml/1.0 g Iodaromat) gelöst. Zu dieser Lösung wurde bei 0 °C oder RT *i*-Pr₂Zn (0.6 Äq.) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 2 – 15 h bei der Zutropftemperatur gerührt und die Austauschrate anschließend per DC oder GC überprüft.

Variante C

Ein funktionalisierter Iodaromat (1.0 Äq.) wurde zusammen mit Li(acac) (0.1 Äq.) in ein trockenes Schlenk-Rohr gefüllt und im ÖPV entgast. Anschließend wurde das Reaktionsgefäß mit Argon befüllt und der Kolbeninhalt in NMP (1.0 ml/1.0 g Iodaromat) gelöst. Zu dieser Lösung wurde bei RT *s*-Bu₂Zn (0.6 Äq.) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 15 h gerührt und die Austauschrate anschließend per DC oder GC überprüft.

AAV 5: Herstellung von Aryl-/Heteroarylzinkreagenzien durch Ummetallierung

Das entsprechende Aryl-/Heteroarylbromid oder -iodid (1.0 Äq.) wurde nach AAV 1 oder AAV 2 metalliert. Zu dem so erhaltenen Aryl-/Heteroarylmallreagenz wurde bei der Herstellungstemperatur langsam eine Lösung von ZnCl₂ in DEE oder THF (1.2 Äq.) getropft. Es wurde 30 min gerührt und dann langsam auf RT erwärmt.

AAV 6: Herstellung von Aryl-/Heteroarylcyanocupraten (Knochel-Cuprate) durch Ummetallierung

Variante A

Ein nach AAV 3/4 vorbereitetes Zinkreagenz (1.0 Äq.) wurde bei -20 °C langsam und tropfenweise mit einer CuCN · 2 LiCl-Lösung (Lösung in NMP; 1.1 Äq.) versetzt und 30 min bei -10 °C gerührt. Das *Knochel*-Cuprat wurde sofort für weitere Umsetzungen verwendet.

Variante B

Ein nach AAV 5 vorbereitetes Zinkreagenz⁸⁸ (1.0 Äq.) wurde bei -30 °C langsam und tropfenweise mit einer CuCN · 2 LiCl-Lösung (Lösung in THF; 1.1 Äq.) versetzt und 30 min bei -25 °C gerührt. Das *Knochel*-Cuprat wurde sofort für weitere Umsetzungen verwendet.

⁸⁸ Alternativ können auch direkt Organolithium oder -magnesium Reagenzien verwendet werden, wobei allerdings eine Temperatur gewählt werden muß, bei der sich das jeweilige Reagenz nicht zersetzt. Aufgrund der schlechten Löslichkeit von CuCN bei sehr tiefen Temperaturen, ist es oft zweckmäßig, das entsprechende Lithium- oder Magnesiumreagenz zuvor nach AAV 4 in ein Zinkreagenz zu überführen.

2.2 Umsetzungen metallorganischer Reagenzien

AAV 7: Kupplung von Knochel-Cupraten mit Säurechloriden

Variante A

Zu einem nach AAV 5 (Variante A) hergestellten *Knochel*-Cuprat (1.0 Äq.) wurde bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam das entsprechende Säurechlorid (1.2 Äq.) getropft (feste Säurechloride wurden zuvor in NMP gelöst). Anschließend wurde entweder über Nacht bei RT oder für 5 h bei $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt (Temperatur und Reaktionszeit siehe jeweiliges Experiment). Die Umsetzung wurde per DC oder GC verfolgt, und anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit DEE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl -Lösung, dann über MgSO_4 getrocknet und anschließend eingeeengt.

Variante B

Zu einem nach AAV 5 (Variante B) hergestellten *Knochel*-Cuprat (1.0 Äq.) wurde bei $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam und tropfenweise das entsprechende Säurechlorid (1.2 Äq.) getropft (feste Säurechloride wurden zuvor in THF gelöst). Anschließend wurde die Temperatur langsam auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhöht und dann über Nacht gerührt. Die Umsetzung wurde per DC oder GC verfolgt und anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit DEE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl -Lösung, dann über MgSO_4 getrocknet und anschließend eingeeengt.

AAV 8: Kupfer-vermittelte Allylierung von Organozink- oder -magnesiumverbindungen

Variante A (Allylierung von Zinkreagenzien)

Ein nach AAV 3/4 bereitetes Zinkorganyl (1.0 Äq.) wurde bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam und tropfenweise mit dem entsprechenden Allylbromid-Derivat (1.5 Äq.) versetzt. Anschließend wurde langsam $\text{CuCN} \cdot 2\text{ LiCl}$ -Lösung (Lösung im gleichen Lösungsmittel wie die Organometallverbindung; 0.1 – 1.1 Äq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend 5 – 12 h bei RT gerührt und die Umsetzung per DC oder GC verfolgt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen, das jeweilige Reaktionsgemisch mit DEE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen anschließend zunächst mit gesättigter NaCl -Lösung und dann über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt.

Variante B (Allylierung von Grignard-Reagenzien)

Ein nach AAV 2 bereitetes Aryl-Grignard-Reagenz (1.0 Äq.) wurde bei $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam und tropfenweise mit dem entsprechenden Allylbromid-Derivat (1.5 Äq.) versetzt. Anschließend wurde langsam $\text{CuCN} \cdot 2\text{ LiCl}$ -Lösung (Lösung in THF; 0.1 – 1.1 Äq.) zugetropft. Das Reaktionsgefäß wurde im Kühlbad belassen und die Mischung wurde ohne weitere Kühlmittelzugabe 10 h gerührt. Die Umsetzung wurde per DC oder GC verfolgt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen, das jeweilige Reaktionsgemisch mit DEE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen anschließend zunächst mit gesättigter NaCl -Lösung, dann über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt.

AAV 9: Michaeladdition von Knochel-Cupraten an α,β -ungesättigte Ketone

Zu einem nach AAV 3, 4 oder 5 hergestellten Knochel-Cuprat (1.0 Äq.) wurde bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam und tropfenweise eine Lösung des α,β -ungesättigten Ketons (1.5 Äq.) in TMSCl (4.5 Äq.) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT erwärmt und 3 h gerührt. Die Umsetzung wurde per DC oder GC verfolgt, anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit DEE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl -Lösung, dann über MgSO_4 getrocknet und anschließend eingengt.

AAV 10: Nickel-katalysierte Csp^2 - Csp^3 Kreuzkupplung von Arylzinkverbindungen mit primären Alkyljodiden

$\text{Ni}(\text{acac})_2$ (0.1 Äq.) wurde in einem trockenen Schlenk-Kolben im ÖPV entgast, und nachdem der Kolben mit Argon befüllt worden war, in THF (1.0 ml/0.1 g $\text{Ni}(\text{acac})_2$) gelöst und mit 4-Fluorstyrol (0.2 Äq.) und dem zu kuppelnden Alkyljodid (1.0 Äq.) versetzt.⁸⁹ Anschließend wurde eine möglichst konzentrierte Lösung des jeweiligen Arylzinkreagenzes (2.0 Äq.), welches nach AAV 3 oder AAV 4 bereitetet worden war, langsam bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und 12 h gerührt. Die Umsetzung wurde per DC oder GC verfolgt und anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit DEE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl -Lösung, dann über MgSO_4 getrocknet und anschließend eingengt.

AAV 11: Palladium-katalysierte Kreuzkupplung von Arylzinkverbindungen mit Aryljodiden (Negishi-Kupplung)

$\text{Pd}(\text{dba})_2$ (2.5 mol%) und tfp (5.0 mol%) wurden in einen trockenen Schlenk-Kolben eingefüllt und nach dem Entgasen im ÖPV in THF (1.0 ml/0.1 g $\text{Pd}(\text{dba})_2$) gelöst und 10 min gerührt bis sich eine gelbe Lösung gebildet hatte. Zu dem so generierten Palladium-Posphan-Komplex wurde bei RT der zu kuppelnde Iodaromat gegeben. Nachdem abermals 10 min gerührt worden war, wurde bei RT die Lösung eines nach AAV 3 oder AAV 4 hergestellten Arylzinkreagenzes zugetropft. Anschließend wurde bei RT weitere 5 – 12 h gerührt und dann die Umsetzung per DC oder GC überprüft. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen. Das jeweilige Reaktionsgemisch wurde mit DEE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zunächst mit gesättigter NaCl -Lösung und dann über MgSO_4 getrocknet und eingengt.

AAV 12: Palladium-katalysierte Kupplung von Arylzinkverbindungen mit Säurechloriden

$\text{Pd}(\text{dba})_2$ (2.5 mol%) wurde zusammen mit tfp (5.0 mol%) in einen trockenen Schlenk-Kolben gefüllt und im ÖPV entgast. Anschließend wurde in THF (1.0 ml/0.1 g $\text{Pd}(\text{dba})_2$) gelöst und 10 min gerührt, bis sich eine gelbe Lösung gebildet hatte. Der so generierte Palladium-Posphan-Komplex wurde bei RT mit dem zu kuppelnden Säurechlorid versetzt und abermals 10

⁸⁹ Wenn für die Kupplung anschließend ein Arylzinkreagenz verwendet wurde, welches nach AAV 4 hergestellt worden war, wurde an dieser Stelle noch NMP (0.5 ml/0.1 g $\text{Ni}(\text{acac})_2$) zugesetzt.

min gerührt. Anschließend wurde bei RT die Lösung eines nach AAV 3 oder AAV 4 hergestellten Arylzinkreagenzes zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT weitere 5 – 12 h gerührt. Anschließend wurde die Umsetzung per DC oder GC überprüft. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen. Das jeweilige Reaktionsgemisch wurde mit DEE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zunächst mit gesättigter NaCl -Lösung und dann über MgSO_4 getrocknet und eingeengt.

AAV 13: Kupfer-katalysierte intramolekulare Kupplung von Arylmagnesiumverbindungen mit Alkyltosylaten

Die zu cyclisierende Verbindung wurde in THF (1.0 ml/1.0 mmol Edukt) gelöst und bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ mit *i*-PrMgCl versetzt. Nach 30 min Reaktionszeit bei $-25\text{ }^\circ\text{C}$ wurde der Austausch per GC überprüft. Die intramolekulare Kreuzkupplung wurde durch langsames Zutropfen von $\text{CuCN} \cdot 2\text{ LiCl}$ -Lösung (Lösung in THF; 1 – 25 mol%) initiiert.⁹⁰ Die Reaktion war nach 1 – 5 h bei $20\text{ – }45\text{ }^\circ\text{C}$ beendet. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen und das jeweilige Reaktionsgemisch wurde mit DEE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zunächst mit gesättigter NaCl -Lösung und dann über MgSO_4 getrocknet und eingeengt.

AAV 14: Direkte Umsetzung von Aryl-Grignard-Verbindungen mit Elektrophilen

Die für die Reaktion benötigte Grignard-Verbindung wurde nach AAV 2 hergestellt und bei der Herstellungstemperatur mit dem gewünschte Elektrophil (1.5 Äq.) tropfenweise (Flüssigkeiten) oder portionsweise (Feststoffe) versetzt. Das Reaktionsgefäß wurde im Kühlbad belassen. Ohne weitere Kühlmittelzugabe wurde 8 h gerührt und dabei allmählich auf RT erwärmt. Die Umsetzung wurde per DC oder GC verfolgt und anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit DEE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl -Lösung, dann über MgSO_4 getrocknet und anschließend eingeengt.

AAV 15: Kupplung von terminalen Alkinen mit Aryliodiden (Sonogashira-Kupplung)

Diese Reaktion wurde in Analogie zu einer Literaturmethode durchgeführt.^{91a, c}

AAV 16: Palladium-katalysierte Hydrostannylierung von Alkinen

Diese Reaktion wurde in Analogie zu einer Literaturmethode durchgeführt.^{91b, c}

⁹⁰ Bei einigen Reaktionen wurde die Cyclisierung ohne Zugabe von $\text{CuCN} \cdot 2\text{ LiCl}$ durchgeführt. Dies geht aus dem jeweiligen Beispiel hervor.

⁹¹ a) F. Liron, M. Gervais, J.-F. Peyrat, M. Alami, J.-D. Brion, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2789; b) M. Alami, F. Liron, M. Gervais, J.-F. Peyrat, J.-D. Brion, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1648; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1578; c) F. Liron, P. Le Garrec, M. Alami, *Synlett* **1999**, 246.

AAV 17: Allylische Substitution mit Dialkylzinkverbindungen an Allylpentafluorphenylestern

In ein Schlenk-Rohr wurde eine Mischung von CuCN (1.25 Äq.) und LiCl (2.5 Äq.) eingewogen und bei 120 °C 2 h im ÖPV getrocknet. Nach dem Abkühlen wurden die Salze in THF (1.0 ml/1.0 mmol CuCN) gelöst. Zu der frisch bereiteten CuCN · 2 LiCl-Lösung wurde bei -30 °C langsam die gewünschte Dialkylzinkverbindung getropft. Das Gemisch wurde 30 min bei -25 °C gerührt. Anschließend wurde ein nach AAV 24 hergestellter Pentafluorphenylester zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 12 h bei -15 °C gerührt. Die Umsetzung wurde per DC oder GC verfolgt und anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Das jeweilige Reaktionsgemisch wurde mit DEE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung und dann über MgSO₄ getrocknet und eingengt.

2.3 Allgemeine Reaktionen

AAV 18: Veresterung von Phenolen mit Säurechloriden oder -anhydriden

Das entsprechende Phenol (1.0 Äq.) wurde in DCM (1.5 ml/1.0 mmol Phenol) gelöst und bei 0 °C erst mit NEt₃ (3.0 Äq.), dann mit dem jeweiligen Säurechlorid oder -anhydrid (2.0 Äq.) versetzt. Die Mischung wurde für die jeweils angegebene Zeit bei RT gerührt. Die Umsetzung wurde per DC oder GC verfolgt und anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Das jeweilige Reaktionsgemisch wurde mit DEE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung, dann über MgSO₄ getrocknet und eingengt.

AAV 19: Veretherung von Phenolen mit Alkylhalogeniden

Diese Reaktion wurde in Analogie zu einer Literaturmethode durchgeführt.⁹² Abweichend von der Literaturvorschrift wurde die Reaktion aufgrund der Umsetzung weniger reaktionsfreudiger Phenole in 2-Butanon als Lösungsmittel anstelle von Aceton durchgeführt. Das Phenol wurde zusammen mit 2 Äq. K₂CO₃ in 2-Butanon gelöst. Anschließend wurde das entsprechende Alkylhalogenid zugegeben. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf mittels GC oder DC verfolgt. Für 1.0 mmol des Phenols wurden 2.0 ml 2-Butanon als Lösungsmittel verwendet.

AAV 20: Veretherung von Phenolen durch enantioselektive Öffnung von Epoxiden

Diese Reaktion wurde in Analogie zu einer Literaturmethode durchgeführt.⁵⁷

⁹² a) S. K. Collins, G. P. A. Yap, A. G. Fallis, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3189; b) G. P. Romanelli, J. C. Autino, A. A. Vitale, A. B. Pomilio, *J. Chem. Res. (S)* **1993**, 386.

AAV 21: Herstellung von Sulfonamiden aus Anilinen

Diese Reaktion wurde in Analogie zu einer Literaturmethode durchgeführt.⁹³ Das betreffende Anilin wurde in THF (so wenig wie möglich, nur bis der Feststoff gerade gelöst ist) gelöst und dann mit Pyridin versetzt (2.0 ml/1.0 mmol Anilin). Im Anschluss wurde das betreffende Sulfonylchlorid zugegeben. Die Reaktion wurde bis zur vollständigen Umsetzung bei RT gerührt und von mittels DC verfolgt.

AAV 22: Reduktion von Ketonen zu sekundären Alkoholen mit NaBH₄

Das betreffende Keton (1.0 Äq.) wurde in MeOH (1.0 ml/1.0 mmol Keton) gelöst. Das Gemisch wurde auf -50 °C gekühlt und anschließend portionsweise mit NaBH₄ (0.3 Äq.) versetzt. Wenn bei dem jeweiligen Experiment nicht anders vermerkt, wurde anschließend das Kühlbad entfernt und die Mischung 12 h bei RT gerührt. Die Umsetzung wurde per DC oder GC verfolgt und anschließend wurde das Gemisch eingengt und säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 23: Tosylierung sekundärer Alkohole

Der zu veresternde Alkohol (1.0 Äq.) wurde in Pyridin (1.0 ml/1.0 mmol Alkohol) gelöst und bei 0 °C portionsweise mit Toluolsulfonsäureanhydrid (1.2 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 24 h bei RT gerührt. Die Umsetzung wurde per DC oder GC verfolgt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen und das jeweilige Reaktionsgemisch wurde mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung und dann über MgSO₄ getrocknet und eingengt.

AAV 24: Veresterung sekundärer Alkohole mit Pentafluorbenzoylchlorid

Der Alkohol (1.0 Äq.) wurde zusammen mit DMAP (0.1 Äq.) in DCM (10.0 ml/1.0 mmol Alkohol) gelöst und mit Pyridin (2.0 Äq.) versetzt. Bei -60 °C wurde langsam und tropfenweise Pentafluorbenzoylchlorid zugegeben. Anschließend wurde 8 h bei -25 °C gerührt und dann durch Zugabe von Wasser die Reaktion abgebrochen. Das Gemisch wurde mit DEE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden eingengt. Zur Reinigung des Esters wurde der Rückstand in PET aufgenommen und zweimal mit wenig gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde zuerst mit wenig gesättigter NaCl-Lösung, dann über Na₂SO₄ getrocknet und anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt.⁹⁴

AAV 25: N-Alkylierung von N-Aryl-Sulfonamiden

Das N-Aryl-sulfonamid (1.0 Äq.) wurde in DMF (2.0 ml/1.0 mmol Sulfonamid) gelöst und bei -25 °C portionsweise mit NaH (1.1 Äq.) versetzt. Nachdem die erste Gasentwicklung abgeklungen war, wurde 1 h bei RT gerührt, um die Deprotonierung zu vervollständigen. Zu

⁹³ a) F.-T. Luo, R.-T. Wang, *Heterocycles* **1991**, 32, 2365; b) M. Uchiyama, M. Kameda, O. Mishima, N. Yokoyama, M. Koike, Y. Kondo, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4934.

⁹⁴ Eine säulenchromatographische Reinigung der hergestellten, allylischen Pentafluorphenylester war aufgrund deren Labilität gegenüber SiO₂ ausgeschlossen.

dem so bereiteten Amidid wurde das gewünschte Alkylbromid oder -iodid (2.0 Äq.) bei RT getropft. Die Umsetzung wurde per DC oder GC verfolgt und anschließend wurde durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen und das jeweilige Reaktionsgemisch mit DEE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zunächst mit gesättigter NaCl -Lösung und dann über MgSO_4 getrocknet und eingengt.

AAV 26: Iodierung von Aromaten

Diese Reaktion wurde in Analogie zu einer Literaturmethode durchgeführt.⁹⁵

AAV 27: Iod-Zinn Austausch an Tributyl-vinyl-stannanen

Diese Reaktion wurde in Analogie zu einer Literaturmethode durchgeführt.^{91a}

AAV 28: Umwandlung von Alkylchloriden in Alkyljodide (Finkelstein-Reaktion)

Diese Reaktion wurde in Analogie zu einer Literaturmethode durchgeführt.⁹⁶

AAV 29: Herstellung von Aldehyden durch Ozonolyse von Olefinen mit anschließender reduktiver Aufarbeitung mittels Triphenylphosphin

Das betreffende Olefin (1.0 Äq.) wurde in DCM (20.0 ml/1.0 mmol Olefin) gelöst. In die Lösung wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ Ozon eingeleitet. Nach etwa 10 min konnte eine blaue Färbung in der Lösung beobachtet werden, die das Ende der Reaktion anzeigte. Überschüssiges Ozon wurde durch 5-minütiges Einleiten von Stickstoff verdrängt. Zu der kalten Reaktionslösung wurde Triphenylphosphin (1.5 Äq.) gegeben. Das Gemisch wurde auf RT erwärmt und 5 h gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

⁹⁵ a) W.-W. Sy, B. A. Lodge, A. W. By, *Synth. Commun.* **1990**, 20, 877; b) W.-W. Sy, *Synth. Commun.* **1992**, 22, 3215; c) als alternative Methode siehe auch: M. L. Hill, R. A. Raphael, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1293.

⁹⁶ a) H. Finkelstein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 1528.

3 Vorbereitung: Herstellung von Reagenzien und Elektrophilen

3.1 Herstellung von Reagenzien

Folgende Reagenzien wurden nach Literaturvorschriften hergestellt:

Diisopropylzink,⁹⁷ Lithium-1,1,1,5,5,5-Hexafluoracetylacetonat,⁹⁸ Lithium-1,1,1,5,5,5-Hexamethylacetylacetonat,⁹⁸ Lithium-dibenzoylmethan,^{98,99,100} Lithium-dimethylmalonat,^{98,100} Palladium-bis-benzylidenaceton,¹⁰¹ Tri-(2-furyl)phosphin.¹⁰²

Disekundärbutylzink:

Von 100 ml frisch filtriertem *s*-BuLi¹⁰³ wurde in einem Stickstoffkolben bei 0 °C im ÖPV das Lösungsmittel entfernt. Der orange-gelbe Rückstand wurde bei -78 °C mit 70 ml ZnCl₂-Lösung (1.0 M in DEE) versetzt und diese Mischung wurde unter Rühren langsam auf RT erwärmt. Das Gemisch wurde über Nacht unter Lichtausschluss gerührt und anschließend entweder zentrifugiert oder filtriert.¹⁰³ Die so erhaltene ca. 1 M Lösung von *s*-Bu₂Zn konnte unter Schutzgas bei RT unter Lichtausschluss mehrere Wochen ohne merkliche Zersetzung gelagert werden.

3.2 Herstellung von Elektrophilen und allgemeinen Edukte

Folgende Elektrophile und Edukte wurden nach Literaturvorschriften hergestellt:

1-Brom-6-Chlor-1-hexin,¹⁰⁴ 2-(Brommethyl)-acrylsäureethylester,⁶⁷ 3-Iodcyclohexanon.¹⁰⁵

5-Iodpentansäureethylester

wurde nach AAV 27 hergestellt und nach Destillation im MPV in 78 % Ausbeute isoliert. Die Analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.¹⁰⁶

⁹⁷ a) Für *i*-Pr₂Zn oder *n*-Pent₂Zn siehe: A. Boudier, C. Darcel, F. Flachsmann, L. Micouin, M. Oestreich, P. Knochel, *Chemistry – A European Journal* **2000**, 6(15), 2748; für funktionalisierte Dialkylzinkverbindung siehe: **37a-c**.

⁹⁸ R. Belcher, A. W. L. Dudeney, W. I. Stephen, *J. inorg. nucl. Chem.* **1969**, 31, 625.

⁹⁹ Analytische Daten der Verbindung – siehe auch: a) Y. Araki, A. Iwase, S. Kudo, T. M. Suzuki, T. Yokoyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 2931; b) Y. Ishido, H. Tsutsumi, S. Inaba, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1977**, 521.

¹⁰⁰ Analytische Daten der Verbindung – siehe auch: E. Funck, A. Jungerman, *Spectrochim. Acta, Part A* **1974**, 30A, 1247.

¹⁰¹ Y. Takahashi, T. Ito, S. Sakai, *I. Chem. Comm.* **1970**, 1065.

¹⁰² D. W. Allen, B. G. Hutley, M. T. J. Mellor, *J. Chem. Soc., Perkin II* **1972**, 63.

¹⁰³ Die Filtration wurde mit einer Umkehrfritte unter Argon durchgeführt. Es war essenziell, dass Kieselgur als Filtrierhilfe verwendet wurde.

¹⁰⁴ H. Hofmeister, K. Annen, H. Laurent, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 720; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, 96, 720

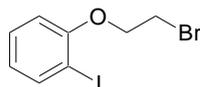
¹⁰⁵ E. Piers, J. R. Grierson, C. K. Lau, I. Nagakura, *Can. J. Chem.* **1982**, 60, 210.

¹⁰⁶ A. E. Jensen, F. Kneisel, P. Knochel, *Org. Synth.*, Vol. 79 (Hrsg.: L. S. Hegedus), Wiley & Sons, New Jersey, **2002**, S. 35.

4 Synthese von Edukten

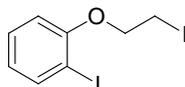
4.1 Edukte für die intramolekulare Kreuzkupplung

Herstellung von 1-Brom-2-(2-iodphenoxy)-ethan (**1.1**)



1.1 wurde ausgehend von 2-Iodphenol (4.4 g, 20.0 mmol) und 1,2-Dibromethan (4.5 g, 24.0 mmol) unter Verwendung von K_2CO_3 (5.5 g, 40.0 mmol) nach AAV 19 hergestellt. Für die Reaktion wurden 40.0 ml 2-Butanon verwendet. Alle Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET) ergab **1.1** (3.3 g, 7.6 mmol, 38 %) als klare Flüssigkeit. Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.¹⁰⁷

Herstellung von 1-Iod-2-(2-iodphenoxy)-ethan (**1.2**)



1.2 wurde ausgehend von **1.1** (3.3 g, 10.0 mmol) nach AAV 28 hergestellt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET) ergab **1.2** (2.7 g, 7.3 mmol, 73 %) als gelbe Flüssigkeit.

¹H-NMR (δ /ppm; 300 MHz; $CDCl_3$): 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H); 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H); 6.71 – 6.85 (m, 2 H); 4.32 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H); 3.69 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H).

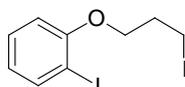
¹³C-NMR (δ /ppm; 75 MHz; $CDCl_3$): 156.9; 139.8; 129.6; 123.5; 113.0; 87.0; 69.3; 28.6.

IR (ν/cm^{-1} ; KBr): 3057 (w); 2947 (w); 2884 (w); 1582 (m); 1568 (m); 1475 (s); 1458 (s); 1438 (s); 1372 (w); 1276 (s); 1238 (s); 1176 (m); 1122 (m); 1048 (s); 1018 (s); 1006 (s); 826 (m); 756 (s).

MS (EI, 70 eV): 374 (M^+ , 100); 346 (71); 219 (42); 191 (8); 155 (31); 127 (3); 92 (13).

CHI (%):
 berechnet: C: 25.69 H: 2.16 I: 67.87
 gefunden: C: 25.63 H: 1.93 I: 67.84

Herstellung von 1-Iod-3-(2-iodphenoxy)-propan (**1.3**)



¹⁰⁷ A. B. Pomilio, M. C. Tettamanzi, G. P. Gustavo, J. C. Autino, A. A. Vitale, *Magn. Reson. Chem.* **1996**, *34*, 165.

¹H-NMR (δ /ppm; 600 MHz; CDCl₃): 7.92 – 7.93 (m, 1 H); 7.75 – 7.77 (m, 2 H); 7.61 – 7.62 (m, 1 H); 7.50 – 7.53 (m, 2 H); 7.29 – 7.31 (m, 1 H); 7.00 – 7.10 (m, 1 H); 6.93 – 6.94 (m, 1 H); 3.84 (quint, $J = 6.6$ Hz, 1 H); 3.54 (quint, $J = 5.4$ Hz, 1 H); 3.46 (t, $J = 5.4$ Hz, 2 H); 2.10 – 2.14 (m, 1 H); 2.01 – 2.05 (m, 1 H).

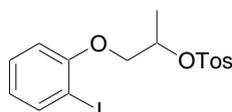
¹³C-NMR (δ /ppm; 75 MHz; CDCl₃): 141.7; 140.8; 138.8; 133.2; 130.4; 130.2; 129.1; 128.3; 120.9; 96.2; 50.8; 31.6; 30.6.

IR (v/cm⁻¹; KBr): 3062 (w); 2931 (w); 1577 (w); 1466 (s); 1447 (s); 1353 (s); 1236 (m); 1161 (s); 1092 (s); 1018 (m); 909 (w); 787 (s); 759 (s); 723 (s); 691 (s); 639 (m); 587 (s); 563 (s).

MS (EI, 70 eV): 481 (M⁺, 5); 372 (100); 354 (21); 338 (6); 258 (5); 231 (23); 203 (11); 180 (7); 141 (21); 77 (25).

HR-MS: C ₁₅ H ₁₅ BrINO ₂ S	theoretisch: 478.9052	gemessen: 478.9079
CHNS (%) :	berechnet: C: 37.52	H: 3.15 N: 2.92 S: 6.68
	gefunden: C: 35.79	H: 2.94 N: 2.65 S: 5.93

Herstellung von racemischem 4-Toluolsulfonsäure-2-(2-iodphenoxy)-1-methyl-ethylester (*rac*-**1.5**)



Stufe 1: Herstellung von 1-(2-Iodphenoxy)-aceton (**1.5c**)

1.5c wurde ausgehend von 2-Iodphenol (7.7 g, 35.0 mmol) und Chloraceton (4.2 g, 45.0 mmol) nach AAV 19 unter Verwendung von K₂CO₃ (10.0 g, 70.0 mmol) hergestellt. Für die Reaktion wurden 100.0 ml 2-Butanon verwendet. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DCM = 50 : 50) ergab **1.5c** (7.6 g, 27.7 mmol, 79 %) als weißer Feststoff (Smp.: 45 – 46 °C).

¹H-NMR (δ /ppm; 300 MHz; CDCl₃): 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H); 7.21 (t, $J = 6.8$ Hz, 1 H); 6.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 1 H); 6.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H); 4.45 (s, 2 H); 2.35 (s, 3 H).

¹³C-NMR (δ /ppm; 75 MHz; CDCl₃): 215.7; 156.4; 139.9; 129.7; 123.6; 112.1; 86.2; 73.8; 27.4.

IR (v/cm⁻¹; KBr): 3062 (w); 3004 (w); 2905 (w); 2891 (w); 1710 (s); 1581 (m); 1474 (s); 1439 (m); 1423 (s); 1364 (m); 1290 (m); 1252 (s); 1229 (s); 1124 (m); 1066 (s); 1020 (m); 830 (m); 746 (s); 652 (m); 555 (w).

MS (EI, 70 eV): 276 (M⁺, 47); 233 (37); 203 (42); 191 (5); 165 (1); 149 (100); 127 (2); 106 (34); 92 (8).

HR-MS: C ₉ H ₉ IO ₂	theoretisch: 275.9647	gemessen: 275.9647
CHI (%) :	berechnet: C: 39.16	H: 3.29 I: 45.97
	gefunden: C: 39.37	H: 3.25 I: 45.94

Stufe 2: Herstellung von racemischem 1-(2-Iodphenoxy)-2-propanol (*rac*-**1.5d**)

1.5c (2.2 g, 8.0 mmol) wurde nach AAV 22 unter Verwendung von NaBH₄ (0.3 g, 8.0 mmol) zum Alkohol *rac*-**1.5d** reduziert. *rac*-**1.5d** wurde ohne Reinigung als hellbraunes Öl (2.2 g, 7.9 mmol, 99 %) isoliert.

¹H-NMR (δ /ppm; 300 MHz; CDCl₃): 7.69 (dd, $J_A = 7.8$ Hz, $J_B = 1.5$ Hz, 1 H); 7.21 (ddd, $J_A = 15.6$ Hz, $J_B = 7.5$ Hz, $J_C = 1.6$ Hz, 1 H); 6.73 (dd, $J_A = 8.2$ Hz, $J_B = 1.4$ Hz, 1 H); 6.66 (ddd, $J_A = 15.0$ Hz, $J_B = 7.5$ Hz, $J_C = 1.4$ Hz, 1 H); 3.90 – 4.00 (m, 1 H); 3.93 (dd, $J_A = 9.1$ Hz, $J_B = 3.2$ Hz, 1 H); 3.73 (dd, $J_A = 8.9$ Hz, $J_B = 7.4$ Hz, 1 H); 2.55 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H); 1.24 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H).

¹³C-NMR (δ /ppm; 75 MHz; CDCl₃): 156.9; 139.3; 129.6; 123.1; 112.6; 86.9; 74.6; 66.1; 18.7.

IR (v/cm⁻¹; KBr): 3392 (s, br); 3061 (w); 2972 (m); 2931 (m); 1582 (s); 1476 (s); 1439 (s); 1383 (m); 1278 (s); 1247 (s); 1120 (s); 1052 (s); 1018 (s); 992 (m); 956 (w); 936 (w); 863 (w); 748 (s); 649 (m).

MS (EI, 70 eV): 278 (M⁺, 45); 261 (2); 234 (11); 220 (100); 203 (5); 136 (2); 106 (4).

HR-MS: C₉H₁₁IO₂ theoretisch: 277.9804 gemessen: 277.9812

CHI (%): berechnet: C: 38.87 H: 3.99 I: 45.63

 gefunden: C: 39.02 H: 3.96 I: 45.60

Stufe 3: Herstellung von racemischem 4-Toluolsulfonsäure-2-(2-iodphenoxy)-1-methyl-ethylester (**rac-1.5**)

rac-1.5d (1.7 g, 6.0 mmol) wurde nach AAV 23 mit TosCl (1.4 g, 7.2 mmol) zu **rac-1.5** umgesetzt.¹¹⁰ Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DCM = 70 : 30) ergab **rac-1.5** (1.7 g, 4.0 mmol, 67 %) als gelben Feststoff (Smp.: 73 – 75 °C).

¹H-NMR (δ /ppm; 300 MHz; CDCl₃): 7.72 – 7.75 (m, 2 H); 7.65 – 7.68 (m, 1 H); 7.15 – 7.23 (m, 3 H); 6.60 – 6.66 (m, 2 H); 4.84 – 4.87 (m, 1 H); 3.86 – 4.07 (m, 2 H); 2.34 (s, 3 H); 1.42 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H).

¹³C-NMR (δ /ppm; 75 MHz; CDCl₃): 156.7; 144.8; 139.6; 134.0; 129.9; 129.5; 127.9; 123.2; 112.3; 86.6; 76.6; 70.7; 21.7; 18.1.

IR (v/cm⁻¹; KBr): 3068 (w); 2983 (w); 2937 (w); 1597 (m); 1584 (m); 1571 (m); 1478 (s); 1460 (s); 1441 (s); 1394 (m); 1363 (s); 1353 (s); 1278 (s); 1250 (s); 1191 (s); 1177 (s); 1074 (m); 1018 (m); 999 (m); 932 (s); 882 (s); 834 (m); 810 (m); 776 (s); 751 (s); 661 (s); 576 (s); 558 (s); 502 (m).

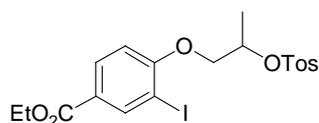
MS (EI, 70 eV): 432 (M⁺, 30); 260 (100); 220 (82); 213 (59); 203 (15); 155 (99); 133 (12); 105 (24); 91 (90).

HR-MS: C₁₆H₁₇IO₄S theoretisch: 431.9892 gemessen: 431.9885

CHIS (%): berechnet: C: 44.46 H: 3.96 I: 29.36 S: 7.42

 gefunden: C: 44.72 H: 3.96 I: 29.33 S: 7.30

Herstellung von racemischem 4-Toluolsulfonsäure-[2-(4-carbonsäureethylester-2-iodphenoxy)]-1-methyl-ethylester (**rac-1.6**)



¹¹⁰ Bei diesem Experiment wurde TsCl statt Ts₂O – wie in AAV 24 beschrieben – verwendet. Bei späteren Experimenten wurde gefunden, dass mit Ts₂O wesentlich bessere Ausbeuten erzielt werden.

Stufe 1: Herstellung von 4-Hydroxy-3-iod-benzoesäureethylester (**1.6a**)

1.6a wurde ausgehend von 4-Hydroxy-benzoesäureethylester (8.3 g, 50.0 mmol) nach AAV 26 mit I₂ (14.0 g, 55.0 mmol) in Gegenwart von Ag₂SO₄ (17.0 g, 55.0 mmol) hergestellt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (DCM) ergab **1.6a** (9.9 g, 34.0 mmol, 68 %) als weißer Feststoff (Smp.: 120 – 121 °C).¹¹¹

¹H-NMR (δ/ppm; 300 MHz; CDCl₃): 8.37 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H); 7.94 (dd, *J*_A = 8.4 Hz, *J*_B = 1.8 Hz, 1 H); 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H); 6.02 (s, 1 H); 4.35 (q, *J* = 6.9 Hz, 2 H); 1.38 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H).

¹³C-NMR (δ/ppm; 75 MHz; CDCl₃): 165.1; 158.8; 140.3; 132.0; 124.8; 114.7; 85.1; 61.3; 14.4.

IR (ν/cm⁻¹; KBr): 3257 (s, br); 2979 (m); 2936 (w); 2904 (w); 1682 (s); 1595 (s); 1577 (s); 1473 (w); 1448 (w); 1403 (s); 1393 (s); 1368 (s); 1309 (s); 1290 (s); 1265 (s); 1129 (m); 1145 (s); 1112 (m); 1036 (s); 1017 (s); 901 (w); 870 (w); 832 (m); 765 (s); 708 (m); 680 (s); 631 (m).

MS (EI, 70 eV): 292 (M⁺, 46); 264 (30); 247 (100); 219 (6); 191 (1); 165 (3); 138 (2); 121 (11); 92 (10).

HR-MS: C₉H₉IO₃ theoretisch: 291.9596 gemessen: 291.9600

CHI (%): berechnet: C: 37.01 H: 3.11 I: 43.65

 gefunden: C: 37.16 H: 3.13 I: 43.62

Stufe 2: Herstellung von 1-(4-Carbonsäureethylester-2-iodphenoxy)-aceton (**1.6c**)

1.6a (4.4 g, 15.0 mmol) wurde nach AAV 19 mit Chloraceton (1.7 g, 18.0 mmol) zu **1.6c** unter Verwendung von K₂CO₃ (5.5 g, 40.0 mmol) umgesetzt. Für die Reaktion wurden 40.0 ml 2-Butanon verwendet. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DCM = 30 : 70) ergab **1.6c** (4.3 g, 12.4 mmol, 69 %) als weißer Feststoff (Smp.: 88 – 89 °C).

¹H-NMR (δ/ppm; 300 MHz; CDCl₃): 8.49 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H); 8.00 (dd, *J*_A = 8.9 Hz, *J*_B = 2.5 Hz, 1 H); 6.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H); 4.59 (s, 2 H); 4.35 (q, *J* = 6.9 Hz, 2 H); 2.42 (s, 3 H); 1.38 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H).

¹³C-NMR (δ/ppm; 75 MHz; CDCl₃): 204.6; 164.9; 159.8; 141.3; 131.7; 125.8; 110.9; 85.6; 73.7; 61.3; 27.4; 14.4.

IR (ν/cm⁻¹; KBr): 2987 (w); 2930 (w); 1717 (s); 1592 (s); 1486 (m); 1422 (w); 1389 (w); 1367 (m); 1305 (s); 1266 (s); 1251 (s); 1177 (m); 1151 (m); 1111 (s); 1067 (m); 1024 (w); 905 (w); 829 (w); 763 (s); 692 (w).

MS (EI, 70 eV): 348 (M⁺, 35); 305 (27); 277 (29); 247 (49); 221 (100); 190 (3); 178 (14); 149 (15); 103 (9); 92 (10).

HR-MS: C₁₂H₁₃IO₄ theoretisch: 347.9859 gemessen: 347.9871

CHI (%): berechnet: C: 41.40 H: 3.76 I: 36.45

 gefunden: C: 41.59 H: 3.73 I: 36.44

Stufe 3: Herstellung von racemischem 1-(4-Carbonsäureethylester-2-iodphenoxy)-2-propanol (*rac*-**1.6d**)

1.6c (1.7 g, 5.0 mmol) wurde nach AAV 22 unter Verwendung von NaBH₄ (0.2 g, 5.0 mmol)

¹¹¹ Bei der Reaktion fiel als Nebenprodukt 4-Hydroxy-3,5-diiod-benzoesäureethylester an, welches in 13 % Ausbeute isoliert wurde.

zum Alkohol **rac-1.6d** reduziert. Dabei wurde abweichend von AAV 22 bei dieser Reduktion nicht bis RT erwärmt, sondern bei -25 °C die Reaktion per DC verfolgt und nach ausreichender Umwandlung sofort abgebrochen. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (DCM) ergab **rac-1.6d** (1.5 g, 4.4 mmol, 88 %) als gelbes Öl.

¹H-NMR (δ /ppm; 300 MHz; CDCl₃): 8.44 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H); 8.00 (dd, $J_A = 8.7$ Hz, $J_B = 2.1$ Hz, 1 H); 6.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H); 4.35 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H); 4.10 – 4.35 (m, 1 H); 4.07 (dd, $J_A = 9.0$ Hz, $J_B = 3.3$ Hz, 1 H); 3.89 (dd, $J_A = 9.0$ Hz, $J_B = 7.8$ Hz, 1 H); 2.42 (d, $J = 6.3$ Hz, 1 H); 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H); 1.35 (d, $J = 12.3$ Hz, 3 H).

¹³C-NMR (δ /ppm; 75 MHz; CDCl₃): 165.0; 160.4; 140.9; 131.7; 125.2; 111.2; 86.1; 74.7; 66.1; 61.2; 18.8; 14.4.

IR (v/cm⁻¹; KBr): 3435 (m, br); 2978 (m); 2934 (m); 1714 (s); 1593 (s); 1564 (m); 1490 (m); 1463 (m); 1392 (m); 1368 (m); 1305 (s); 1290 (s); 1267 (s); 1112 (s); 1043 (s); 1020 (m); 764 (m); 681 (w).

MS (EI, 70 eV): 350 (M⁺, 53); 305 (16); 292 (53); 264 (63); 247 (100); 219 (6); 191 (2); 165 (8); 138 (3); 121 (13).

HR-MS: C₁₂H₁₅IO₄ theoretisch: 350.0015 gemessen: 349.9994

CHI (%): berechnet: C: 41.16 H: 4.32 I: 36.24

 gefunden: C: 41.09 H: 4.43 I: 36.23

Stufe 4: Herstellung von racemischem 4-Toluolsulfonsäure-[2-(4-carbonsäureethylester-2-iodphenoxy)]-1-methyl-ethylester (**rac-1.6**)

rac-1.6d (1.1 g, 3.0 mmol) wurde nach AAV 23 mit Tos₂O (1.2 g, 3.6 mmol) zu **rac-1.6** umgesetzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DCM = 50 : 50) ergab **rac-1.6** (1.1 g, 2.2 mmol, 73 %) als weißer Feststoff (Smp.: 92 – 93 °C).

¹H-NMR (δ /ppm; 300 MHz; CDCl₃): 8.43 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H); 7.97 (dd, $J_A = 8.4$ Hz, $J_B = 2.1$ Hz, 1 H); 7.81 (dm, $J_A = 8.4$ Hz, 2 H); 7.30 (dm, $J_A = 9.0$ Hz, 2 H); 6.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H); 4.90 – 5.05 (m, 1 H); 4.37 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H); 4.00 – 4.25 (m, 2 H); 2.42 (s, 3 H); 1.51 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H); 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H).

¹³C-NMR (δ /ppm; 75 MHz; CDCl₃): 165.0; 160.0; 144.9; 141.1; 133.9; 131.5; 130.0; 127.8; 125.3; 110.9; 85.8; 76.2; 70.8; 61.2; 21.7; 18.0; 14.4.

IR (v/cm⁻¹; KBr): 2982 (w); 1704 (m); 1592 (m); 1487 (w); 1400 (w); 1364 (m); 1352 (m); 1289 (m); 1268 (s); 1190 (m); 1178 (m); 933 (m); 882 (m); 816 (w); 764 (m); 662 (m); 555 (m).

MS (EI, 70 eV): 504 (M⁺, 36); 459 (6); 332 (57); 292 (24); 264 (18); 247 (64); 213 (49); 155 (100); 91 (66).

HR-MS: C₁₉H₂₁IO₆S theoretisch: 504.0104 gemessen: 504.0111

CHIS (%): berechnet: C: 45.25 H: 4.20 I: 25.16 S: 6.36

 gefunden: C: 45.28 H: 4.15 I: 25.15 S: 6.49

Herstellung von enantiomerenangereichertem 4-Toluolsulfonsäure-[2-(4-carbonsäureethylester-2-iodphenoxy)]-1-methyl-ethylester (**1.6**)

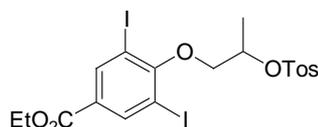
Stufe 1: Herstellung von enantiomerenangereichertem 1-(4-Carbonsäureethylester-2-iodphenoxy)-2-propanol (**1.6d**)

1.6a (0.9 g, 3.0 mmol) wurde nach AAV 20 mit Propylenoxid (0.4 g, 7.5 mmol) zum Alkohol **1.6d** umgesetzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (DCM) ergab **1.6** (1.0 g, 2.9 mmol, 95 %) als gelbes Öl. Die analytischen Daten stimmten mit *rac*-**1.6d** überein (60 % *ee*).¹¹²

Stufe 2: Herstellung von enantiomerenangereichertem 4-Toluolsulfonsäure-[2-(4-carbonsäureethylester-2-iodphenoxy)]-1-methyl-ethylester (**1.6**)

1.6d wurde nach AAV 23 zu **1.6** tosyliert. Ansatz, Reinigung und Ausbeute entsprach *rac*-**1.6**. Die analytischen Daten stimmten mit *rac*-**1.6** überein.¹¹³

Herstellung von racemischem 4-Toluolsulfonsäure-[2-(4-carbonsäureethylester-2,6-diiodphenoxy)]-1-methyl-ethylester (*rac*-**1.7**)



Stufe 1: Herstellung von 4-Hydroxy-3,5-diiod-benzoesäureethylester (**1.7a**)

1.7a wurde ausgehend von 4-Hydroxy-benzoesäureethylester (5.0 g, 30.0 mmol) nach AAV 26 unter Verwendung von 2.5 Äq. Iod (19.0 g, 75.0 mmol) und 2.5 Äq. Ag₂SO₄ (23.4 g, 75.0 mmol) hergestellt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (DCM) ergab **1.7a** (9.4 g, 22.5 mmol, 75 %) als weißer Feststoff (Smp.: 125 – 126 °C).

¹H-NMR (δ/ppm; 300 MHz; CDCl₃): 8.35 (s, 2 H); 6.13 (s, 1 H); 4.35 (q, *J* = 6.9 Hz, 2 H); 1.38 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H).

¹³C-NMR (δ/ppm; 75 MHz; CDCl₃): 163.6; 157.2; 140.9; 126.5; 81.7; 61.6; 14.4.

IR (ν/cm⁻¹; KBr): 3375 (m, br); 2972 (w); 1705 (s); 1581 (m); 1544 (m); 1458 (m); 1395 (w); 1367 (w); 1295 (s); 1255 (s); 1230 (s); 1133 (m); 1122 (m); 1012 (w); 910 (w); 762 (m); 704 (m).

MS (EI, 70 eV): 418 (M⁺, 100); 390 (37); 373 (93); 345 (6); 292 (9); 264 (6); 247 (18); 218 (10); 189 (2); 164 (1); 128 (2); 119 (6); 91 (9).

HR-MS: C₉H₈I₂O₃ theoretisch: 417.8563 gemessen: 417.8538

CHI (%): berechnet: C: 25.86 H: 1.93 I: 60.72

 gefunden: C: 26.07 H: 1.99 I: 60.71

Stufe 2: Herstellung von 1-(4-Carbonsäureethylester-2,6-diiodphenoxy)-aceton (**1.7c**)

1.7a (8.4 g, 20.0 mmol) wurde nach AAV 19 mit Chloraceton (2.2 g, 24.0 mmol) zu **1.7c** unter Verwendung von K₂CO₃ (5.5 g, 40.0 mmol) hergestellt. Für die Reaktion wurden 40.0 ml

¹¹² Die *ee*-Bestimmung erfolgte durch Derivatisierung zum *S*-(+)-O-Acetylmandelsäureester nach einer Literaturmethode: a) M. J. Rozema, *New Synthetic Applications of Organozincs: Chemoselective Methylene Insertions and Enantioselective Preparation of Functionalized Secondary Alcohols*, University of Michigan, Dissertation **1992**; b) D. Parker, *Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1983**, 83.

¹¹³ Der Enantiomerenüberschuß dieser Verbindung ließ sich nicht bestimmen.

2-Butanon verwendet. umgesetzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : EE = 95 : 5) ergab **1.7c** (6.5 g, 13.8 mmol, 69 %) als weißer Feststoff (Smp.: 78 – 79 °C).

¹H-NMR (δ /ppm; 300 MHz; CDCl₃): 8.43 (s, 2 H); 4.52 (s, 2 H); 4.37 (q, $J = 6.9$ Hz, 2 H); 2.47 (s, 3 H); 1.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H).

¹³C-NMR (δ /ppm; 75 MHz; CDCl₃): 204.0; 163.3; 160.1; 141.4; 130.4; 90.0; 76.2; 61.9; 27.4; 14.4.

IR (v/cm⁻¹; KBr): 2984 (w); 2903 (w); 1725 (s); 1577 (m); 1540 (m); 1444 (m); 1414 (m); 1372 (m); 1271 (s); 1185 (m); 1118 (m); 1058 (s); 1022 (m); 764 (m); 707 (m); 680 (m); 578 (w).

MS (EI, 70 eV): 474 (M⁺, 7); 431 (10); 403 (3); 373 (10); 347 (100); 319 (3); 304 (9); 277 (5); 245 (5); 218 (3); 177 (3); 149 (3); 119 (2).

HR-MS: C₁₂H₁₂I₂O₄ theoretisch: 473.8825 gemessen: 473.8867

CH (%): berechnet: C: 30.40 H: 2.55

 gefunden: C: 31.23 H: 2.50

Stufe 3: Herstellung von racemischem 1-(4-Carbonsäureethylester-2,6-diiodphenoxy)-2-propanol (**rac-1.7d**)

1.7c (4.7 g, 10.0 mmol) wurde nach AAV 22 unter Verwendung von NaBH₄ (0.4 g, 10.0 mmol) zum Alkohol **rac-1.7d** reduziert. Dabei wurde abweichend von AAV 22 bei dieser Reduktion nicht bis RT erwärmt, sondern bei -25 °C die Reaktion per DC verfolgt und nach ausreichender Umwandlung sofort abgebrochen. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : EE = 94 : 6) ergab **rac-1.7d** (4.3 g, 9.0 mmol, 90 %) als weißer Feststoff (Smp.: 76 – 77 °C).

¹H-NMR (δ /ppm; 300 MHz; CDCl₃): 8.43 (s, 2 H); 4.35 (q, $J = 6.9$ Hz, 2 H); 4.30 – 4.50 (m, 1 H); 3.90 – 4.10 (m, 2 H); 2.65 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H); 1.39 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H); 1.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H).

¹³C-NMR (δ /ppm; 75 MHz; CDCl₃): 163.4; 160.6; 141.4; 129.9; 90.3; 78.2; 67.0; 61.8; 18.7; 14.4.

IR (v/cm⁻¹; KBr): 3272 (m, br); 2969 (m); 2935 (m); 2877 (w); 1719 (s); 1575 (w); 1537 (m); 1472 (w); 1436 (m); 1386 (w); 1368 (m); 1271 (s); 1243 (m); 1132 (m); 1092 (m); 1054 (m); 1017 (m); 1003 (s); 959 (w); 904 (w); 868 (w); 762 (m); 706 (m); 675 (w).

MS (EI, 70 eV): 476 (M⁺, 19); 431 (5); 418 (100); 390 (36); 373 (56); 345 (3); 304 (2); 291 (5); 264 (2); 247 (7); 218 (7); 164 (2); 119 (4); 91 (4).

HR-MS: C₁₂H₁₄I₂O₄ theoretisch: 475.8982 gemessen: 475.8966

CHI (%): berechnet: C: 30.28 H: 2.96 I: 53.32

 gefunden: C: 30.60 H: 2.80 I: 53.48

Stufe 4: Herstellung von racemischem 4-Toluolsulfonsäure-[2-(4-carbonsäureethylester-2,6-diiodphenoxy)]-1-methyl-ethylester (**rac-1.7**)

rac-1.7d (3.8 g, 8.0 mmol) wurde nach AAV 23 mit Tos₂O (3.1 g, 9.6 mmol) zu **rac-1.7** umgesetzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (Tol) ergab **rac-1.7** (4.2 g, 6.6 mmol, 82 %) als weißer Feststoff (Smp.: 116 – 117 °C).

¹H-NMR (δ/ppm; 300 MHz; CDCl₃): 8.38 (s, 2 H); 7.86 (dm, *J* = 8.1 Hz, 2 H); 7.31 (dm, *J* = 8.0 Hz, 2 H); 4.95 – 5.10 (m, 1 H); 4.35 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H); 3.90 – 4.10 (m, 2 H); 2.41 (s, 3 H); 1.54 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H); 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H).

¹³C-NMR (δ/ppm; 75 MHz; CDCl₃): 163.2; 160.1; 144.7; 141.2; 133.9; 130.0; 129.7; 128.1; 90.0; 76.8; 73.5; 61.7; 21.6; 18.0; 14.3.

IR (v/cm⁻¹; KBr): 3067 (w); 2980 (m); 2944 (w); 2902 (w); 1713 (s); 1596 (m); 1573 (w); 1534 (m); 1495 (w); 1471 (w); 1436 (s); 1389 (s); 1371 (s); 1275 (s); 1243 (s); 1191 (s); 1176 (s); 1129 (m); 1058 (s); 1020 (m); 1003 (s); 925 (s); 905 (m); 884 (s); 822 (m); 782 (s); 764 (s); 708 (m); 676 (m); 660 (s); 580 (m); 555 (s); 528 (m).

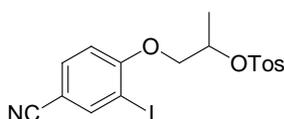
MS (EI, 70 eV): 630 (M⁺, 4); 458 (100); 418 (33); 373 (63); 331 (11); 290 (4); 245 (9); 213 (22); 176 (8); 155 (22); 132 (8); 91 (16).

HR-MS: C₁₉H₂₀I₂O₆S theoretisch: 629.9070 gemessen: 629.9084

CHS (%): berechnet: C: 36.21 H: 3.20 S: 5.09

 gefunden: C: 36.54 H: 3.20 S: 5.45

Herstellung von racemischem 4-Toluolsulfonsäure-[2-(4-benzonitril-2-iodphenoxy)]-1-methyl-ethylester (**rac-1.8**)



Stufe 1: Herstellung von 4-Hydroxy-3-iod-benzonitril (**1.8a**)

1.8a wurde ausgehend von 4-Hydroxybenzonitril (6.0 g, 50.0 mmol) nach AAV 26 mit I₂ (14.0 g, 55.0 mmol) in Gegenwart von Ag₂SO₄ (17.0 g, 55.0 mmol) hergestellt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (DCM) ergab **1.8a** (6.6 g, 27.0 mmol, 54 %) als weißer Feststoff (Smp.: 145 – 146 °C). Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.^{114, 115}

Stufe 2: Herstellung von 1-(4-Benzonitril-2-iodphenoxy)-aceton (**1.8c**)

1.8a (6.4 g, 26.0 mmol) wurde nach AAV 19 mit Chloraceton (2.9 g, 31.5 mmol) zu **1.8c** unter Verwendung von K₂CO₃ (7.7 g, 60.0 mmol) hergestellt. Für die Reaktion wurden 60.0 ml 2-Butanon verwendet. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (DCM) und anschließende Kristallisation (Tol) ergab **1.8c** (2.1 g, 7.0 mmol, 27 %) als weißer Feststoff (Smp.: 140 – 141 °C).

¹H-NMR (δ/ppm; 300 MHz; CDCl₃): 8.11 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H); 7.62 (dd, *J*_A = 8.7 Hz, *J*_B = 2.1 Hz, 1 H); 6.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H); 4.64 (s, 2 H); 2.43 (s, 3 H).

¹¹⁴ a) E. Verner, B. A. Katz, J. R. Spencer, D. Allen, J. Hataye, W. Hruzewicz, H. C. Hui, A. Kolesnikov, Y. Li, C. Luong, A. Martelli, K. Radika, R. Rai, M. She, W. Shrader, P. A. Sprengeler, S. Trapp, J. Wang, W. B. Young, R. L. Mackman, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2753; b) C. G. Bates, P. Saejueng, J. M. Murphy, D. Venkataraman, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4727; c) A. A. Vasil'ev, L. Engman, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3911.

¹¹⁵ Bei der Reaktion fiel als Nebenprodukt 4-Hydroxy-3,5-diiod-benzonitril an, welches in 21 % Ausbeute isoliert wurde.

¹³C-NMR (δ /ppm; 75 MHz; CDCl₃): 203.5; 159.8; 143.2; 134.1; 117.3; 111.7; 107.1; 86.3; 73.7; 27.3.

IR (v/cm⁻¹; KBr): 3098 (m); 3029 (w); 2899 (w); 2224 (s); 1730 (s); 1590 (s); 1560 (w); 1482 (s); 1424 (s); 1392 (m); 1362 (s); 1297 (s); 1264 (s); 1224 (s); 1188 (m); 1160 (m); 1060 (s); 1036 (m); 909 (w); 824 (s); 747 (m); 584 (m); 540 (m).

MS (EI, 70 eV): 301 (M⁺, 37); 259 (22); 258 (18); 228 (29); 216 (5); 174 (100); 131 (16); 101 (17).

HR-MS: C ₁₀ H ₈ INO ₂	theoretisch: 300.9600	gemessen: 300.9598
CHN (%) :	berechnet: C: 39.89 H: 2.68 I: 42.15 N: 4.65	
	gefunden: C: 39.87 H: 2.68 I: 42.12 N: 4.62	

Stufe 3: Herstellung von racemischem 1-(4-Benzonitril-2-iodphenoxy)-2-propanol (**rac-1.8d**)

1.8c (1.5 g, 5.0 mmol) wurde nach AAV 22 unter Verwendung von NaBH₄ (0.2 g, 5.0 mmol) zum Alkohol **rac-1.8d** reduziert. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : EE = 40 : 60) ergab **rac-1.8d** (1.5 g, 4.9 mmol, 98 %) als weißer Feststoff (Smp.: 120 – 122 °C).

¹H-NMR (δ /ppm; 300 MHz; CDCl₃): 8.04 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H); 7.61 (dd, $J_A = 8.4$ Hz, $J_B = 2.1$ Hz, 1 H); 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H); 4.20 – 4.38 (m, 1 H); 4.07 (dd, $J_A = 9.0$ Hz, $J_B = 3.3$ Hz, 1 H); 3.90 (dd, $J_A = 9.0$ Hz, $J_B = 7.2$ Hz, 1 H); 2.35 (d, $J = 4.2$ Hz, 1 H); 1.35 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H).

¹³C-NMR (δ /ppm; 75 MHz; CDCl₃): 160.4; 142.8; 134.2; 117.5; 111.9; 106.5; 86.8; 74.8; 66.1; 18.9.

IR (v/cm⁻¹; KBr): 3488 (s, br); 3094 (w); 2968 (m); 2930 (w); 2894 (w); 2229 (s); 1590 (s); 1555 (w); 1486 (s); 1472 (s); 1462 (s); 1388 (m); 1297 (s); 1278 (s); 1264 (s); 1189 (m); 1105 (s); 1045 (s); 1020 (s); 961 (m); 890 (m); 819 (m); 746 (m); 582 (w).

MS (EI, 70 eV): 303 (M⁺, 34); 259 (18); 245 (100); 230 (5); 216 (1); 161 (2); 132 (2); 101 (4).

HR-MS: C ₁₀ H ₁₀ INO ₂	theoretisch: 302.9756	gemessen: 302.9741
CHN (%) :	berechnet: C: 39.63 H: 3.33 N: 4.62	
	gefunden: C: 40.33 H: 3.36 N: 4.45	

Stufe 4: Herstellung von racemischem 4-Toluolsulfonsäure-[2-(4-benzonitril-2-iodphenoxy)]-1-methyl-ethylester (**rac-1.8**)

rac-1.8d (0.9 g, 3.0 mmol) wurde nach AAV 23 mit Tos₂O (1.2 g, 3.6 mmol) zu **rac-1.8** umgesetzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (Tol : EE = 94 : 6) ergab **rac-1.8** (0.8 g, 1.7 mmol, 57 %) als weißer Feststoff (Smp.: 83 – 84 °C).

¹H-NMR (δ /ppm; 300 MHz; CDCl₃): 8.01 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H); 7.78 (dm, $J = 8.4$ Hz, 2 H); 7.57 (dd, $J_A = 8.4$ Hz, $J_B = 1.8$ Hz, 1 H); 7.30 (dm, $J = 8.7$ Hz, 2 H); 6.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H); 4.80 – 4.95 (m, 1 H); 3.92 – 4.15 (m, 2 H); 2.42 (s, 3 H); 1.48 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H).

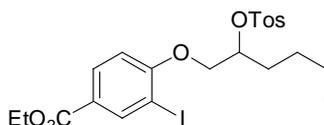
¹³C-NMR (δ /ppm; 75 MHz; CDCl₃): 160.1; 145.1; 142.9; 134.0; 133.8; 130.0; 127.8; 117.4; 111.7; 106.6; 86.5; 76.0; 71.0; 21.7; 17.9.

IR (v/cm⁻¹; KBr): 3102 (w); 3066 (w); 2992 (w); 2944 (w); 2890 (w); 2227 (s); 1591 (s); 1562 (w); 1489 (s); 1463 (m); 1454 (m); 1398 (m); 1352 (s); 1295 (s); 1266 (m); 1190 (m); 1175 (s); 1114 (w); 1094 (w); 1067 (w); 1042 (w); 996 (m); 938 (m); 928 (s); 880 (s); 843 (w); 813 (m); 754 (m); 668 (m); 581 (m); 554 (m); 482 (w).

MS (EI, 70 eV): 630 (M⁺, 4); 457 (25); 285 (16); 245 (11); 213 (22); 155 (92); 139 (9).

HR-MS: C ₁₇ H ₁₆ INO ₄ S	theoretisch: 456.9845	gemessen: 456.9863
CHINS (%) :	berechnet: C: 44.65 H: 3.53 I: 27.75 N: 3.06	
	S: 7.01	
	gefunden: C: 44.70 H: 3.53 I: 27.74 N: 3.04	
	S: 6.99	

Herstellung von racemischem 4-Toluolsulfonsäure-[2-(4-carbonsäureethylester-2-iodphenoxy)]-1-butyl-ethylester (**rac-1.9**)



Stufe 1: Herstellung von racemischem 1-(4-Carbonsäureethylester-2-iodphenoxy)-2-hexanol (**rac-1.9d**)

1.9a (1.8 g, 6.0 mmol) wurde nach AAV 20 mit 1-Hexenoxid (1.5 g, 15.0 mmol) zum Alkohol **rac-1.9d** umgesetzt.¹¹⁶ Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (DCM) ergab **rac-1.9d** (2.0 g, 5.2 mmol, 87 %) als dunkles Öl.

¹H-NMR (δ/ppm; 300 MHz; CDCl₃): 8.44 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H); 8.00 (dd, *J*_A = 8.4 Hz, *J*_B = 2.1 Hz, 1 H); 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H); 4.35 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H); 4.00 – 4.18 (m, 2 H); 3.86 – 3.96 (m, 1 H); 2.41 (d, *J* = 4.2 Hz, 1 H); 1.25 – 1.75 (m, 6 H); 1.38 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H); 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H).

¹³C-NMR (δ/ppm; 75 MHz; CDCl₃): 165.0; 160.5; 140.9; 131.7; 125.2; 111.2; 86.1; 73.7; 70.0; 61.2; 32.8; 27.7; 22.8; 14.4; 14.1.

IR (ν/cm⁻¹; KBr): 3459 (m, br); 2956 (s); 2933 (s); 2871 (m); 1715 (s); 1593 (s); 1564 (w); 1490 (m); 1464 (m); 1392 (m); 1367 (m); 1305 (s); 1266 (s); 1112 (s); 1042 (s); 1018 (s); 824 (w); 765 (s); 683 (w).

MS (EI, 70 eV): 392 (M⁺, 49); 347 (11); 306 (42); 292 (76); 264 (94); 247 (100); 219 (6); 191 (3); 165 (11); 121 (14).

HR-MS: C ₁₅ H ₂₁ IO ₄	theoretisch: 392.0485	gemessen: 392.0510
CHN (%) :	berechnet: C: 45.93 H: 5.40 I: 32.35	
	gefunden: C: 45.99 H: 5.43 I: 32.34	

Stufe 2: Herstellung von racemischem 4-Toluolsulfonsäure-[2-(4-carbonsäureethylester-2-iodphenoxy)]-1-butyl-ethylester (**rac-1.9**)

rac-1.9d (1.2 g, 3.0 mmol) wurde nach AAV 23 mit Tos₂O (1.8 g, 3.6 mmol) zu **rac-1.9** umgesetzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DCM = 50 : 50) ergab **rac-1.9d** (1.6 g, 3.0 mmol, 99 %) als gelbes Öl.

¹H-NMR (δ/ppm; 300 MHz; CDCl₃): 8.35 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H); 7.89 (dd, *J*_A = 8.7 Hz, *J*_B = 2.1 Hz, 1 H); 7.73 (dm, *J* = 6.6 Hz, 2 H); 7.21 (dm, *J* = 8.7 Hz, 2 H); 6.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H);

¹¹⁶ Für die Herstellung des racemischen Produktes wurde ein racemischer *Jacobsen*-Katalysator verwendet.

4.70 – 4.80 (m, 1 H); 4.28 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H); 4.00 – 4.17 (m, 2 H); 2.33 (s, 3 H); 1.70 – 1.90 (m, 2 H); 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H); 1.05 – 1.30 (m, 4 H); 0.77 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ /ppm; 75 MHz; CDCl_3): 165.0; 160.2; 144.9; 141.0; 133.9; 131.5; 129.9; 127.9; 125.3; 111.0; 85.8; 79.8; 69.5; 61.2; 31.3; 26.8; 22.3; 21.7; 14.4; 13.9.

IR (v/cm^{-1} ; KBr): 3067 (w); 2958 (s); 2932 (s); 2872 (m); 1715 (s); 1594 (s); 1565 (w); 1490 (m); 1464 (m); 1366 (s); 1304 (s); 1263 (s, br); 1189 (s); 1177 (s); 1112 (s); 1045 (m); 1020 (m); 909 (m, br); 815 (m); 765 (s); 685 (m); 665 (s); 578 (m); 554 (s).

MS (EI, 70 eV): 546 (M^+ , 41); 501 (6); 374 (4); 331 (2); 305 (5); 292 (23); 264 (13); 247 (35); 203 (4); 173 (12); 155 (100); 139 (11); 121 (5); 91 (86); 83 (62).

HR-MS: $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{IO}_6\text{S}$ theoretisch: 546.0573 gemessen: 546.0582

CHIS (%): berechnet: C: 48.36 H: 4.98 I: 23.22 S: 5.87

 gefunden: C: 48.71 H: 5.05 I: 23.17 S: 6.36

Herstellung von enantiomerenangereichertem 4-Toluolsulfonsäure-[2-(4-carbonsäure-ethylester-2-iodphenoxy)]-1-butyl-ethylester (**1.9**)

Stufe 1: Herstellung von enantiomerenangereichertem 1-(4-Carbonsäureethylester-2-iodphenoxy)-2-hexanol (**1.9d**)

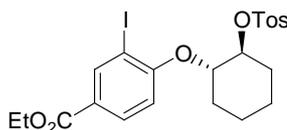
1.6a wurde nach AAV 20 zu **1.9d** umgesetzt. Ansatz, Reinigung und Ausbeute entsprach *rac*-**1.9d**. Die analytischen Daten stimmten mit *rac*-**1.9d** überein (57 % *ee*).

HPLC (OD-H, 99 % *n*-Heptan, 1 % *i*-Propanol; 0.9 ml/min): t_{R} (min) = 40.5¹¹⁷ 45.7

Stufe 2: Herstellung von enantiomerenangereichertem 4-Toluolsulfonsäure-[2-(4-carbonsäureethylester-2-iodphenoxy)]-1-butyl-ethylester (**1.9**)

1.9d wurde nach AAV 23 zu **1.9** tosyliert. Ansatz, Reinigung und Ausbeute entsprach *rac*-**1.9**. Die analytischen Daten stimmten mit *rac*-**1.9** überein.¹¹³

Herstellung von racemischem trans-[2-(4-Carbonsäureethylester-2-iodphenoxy)]-1-(4-toluolsulfonyloxy)-cyclohexan (**rac-1.10**)



Stufe 1: Herstellung von racemischem trans-[1-(4-Carbonsäureethylester-2-iodphenoxy)]-2-cyclohexanol (**rac-1.10d**)

1.6a (1.5 g, 5.0 mmol) wurde nach AAV 20 mit Cyclohexenoxid (1.3 g, 12.5 mmol) zum Alkohol **rac-1.10d** umgesetzt¹¹⁶ Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (DCM) ergab **rac-1.10d** (1.9 g, 4.8 mmol, 96 %) als weißer Feststoff (Smp.: 92 – 94 °C).

¹¹⁷ Hauptenantiomer

¹H-NMR (δ /ppm; 300 MHz; CDCl₃): 8.44 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H); 7.97 (dd, $J_A = 8.7$ Hz, $J_B = 2.1$ Hz, 1 H); 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H); 4.34 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H); 4.00 – 4.15 (m, 1 H); 3.80 – 3.91 (m, 1 H); 2.62 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H); 2.04 – 2.22 (m, 2 H); 1.70 – 1.85 (m, 2 H); 1.25 – 1.53 (m, 4 H); 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H).

¹³C-NMR (δ /ppm; 75 MHz; CDCl₃): 165.0; 160.3; 141.1; 131.5; 125.1; 112.8; 87.4; 84.4; 73.1; 61.1; 31.9; 29.4; 23.9; 23.7; 14.4.

IR (ν /cm⁻¹; KBr): 3490 (m, br); 2983 (m); 2937 (s); 2860 (m); 1698 (s); 1592 (s); 1562 (w); 1486 (m); 1473 (m); 1455 (m); 1398 (m); 1391 (m); 1368 (m); 1289 (s); 1265 (s); 1155 (w); 1130 (m); 1115 (m); 1079 (m); 1037 (s); 1018 (s); 934 (w); 872 (w); 762 (m); 678 (w).

MS (EI, 70 eV): 390 (M⁺, 10); 345 (3); 292 (100); 264 (62); 247 (63); 219 (3); 165 (7); 121 (4); 92 (5); 81 (9).

HR-MS: C₁₅H₁₉IO₄ theoretisch: 390.0328 gemessen: 390.0364

CH (%): berechnet: C: 46.17 H: 4.81

 gefunden: C: 46.54 H: 4.96

Stufe 2: Herstellung von racemischem trans-[2-(4-Carbonsäureethylester-2-iodphenoxy)-1-(4-toluolsulfonyloxy)]-cyclohexan (**rac-1.10**)

rac-1.10d (1.0 g, 2.5 mmol) wurde nach AAV 23 mit Tos₂O (1.0 g, 3.0 mmol) zu **rac-1.10** umgesetzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DCM = 30 : 70) ergab **rac-1.10** (1.3 g, 2.4 mmol, 94 %) als gelbes Öl.

¹H-NMR (δ /ppm; 300 MHz; CDCl₃): 8.35 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H); 7.89 (dd, $J_A = 8.4$ Hz, $J_B = 2.1$ Hz, 1 H); 7.65 (dm, $J = 8.4$ Hz, 2 H); 7.18 (dm, $J = 7.8$ Hz, 2 H); 6.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H); 4.54 – 4.64 (m, 1 H); 4.40 – 4.48 (m, 1 H); 4.35 (q, $J = 6.9$ Hz, 2 H); 2.38 (s, 3 H); 2.11 – 2.28 (m, 1 H); 1.87 – 2.06 (m, 1 H); 1.28 – 1.85 (m, 6 H); 1.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H).

¹³C-NMR (δ /ppm; 75 MHz; CDCl₃): 165.0; 159.6; 144.8; 141.0; 133.6; 131.3; 129.8; 127.7; 125.1; 112.4; 88.8; 87.1; 80.3; 76.7; 61.1; 29.6; 28.6; 21.7; 21.6; 14.4.

IR (ν /cm⁻¹; KBr): 3437 (s, br); 2943 (m); 2867 (w); 1715 (m); 1630 (w); 1592 (m); 1484 (m); 1367 (m); 1301 (m); 1263 (s); 1189 (m); 1177 (s); 1111 (m); 1039 (m); 987 (m); 933 (m); 877 (w); 765 (m); 670 (m); 573 (m); 555 (m).

MS (EI, 70 eV): 544 (M⁺, 34); 499 (5); 446 (7); 372 (8); 292 (34); 264 (23); 247 (79); 219 (8); 207 (5); 191 (4); 155 (62); 121 (14); 91 (54); 81 (100).

HR-MS: C₂₂H₂₅IO₆S theoretisch: 544.0417 gemessen: 544.0427

CHS (%): berechnet: C: 48.54 H: 4.63 S: 5.89

 gefunden: C: 48.92 H: 4.83 S: 7.86

*Herstellung von enantiomerenangereichertem trans-[2-(4-Carbonsäureethylester-2-iodphenoxy)-1-(4-toluolsulfonyloxy)]-cyclohexan (**1.10**)*

Stufe 1: Herstellung von enantiomerenangereichertem trans-[1-(4-Carbonsäureethylester-2-iodphenoxy)]-2-cyclohexanol (**1.10d**)

1.6a wurde nach AAV 20 zu **1.10d** umgesetzt. Ansatz, Reinigung und Ausbeute entsprach **rac-1.10d**. Die analytischen Daten stimmten mit **rac-1.10d** überein (42 % *ee*).

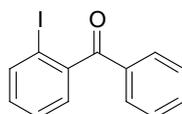
HPLC (OD-H, 93 % *n*-Heptan, 7 % *i*-Propanol; 0.6 ml/min): t_R (min) = 14.2¹¹⁷ 15.9

Stufe 2: Herstellung von enantiomerenangereichertem trans-[2-(4-Carbonsäureethylester-2-iodphenoxy)-1-(4-toluolsulfonyloxy)]-cyclohexan (**1.10**)

1.10d wurde nach AAV 23 zu **1.10** tosyliert. Ansatz, Reinigung und Ausbeute entsprach *rac*-**1.10**. Die analytischen Daten stimmten mit *rac*-**1.10** überein.¹¹³

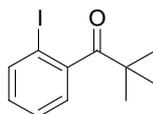
4.2 Herstellung von Substraten für Austauschreaktionen

Herstellung von 2-Iodbenzophenon (**2.1**)



2.1 wurde mittels Friedel-Crafts-Acylierung von Benzol (50.0 ml) mit 2-Iodbenzoylchlorid (8.0 g, 30.0 mmol) gewonnen. Die Reaktion wurde nach einer Literaturmethode durchgeführt.^{118a} Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DCM = 85 : 15) ergab *rac*-**1.10** (1.8 g, 5.8 mmol, 72 %) als gelbes Öl. Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.¹¹⁸

Herstellung von 2-Pivaloyl-iodbenzol (**2.2**)



Aus *t*-BuMgCl (12.5 ml, 20.0 mmol) wurde bei -78 °C nach AAV 6 (Variante B) ein *Knochel*-Cuprat generiert, welches anschließend nach AAV 7 (Variante B) mit 2-Iodbenzoylchlorid (2.7 g, 10.0 mmol) umgesetzt wurde. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET) ergab **2.2** (4.8 g, 16.7 mmol, 84 %) als gelbes Öl.

¹H-NMR (δ/ppm; 300 MHz; CDCl₃): 7.78 – 7.84 (m, 1 H); 7.29 – 7.38 (m, 1 H); 6.99 – 7.12 (m, 2 H); 1.22 (s, 9 H).

¹³C-NMR (δ/ppm; 75 MHz; CDCl₃): 212.8; 146.6; 139.5; 129.9; 127.4; 125.4; 90.7; 44.7; 27.5.

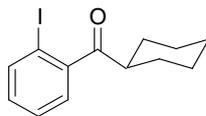
IR (v/cm⁻¹; KBr): 3059 (w); 2969 (s); 2932 (m); 2904 (m); 2869 (m); 1694 (s); 1582 (w); 1478 (m); 1461 (m); 1424 (m); 1393 (m); 1365 (m); 1280 (m); 1195 (m); 1052 (m); 1018 (m); 963 (s); 942 (m); 766 (m); 754 (m); 732 (m); 688 (w); 643 (w); 593 (w); 566 (w).

MS (EI, 70 eV): 288 (M⁺, 5); 231 (100); 203 (8); 104 (2); 76 (5); 57 (5).

HR-MS: C₁₁H₁₃IO theoretisch: 288.0011 gemessen: 287.9990

CH (%): berechnet: C: 45.85 H: 4.55
 gefunden: C: 46.31 H: 4.65

¹¹⁸ a) R. G. Bacon, W. S. Lindsay, *J. Chem. Soc.* **1958**, 1382; b) J. G. Garcia, B. Ramos, L. M. Pratt, A. Rodríguez, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7391.

Herstellung von Cyclohexyl-(2-iodphenyl)-methanon (**2.3**)

Aus *c*-HexMgCl (83.0 ml, 50.0 mmol) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nach AAV 6 (Variante B) ein *Knochel*-Cuprat generiert, welches anschließend nach AAV 7 (Variante B) mit 2-Iodbenzoylchlorid (14.6 g, 55.0 mmol) umgesetzt wurde. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : EE = 98 : 2) ergab **2.3** (8.0 g, 25.5 mmol, 51 %) als gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (δ /ppm; 300 MHz; CDCl_3): 7.87 (dd, $J_A = 7.8\text{ Hz}$, $J_B = 0.9\text{ Hz}$, 1 H); 7.38 (td, $J_A = 7.5\text{ Hz}$, $J_B = 0.9\text{ Hz}$, 1 H); 7.24 (dd, $J_A = 7.8\text{ Hz}$, $J_B = 1.8\text{ Hz}$, 1 H); 7.09 (td, $J_A = 8.1\text{ Hz}$, $J_B = 1.5\text{ Hz}$, 1 H); 3.00 (tt, $J_A = 7.8\text{ Hz}$, $J_B = 3.6\text{ Hz}$, 1 H); 1.22 – 1.95 (m, 10 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ /ppm; 75 MHz; CDCl_3): 208.6; 145.6; 140.2; 131.1; 127.9; 127.6; 91.3; 49.5; 28.6; 25.9; 25.8.

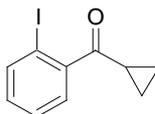
IR (v/cm^{-1} ; KBr): 3059 (w); 2930 (s); 2853 (s); 1698 (s); 1581 (m); 1560 (w); 1460 (w); 1449 (m); 1426 (m); 1367 (w); 1310 (m); 1243 (m); 1206 (m); 1015 (m); 972 (s); 894 (w); 762 (m); 733 (m); 672 (w); 637 (w).

MS (EI, 70 eV): 314 (M^+ , 22); 259 (4); 231 (100); 203 (17); 187 (7); 127 (1); 105 (3); 76 (10).

HR-MS: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{IO}$ theoretisch: 314.0168 gemessen: 314.0169

CH (%): berechnet: C: 49.70 H: 4.81

 gefunden: C: 50.31 H: 4.96

Herstellung von Cyclopropyl-(2-iodphenyl)-methanon (**2.4**)

Ausgehend von *ortho*-Diiodobenzol (9.9 g, 30.0 mmol) wurde nach AAV 2 2-Iodphenylmagnesiumchlorid unter Verwendung von 1.1 Äq. *i*-PrMgCl (20.6 ml, 33.0 mmol) als Austauschreagenz bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ generiert.¹¹⁹ Das so bereitete *Grignard*-Reagenz wurde nach AAV 6 (Variante B) in ein *Knochel*-Cuprat transformiert und anschließend nach AAV 7 (Variante B) mit Cyclopropan säurechlorid (3.8 g, 36.0 mmol) umgesetzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : EE = 98 : 2) ergab **2.4** (0.6 g, 2.2 mmol, 7 %) als klare Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$ (δ /ppm; 300 MHz; CDCl_3): 7.91 (dd, $J_A = 8.1\text{ Hz}$, $J_B = 1.2\text{ Hz}$, 1 H); 7.37 – 7.48 (m, 2 H); 7.08 – 7.14 (m, 1 H); 2.34 – 2.43 (m, 1 H); 1.31 – 1.37 (m, 2 H); 1.08 – 1.15 (m, 2 H).

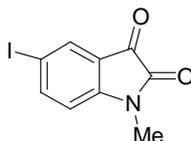
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ /ppm; 75 MHz; CDCl_3): 205.0; 145.6; 140.4; 131.5; 128.5; 128.1; 91.3; 21.3; 13.6.

IR (v/cm^{-1} ; KBr): 3059 (w); 3007 (w); 1679 (s); 1580 (m); 1461 (m); 1442 (m); 1424 (m); 1377 (s); 1262 (w); 1216 (s); 1054 (m); 1032 (m); 1018 (m); 986 (s); 863 (w); 770 (m); 738 (m); 661 (m); 634 (m).

¹¹⁹ GC-Untersuchungen von Proben der Reaktionsmischung zeigten die Bildung zahlreicher Nebenprodukte.

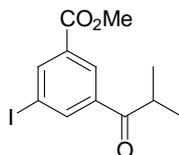
MS (EI, 70 eV): 272 (M^+ , 50); 231 (100); 203 (21); 144 (3); 127 (2); 115 (9); 89 (3).
HR-MS: $C_{10}H_9IO$ theoretisch: 271.9698 gemessen: 271.9709
CH (%): berechnet: C: 44.14 H: 3.33
 gefunden: C: 45.26 H: 3.55

Herstellung von *N*-Methyl-5-iodisatin (**2.5**)



2.5 wurde nach einer Literaturmethode hergestellt.¹²⁰ Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.¹²⁰

Herstellung von 5-Isobutyryl-3-iod-benzoesäuremethylester (**2.6**)



Stufe 1: Herstellung von 3,5-Diod-benzoesäuremethylester (**2.6a**)

3,5-Diamino-benzoesäuremethylester (10.0 g, 60.0 mmol) wurden in 200.0 ml 3-prozentiger H_2SO_4 gelöst und bei 0 °C portionsweise mit $NaNO_2$ (9.0 g, 130.0 mmol) versetzt. Nach 15 min Rühren bei 0 °C wurde eine Lösung von KI (23.0 g, 140.0 mmol) und CuI (2.0 g, 10.0 mmol) in 100.0 ml Wasser langsam zugetropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch langsam auf RT erwärmt und nachdem 90 min bei RT gerührt worden war, 60 min bis zum Sieden erhitzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DCM = 90 : 10) ergab **2.6a** (4.4 g, 11.4 mmol, 19 %) als weißer Feststoff (Smp.: 95 – 96 °C). Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.¹²¹

Stufe 2: Herstellung von 5-Isobutyryl-3-iod-benzoesäuremethylester (**2.6**)

An **2.6a** (1.2 g, 3.0 mmol) wurde nach AAV 2 unter Verwendung von 1.1 Äq. *i*-PrMgCl (2.1 ml, 3.3 mmol) als Austauschreagenz bei -30 °C ein Iod-Magnesium-Austausch durchgeführt. Das so bereitete *Grignard*-Reagenz wurde nach AAV 6 (Variante B) bei -30 °C in ein Cuprat transformiert und anschließend nach AAV 7 (Variante B) mit Isobuttersäurechlorid (0.4 g, 3.8

¹²⁰ S. E. Webber, J. Tikhe, S. T. Worland, S. A. Fuhrman, T. F. Hendrickson, D. A. Matthews, R. A. Love, A. K. Patick, J. W. Meador, R. A. Ferre, E. L. Brown, D. M. DeLisle, C. E. Ford, S. L. Binford, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 5072.

¹²¹ a) A. Endres, G. Maas, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3999; b) F. Li, S. I. Yang, Y. Ciringh, J. Seth, C. H. Martin III., D. L. Singh, D. Kim, R. R. Birge, D. F. Bocian, D. Holten, J. S. Lindsey, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10001.

mmol) umgesetzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DEE = 96 : 4) ergab **2.6** (0.6 g, 1.9 mmol, 77 %) als weißer Feststoff (Smp.: 74 – 76 °C).

¹H-NMR (δ/ppm; 300 MHz; CDCl₃): 8.53 (dd, $J_A = 1.5$ Hz, $J_B = 1.5$ Hz, 1 H); 8.50 (dd, $J_A = 1.5$ Hz, $J_B = 1.5$ Hz, 1 H); 8.44 (dd, $J_A = 1.5$ Hz, $J_B = 1.5$ Hz, 1 H); 3.95 (s, 3 H); 3.52 (sept, $J = 7.2$ Hz, 1 H); 1.22 (d, $J = 7.2$ Hz, 6 H).

¹³C-NMR (δ/ppm; 75 MHz; CDCl₃): 202.3; 165.0; 142.3; 141.4; 138.1; 132.4; 128.5; 94.3; 52.8; 35.7; 19.0.

IR (v/cm⁻¹; KBr): 3064 (m); 2976 (m); 2876 (w); 1723 (s); 1686 (s); 1589 (w); 1567 (m); 1471 (w); 1442 (m); 1421 (w); 1385 (m); 1358 (m); 1294 (s); 1279 (s); 1256 (m); 1214 (s); 1166 (m); 1126 (w); 1090 (w); 1020 (m); 963 (m); 904 (w); 887 (w); 776 (w); 762 (w); 742 (s); 715 (m); 666 (m); 476 (w).

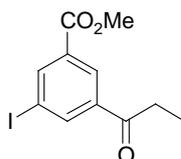
MS (EI, 70 eV): 332 (M⁺, 13); 301 (3); 289 (100); 261 (13); 246 (7); 203 (1); 162 (2); 134 (3); 102 (2); 75 (11).

HR-MS: C₁₂H₁₃IO₃ theoretisch: 331.9909 gemessen: 331.9891

CHI (%): berechnet: C: 43.39 H: 3.95 I: 38.21

 gefunden: C: 43.17 H: 3.64 I: 38.20

Herstellung von 3-Iod-5-propionyl-benzoesäuremethylester (**2.7**)



An **2.6a** (1.2 g, 3.0 mmol) wurde nach AAV 2 unter Verwendung von 1.1 Äq. *i*-PrMgCl (2.1 ml, 3.3 mmol) als Austauschreagenz bei -30 °C ein Iod-Magnesium-Austausch durchgeführt. Das so bereitete *Grignard*-Reagenz wurde nach AAV 6 (Variante B) bei -30 °C in ein Cuprat transformiert und anschließend nach AAV 7 (Variante B) mit Propansäurechlorid (0.4 g, 3.8 mmol) umgesetzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DCM = 80 : 20) ergab **2.7** (0.4 g, 1.2 mmol, 40 %) als weißer Feststoff (Smp.: 133 – 134 °C).

¹H-NMR (δ/ppm; 300 MHz; CDCl₃): 8.50 – 8.55 (m, 2 H); 8.46 (dd, $J_A = 1.8$ Hz, $J_B = 1.8$ Hz, 1 H); 3.95 (s, 3 H); 3.01 (q, $J = 7.5$ Hz, 2 H); 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H).

¹³C-NMR (δ/ppm; 75 MHz; CDCl₃): 198.6; 165.0; 142.4; 141.0; 138.7; 132.4; 128.3; 94.2; 52.8; 32.1; 8.1.

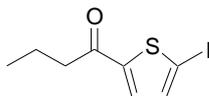
IR (v/cm⁻¹; KBr): 3078 (m); 2984 (w); 2946 (w); 1729 (s); 1681 (s); 1596 (w); 1564 (m); 1436 (w); 1354 (w); 1281 (s); 1258 (m); 1206 (s); 958 (m); 761 (m); 718 (w); 670 (w).

MS (EI, 70 eV): 318 (M⁺, 21); 289 (100); 261 (20); 246 (13); 229 (2); 203 (3); 162 (5); 134 (6); 102 (3).

HR-MS: C₁₁H₁₁IO₃ theoretisch: 317.9753 gemessen: 317.9719

CHI (%): berechnet: C: 41.53 H: 3.49 I: 39.89

 gefunden: C: 41.56 H: 3.31 I: 39.86

Herstellung von 5-Butyryl-2-iodthiophen (**2.9**)

Aus 2,5-Diiodthiophen (1.7 g, 5.0 mmol) wurde nach AAV 2 5-(2-Iodthiophenyl)-magnesiumchlorid unter Verwendung von 1.1 Äq. *i*-PrMgCl (3.4 ml, 5.5 mmol) als Austauschreagenz bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ generiert. Das so bereitete *Grignard*-Reagenz wurde nach AAV 6 (Variante B) bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ in ein *Knochel*-Cuprat transformiert und anschließend nach AAV 7 (Variante B) mit Butansäurechlorid (0.7 g, 6.5 mmol) umgesetzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DEE = 96 : 4) ergab **2.9** (1.2 g, 4.3 mmol, 86 %) als gelber Feststoff (Smp.: $42 - 44\text{ }^{\circ}\text{C}$).

$^1\text{H-NMR}$ (δ /ppm; 300 MHz; CDCl_3): 7.27 – 7.33 (m, 2 H); 2.80 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2 H); 1.75 (tq, $J_A = 6.9\text{ Hz}$, $J_B = 6.9\text{ Hz}$, 2 H); 0.99 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ /ppm; 75 MHz; CDCl_3): 192.0; 150.5; 138.1; 132.5; 84.9; 41.0; 18.2; 13.9.

IR (v/cm^{-1} ; KBr): 2963 (m); 2933 (w); 2874 (m); 1657 (s); 1519 (m); 1466 (m); 1409 (s); 1312 (m); 1288 (w); 1215 (s); 1068 (m); 966 (m); 939 (m); 884 (w); 803 (s); 756 (m); 590 (w); 448 (m).

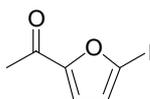
MS (EI, 70 eV): 280 (M^+ , 13); 265 (2); 252 (32); 237 (100); 223 (1); 209 (3); 165 (1); 153 (18); 138 (1); 127 (1); 110 (5); 96 (1); 82 (12).

HR-MS: $\text{C}_8\text{H}_9\text{IOS}$

theoretisch: 279.9419 gemessen: 279.9401

CHIS (%): berechnet: C: 34.30 H: 3.24 I: 45.30 S: 11.45

 gefunden: C: 34.58 H: 3.29 I: 45.27 S: 11.21

Herstellung von 5-Acetyl-2-iodfuran (**2.11**)

Aus **2.8a** (1.6 g, 5.0 mmol) wurde nach AAV 2 2-Iodfuranlylmagnesiumchlorid unter Verwendung von 1.1 Äq. *i*-PrMgCl (3.4 ml, 5.5 mmol) als Austauschreagenz bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ generiert. Das so bereitete *Grignard*-Reagenz wurde nach AAV 6 (Variante B) bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ in ein *Knochel*-Cuprat transformiert und anschließend nach AAV 7 (Variante B) mit Essigsäurechlorid (0.6 g, 7.5 mmol) umgesetzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DEE = 95 : 5) ergab **2.11** (1.0 g, 4.3 mmol, 86 %) als gelber Feststoff (Smp.: $85 - 86\text{ }^{\circ}\text{C}$).

$^1\text{H-NMR}$ (δ /ppm; 300 MHz; CDCl_3): 7.03 (d, $J = 3.6\text{ Hz}$, 1 H); 6.70 (d, $J = 3.6\text{ Hz}$, 1 H); 2.46 (s, 3 H).

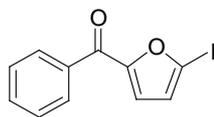
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ /ppm; 75 MHz; CDCl_3): 185.5; 158.2; 123.0; 118.9; 96.0; 25.9.

IR (v/cm^{-1} ; KBr): 3132 (m); 3110 (w); 3081 (m); 1656 (s); 1562 (m); 1553 (m); 1441 (s); 1360 (s); 1297 (s); 1278 (m); 1200 (m); 1128 (w); 1120 (w); 1090 (m); 1035 (m); 1018 (m); 972 (m); 928 (m); 902 (m); 809 (s); 632 (m).

MS (EI, 70 eV): 236 (M^+ , 62); 221 (100); 165 (6); 151 (5); 136 (4); 119 (6); 105 (15); 94 (11); 91 (15); 77 (14).

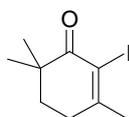
CHI (%):	berechnet:	C: 30.53	H: 2.14	I: 53.77
	gefunden:	C: 30.73	H: 2.18	I: 53.75

Herstellung von 5-Benzoyl-2-iodfuran (**2.12**)



Aus **2.8a** (1.6 g, 5.0 mmol) wurde nach AAV 2 5-(2-Iodfuran-yl)-magnesiumchlorid unter Verwendung von 1.1 äq. *i*-PrMgCl (3.4 ml, 5.5 mmol) als Austauschreagenz bei -50 °C generiert. Das so bereitete Grignard-Reagenz wurde nach AAV 6 (Variante B) bei -50 °C in ein Knochel-Cuprat transformiert und anschließend nach AAV 7 (Variante B) mit Benzoylchlorid (0.9 g, 6.3 mmol) umgesetzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DEE = 90 : 10) ergab **2.12** (0.9 g, 2.9 mmol, 58 %) als gelbes Öl.¹²³ Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.¹²⁴

Herstellung von 2-Iod-3,6,6-trimethyl-2-cyclohexenon (**2.13**)



Stufe 1: Herstellung von racemischem 3,6-Dimethyl-2-cyclohexenon (**rac-2.13b**)

rac-2.13b wurde nach einer Literaturmethode hergestellt.¹²⁵

Stufe 2: Herstellung von 3,6,6-Trimethyl-2-cyclohexenon (**2.13c**)

Analog zur Herstellung von **rac-2.13b** wurde zu einer Lösung von Diisopropylamin (8.4 ml, 60.0 mmol) in 50 ml THF bei -78 °C langsam *n*-BuLi (35.0 ml, 55.0 mmol) getropft. Das Kühlbad wurde entfernt, und das Gemisch wurde bis zum Erreichen von -10 °C weiter gerührt. Dann wurde erneut auf -78 °C gekühlt und langsam innerhalb von 30 min **rac-2.13b** (6.2 g, 7.0 ml, 50.0 mmol) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde weitere 30 min bei -78 °C gerührt, bevor Methyljodid (21.3 g, 9.3 ml, 150.0 mmol) zugegeben wurden. Anschließend wurde langsam auf RT erwärmt und 24 h gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von 100.0 ml Wasser abgebrochen. Standardaufarbeitung und Destillation (MPV, Sdp.: 70 °C) ergab

¹²³ Die Synthese nach einer Literaturmethode, nach der Furane und Thiophene selektiv in 2-Position mit einem Gemisch aus HgO und I₂ iodiert werden, war erfolglos: F.-T. Luo, A. C. Bajji, *J. Chin. Chem. Soc.* **2000**, *47*, 257.

¹²⁴ a) R. Grigg, J. A. Knight, M. V. Sargent, *J. Chem. Soc., Abstracts* **1965**, 6057; b) R. Grigg, M. V. Sargent, D. H. Williams, J. A. Knight, *Tetrahedron* **1965**, *21*, 3441; c) D. J. Chadwick, J. Chambers, G. D. Meakins, R. L. Roger, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1975**, 13.

¹²⁵ E. Piers, J. S. M. Wai, *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 146. Für analytische Daten siehe auch: J. P. Marino, C. Jaén, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3165.

2.13c (6.9 g, 49.8 mmol, 83 %) als klares Öl. Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.¹²⁶

Stufe 3: Herstellung von 2-Iod-3,6-dimethyl-2-cyclohexanon (**2.13**)

2.13 wurde nach einer Literaturvorschrift ausgehend von **2.13c** (0.6, 4.0 mmol) hergestellt¹²⁷ Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DEE = 75 : 25) ergab **2.13** (0.2 g, 0.8 mmol, 20 %) als braunes Öl.

¹H-NMR (δ /ppm; 300 MHz; CDCl₃): 2.56 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H); 2.22 (s, 3 H); 1.83 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H); 1.15 (s, 6 H).

¹³C-NMR (δ /ppm; 75 MHz; CDCl₃): 196.9; 164.3; 106.4; 40.9; 35.4; 31.7; 31.6; 24.8.

IR (ν /cm⁻¹; KBr): 2964 (m); 2923 (m); 1680 (s); 1596 (m); 1210 (m); 1109 (m).

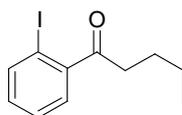
MS (EI, 70 eV): 264 (M⁺, 51); 249 (1); 236 (4); 208 (100); 180 (1); 137 (1).

HR-MS: C₉H₁₃IO theoretisch: 264.0011 gemessen: 263.9993

CHI (%): berechnet: C: 40.93 H: 4.96 I: 48.05

 gefunden: C: 41.10 H: 5.09 I: 48.04

Herstellung von *n*-Butyl-(2-iodphenyl)-methanon (**2.30**)



Aus *n*-BuLi (23.0 ml, 37.0 mmol) wurde bei -78 °C nach AAV 6 (Variante B) ein *Knochel*-Cuprat generiert, welches anschließend nach AAV 7 (Variante B) mit 2-Iodbenzoylchlorid (10.1 g, 35.0 mmol) umgesetzt wurde. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : EE = 97 : 3) ergab **2.30** (8.5 g, 29.5 mmol, 84 %) als hellgelbes Öl.

¹H-NMR (δ /ppm; 300 MHz; CDCl₃): 7.91 (ddd, $J_A = 8.7$ Hz, $J_B = 1.2$ Hz, $J_C = 0.9$ Hz, 1 H); 7.34 – 7.42 (m, 2 H); 7.12 (ddd, $J_A = 15.0$ Hz, $J_B = 9.3$ Hz, $J_C = 2.1$ Hz, 1 H); 2.90 (t, $J = 7.2$, 2 H); 1.64 – 1.75 (m, 2 H); 1.38 – 1.47 (m, 2 H); 0.96 (t, $J = 7.2$, 3 H).

¹³C-NMR (δ /ppm; 75 MHz; CDCl₃): 205.3; 145.1; 140.5; 131.4; 128.1; 127.7; 91.0; 41.9; 26.2; 22.4; 14.0.

IR (ν /cm⁻¹; KBr): 3061 (w); 2957 (s); 2931 (s); 2871 (m); 1699 (s); 1582 (m); 1561 (w); 1462 (m); 1428 (m); 1402 (w); 1277 (w); 1250 (w); 1207 (m); 1111 (m); 1050 (w); 1005 (m); 969 (w); 755 (m); 729 (m); 666 (w); 637 (w).

MS (EI, 70 eV): 288 (M⁺, 9); 246 (66); 231 (100); 203 (28); 161 (3); 128 (2); 127 (2); 105 (6); 91 (3); 76 (24).

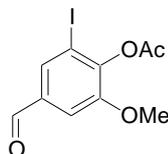
HR-MS: C₁₁H₁₃IO theoretisch: 288.0011 gemessen: 288.0010

CHI (%): berechnet: C: 45.85 H: 4.55 I: 44.04

 gefunden: C: 45.96 H: 4.46 I: 44.00

¹²⁶ D. C. Hawkinson, R. M. Pollack, *Biochemistry* **1993**, *32*, 694.

¹²⁷ E.-i. Negishi, Z. Tan, S.-Y. Liou, B. Liao, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10197.

Herstellung von 4-Acetoxy-3-iod-5-methoxy-benzaldehyd (**2.34**)

4-Hydroxy-3-iod-5-methoxy-benzaldehyd (5.6 g, 20.0 mmol) wurde nach AAV 18 mit 2.5 Äq. Essigsäureanhydrid (5.1 g, 50.0 mmol) verestert. Die Umsetzung war nach 3 d bei RT beendet. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : EE = 85 : 15) ergab **2.34** (2.4 g, 7.6 mmol, 38 %) als weißer Feststoff (Smp.: 105 – 107 °C).

¹H-NMR (δ/ppm; 300 MHz; CDCl₃): 9.83 (s, 1 H); 7.86 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H); 7.43 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H); 3.88 (s, 3 H); 2.39 (s, 3 H).

¹³C-NMR (δ/ppm; 75 MHz; CDCl₃): 189.7; 167.3; 152.5; 146.0; 136.1; 133.9; 110.9; 92.2; 56.5; 20.8.

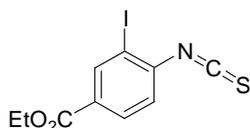
IR (ν/cm⁻¹; KBr): 3082 (w); 3054 (w); 2966 (w); 2944 (w); 2853 (w); 1769 (s); 1687 (s); 1585 (s); 1465 (s); 1418 (s); 1388 (s); 1369 (s); 1316 (m); 1274 (s); 1208 (s); 1139 (s); 1042 (s); 1007 (m); 972 (m); 906 (m); 852 (m); 820 (w); 794 (m); 730 (m); 680 (m); 606 (m); 574 (m); 528 (m).

MS (EI, 70 eV): 320 (M⁺, 7); 278 (100); 263 (2); 249 (2); 235 (4); 221 (1); 206 (1); 193 (1); 178 (1); 135 (4); 122 (1); 107 (2); 94 (1).

HR-MS: C₁₀H₉IO₄ theoretisch: 319.9546 gemessen: 319.9576

CHI (%): berechnet: C: 37.52 H: 2.83 I: 39.65

 gefunden: C: 37.86 H: 2.84 I: 39.64

Herstellung von 4-Isothiocyanato-3-iod-benzoessäureethylester (**2.36**)

1.5a (2.9 g, 10.0 mmol) wurde in 20.0 ml Aceton gelöst und bei 0 °C unter kräftigem Rühren langsam mit Thiophosgen (1.4 g, 12.0 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde weitere 3 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde die Umsetzung per GC geprüft, und, nachdem die Reaktion beendet war, durch Zugabe von 100.0 ml Eiswasser abgebrochen. Es wurde noch 1 h gerührt dann mit DEE extrahiert. Nachdem die organische Phase erst mit gesättigter NaCl-Lösung und anschließend mit MgSO₄ getrocknet worden war, wurde das Lösungsmittel entfernt. **2.36** wurde als hellbrauner Feststoff (Smp.: 84 – 85 °C) (3.3 g, 9.9 mmol, 99 %) isoliert.

¹H-NMR (δ/ppm; 300 MHz; CDCl₃): 8.47 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H); 7.99 (dd, *J*_A = 8.4 Hz, *J*_B = 1.8 Hz, 1 H); 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H); 4.38 (q, *J* = 7.8 Hz, 2 H); 1.39 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H).

¹³C-NMR (δ/ppm; 75 MHz; CDCl₃): 164.5; 141.1; 139.4; 139.1; 130.7; 130.5; 126.9; 94.0; 62.1; 14.7.

IR (ν/cm⁻¹; KBr): 3084 (w); 2987 (w); 2973 (w); 2927 (w); 2209 (m); 2114 (s, br); 1710 (s); 1585 (m); 1470 (m); 1384 (m); 1364 (m); 1276 (s); 1232 (s); 1126 (m); 1109 (m); 1026 (m); 935 (m); 914 (w); 856 (m); 844 (m); 761 (m); 722 (w).

MS (EI, 70 eV): 333 (M^+ , 100); 305 (53); 288 (99); 260 (16); 228 (2); 206 (1); 178 (2); 161 (3); 133 (30).

HR-MS: $C_{10}H_8INO_2S$

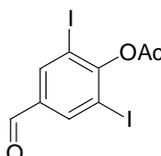
theoretisch: 332.9320 gemessen: 332.9308

CHINS (%):

berechnet: C: 36.05 H: 2.42 I: 38.09 N: 4.20
S: 9.63

gefunden: C: 35.93 H: 2.46 I: 38.05 N: 4.09
S: 10.07

Herstellung von 4-Acetoxy-3,5-diod-benzaldehyd (**2.38**)



3,5-Diod-4-hydroxy-benzaldehyd (7.5 g, 20.0 mmol) wurde nach AAV 18 mit 2.5 Äq. Essigsäureanhydrid (5.1 g, 50.0 mmol) verestert. Die Umsetzung war nach 3 d bei RT beendet. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (Tol) ergab **2.38** (3.8 g, 9.2 mmol, 46 %) als weißer Feststoff (Smp.: 61 – 63 °C).

1H -NMR (δ /ppm; 300 MHz; $CDCl_3$): 9.85 (s, 1 H); 8.28 (s, 2 H); 2.44 (s, 3 H).

^{13}C -NMR (δ /ppm; 75 MHz; $CDCl_3$): 188.0; 166.6; 156.2; 140.6; 136.5; 91.4; 21.3.

IR (ν/cm^{-1} ; KBr): 2927 (w); 2855 (w); 1764 (s); 1686 (s); 1573 (w); 1546 (m); 1431 (w); 1378 (m); 1366 (m); 1232 (m); 1190 (s); 1050 (w); 1012 (m); 913 (m); 891 (m); 875 (m); 809 (w); 723 (m); 702 (m); 667 (m).

MS (EI, 70 eV): 416 (M^+ , 23); 374 (100); 345 (2); 317 (1); 289 (1); 245 (5); 218 (4); 189 (2); 162 (1); 127 (1); 92 (1).

HR-MS: $C_9H_6I_2O_3$

theoretisch: 415.8406 gemessen: 415.8395

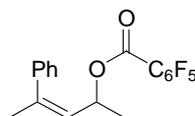
CHI (%):

berechnet: C: 25.99 H: 1.45 I: 61.02

gefunden: C: 26.13 H: 1.51 I: 61.01

4.3 Edukte für die allylische Substitution

Herstellung von racemischem Pentafluorbenzoesäure-(Z)-1-methyl-3-phenyl-2-butenyl-ester (**rac-5.1**)



Stufe 1: Herstellung von racemischem 4-Phenyl-3-buten-2-ol (**rac-5.1a**)

Iodobenzol (4.1 g, 20.0 mmol) wurde mit *rac*-3-Butinol (1.7 g, 24.0 mmol) nach AAV 15 zu **rac-5.1a** umgesetzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (DCM)

ergab **rac-5.1a** (2.9 g, 19.8 mmol, 99 %) als klares Öl. Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.¹²⁸

Stufe 2: Herstellung von racemischem (E)-4-Phenyl-4-tributylstannyl-3-buten-2-ol (**rac-5.1b**)

rac-5.1a (2.9 g, 20.0 mmol) wurde nach AAV 16 mit Bu₃SnH (7.0 g, 24.0 mmol) hydrostannyliert. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : EE = 94 : 6) ergab **rac-5.1b** (7.7 g, 17.6 mmol, 88 %) als klares Öl.

¹H-NMR (δ/ppm; 300 MHz; CDCl₃): 7.24 – 7.32 (m, 2 H); 7.10 – 7.18 (m, 1 H); 6.90 – 6.97 (m, 2 H); 5.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H); 4.30 – 4.45 (m, 1 H); 1.38 – 1.60 (m, 6 H); 1.20 – 1.35 (m, 10 H); 0.84 – 0.94 (m, 15 H).

¹³C-NMR (δ/ppm; 75 MHz; CDCl₃): 147.1; 144.8; 144.4; 128.2; 126.5; 125.2; 65.2; 29.0; 27.3; 23.6; 13.7; 10.0.

IR (ν/cm⁻¹; KBr): 3338 (m, br); 3074 (w); 2957 (s); 2926 (s); 2872 (m); 2853 (m); 1594 (w); 1489 (w); 1464 (m); 1376 (w); 1128 (w); 1054 (m); 874 (w); 762 (w); 702 (m).

MS (EI, 70 eV): 437 (M⁺-H, 9); 381 (100); 363 (11); 325 (34); 307 (23); 265 (10); 249 (52); 177 (46); 131 (76); 103 (20); 91 (16).

HR-MS: C₂₂H₃₈OSn - H theoretisch: 437.1866 gemessen: 437.1847

CH (%): berechnet: C: 60.43 H: 8.76

 gefunden: C: 60.39 H: 8.36

Stufe 3: Herstellung von racemischem (E)-4-Iod-4-phenyl-3-buten-2-ol (**rac-5.1c**)

rac-5.1b (6.6 g, 15.0 mmol) wurde nach AAV 27 mit I₂ (4.2 g, 16.5 mmol) zu **rac-5.1c** umgesetzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (DCM) ergab **rac-5.1c** (4.1 g, 14.9 mmol, 99 %) als lichtempfindlicher, gelber Feststoff (Smp.: 69 – 71 °C).

¹H-NMR (δ/ppm; 300 MHz; CDCl₃): 7.18 – 7.25 (m, 5 H); 6.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H); 4.04 – 4.21 (m, 1 H); 1.47 – 1.54 (m, 1 H); 1.19 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H).

¹³C-NMR (δ/ppm; 75 MHz; CDCl₃): 146.2; 141.4; 128.6; 128.4; 98.3; 88.9; 66.8; 23.0.

IR (ν/cm⁻¹; KBr): 3271 (m, br); 3076 (w); 3056 (w); 2974 (w); 2924 (w); 1632 (w); 1488 (w); 1440 (m); 1372 (m); 1307 (m); 1174 (m); 1130 (s); 1064 (s); 1029 (w); 938 (m); 868 (m); 812 (w); 766 (m); 701 (s); 680 (m); 548 (w).

MS (EI, 70 eV): 274 (M⁺, 1); 259 (3); 241 (2); 147 (74); 131 (8); 103 (100); 91 (1); 77 (12).

HR-MS: C₁₀H₁₁IO theoretisch: 273.9855 gemessen: 273.9868.

CHI (%): berechnet: C: 43.82 H: 4.05 I: 46.30

 gefunden: C: 43.86 H: 4.20 I: 46.26

Stufe 4: Herstellung von racemischem (Z)-4-phenyl-3-penten-2-ol (**rac-5.1d**)

Nach AAV 5 wurde aus MeLi (18.8 ml, 30.0 mmol) und ZnCl₂-Lösung (22.0 ml, 33.0 mmol) MeZnCl bereitet, welches anschließend nach AAV 11 mit **rac-5.1c** (3.3 g, 12.0 mmol) in Gegenwart von Pd(dba)₂ (170 mg, 2.5 mol%) und tfp (140 mg, 5.0 mol%) zu **rac-5.1d** umgesetzt wurde. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (DCM) ergab **rac-**

¹²⁸ a) M. P. R. Spee, J. Boersma, M. D. Meijer, M. Q. Slagt, G. van Koten, J. W. Geus, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1647; b) K. Shokat, T. Uno, P. G. Schultz, *J. Am Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2261.

5.1d (1.9 g, 11.8 mmol, 98 %) als klares Öl. Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.¹²⁹

Stufe 5: Herstellung von racemischem Pentafluorbenzoesäure-(Z)-1-methyl-3-phenyl-2-butenyl-ester (**rac-5.1**)

rac-5.1d (0.5 g, 3.0 mmol) wurde nach AAV 24 zum Pentafluorbenzoesäureester (0.8 g, 3.6 mmol) verestert. **rac-5.1** wurde als klares Öl (1.0 g, 2.9 mmol, 98 %) isoliert.¹³⁰

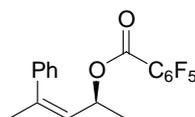
¹H-NMR (δ /ppm; 300 MHz; CDCl₃): 7.06 – 7.32 (m, 5 H); 5.40 – 5.52 (m, 2 H); 2.00 (d, J = 1.5 Hz, 3 H); 1.32 (d, J = 6.3 Hz, 3 H).

¹³C-NMR (δ /ppm; 75 MHz; CDCl₃):¹³¹ 142.2; 140.8; 128.5; 127.5; 127.5; 125.7; 72.8; 25.9; 21.1.

IR (ν /cm⁻¹; KBr): 2978 (w); 1739 (s); 1653 (m); 1524 (s); 1499 (s); 1423 (w); 1377 (w); 1340 (s); 1324 (m); 1234 (s); 1156 (w); 1102 (w); 1062 (w); 1033 (m); 997 (s); 943 (m); 859 (m); 767 (m); 702 (m).

CH (%):
 berechnet: C: 60.68 H: 3.68
 gefunden: C: 60.81 H: 3.62

Herstellung von enantiomerenreinem Pentafluorbenzoesäure-(Z)-1-methyl-3-phenyl-2-butenyl-ester (**5.1**)



Herstellung von enantiomerenreinem (S)-2-Butinol

(S)-2-Butinol wurde nach einer Literaturmethode hergestellt.¹³² Die analytischen Daten stimmten mit authentischen Proben überein (> 99 % *ee*).

GC (Säule A, 40 °C isotherm):¹³³ t_R (min) = 4.3 (S – (-))¹¹⁷ 4.5 (R – (+))

Herstellung von enantiomerenreinem Pentafluorbenzoesäure-(Z)-1-methyl-3-phenyl-2-butenyl-ester (**5.1**)

Bei der Herstellung von **5.1** wurde wie bei **rac-5.1** verfahren. Ansatz, Reinigung und Ausbeute entsprach **rac-5.1**. Die analytischen Daten stimmten mit **rac-5.1** überein (99 % *ee*).

HPLC (OD-H, 99 % *n*-Heptan, 1 % *i*-Propanol; 0.5 ml/min): t_R (min) = 8.6¹¹⁷ 9.9

¹²⁹ W. Adam, H.-U. Humpf, K. J. Roschmann, C. R. Saha-Möller, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5796.

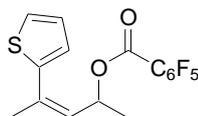
¹³⁰ Die Verbindung **5.1** war massenspektroskopisch nicht detektierbar.

¹³¹ Die ¹³C-Signale des Pentafluorbenzoylestere waren aufgrund der C-F Kopplung nicht erkennbar.

¹³² a) T. J. Grattan, J. S. Whitehurst, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 11; b) A. S. Cotterill, M. Gill, A. Gimenez, N. M. Milanovic, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 3269.

¹³³ Die Zuordnung der Signale zu den absoluten Konfigurationen erfolgte durch Vergleichsmessung einer käuflichen Probe.

Versuch zur Herstellung von racemischem 2-Pentafluorbenzoesäure-[4-(2-thiophenyl)]-3-pentenester (**rac-5.2**)



Stufe 1: Herstellung von racemischem 4-(2-Thiophenyl)-3-buten-2-ol (**rac-5.2a**)

2-Iod-thiophen (4.2 g, 20.0 mmol) wurde mit *rac*-3-Butinol (1.7 g, 24.0 mmol) nach AAV 15 umgesetzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (DCM) ergab **rac-5.2a** (2.4 g, 16.0 mmol, 80 %) als braunes Öl.

¹H-NMR (δ/ppm; 300 MHz; CDCl₃): 7.27 (dd, $J_A = 5.4$ Hz, $J_B = 1.2$ Hz, 1 H); 7.22 (dd, $J_A = 3.6$ Hz, $J_B = 1.2$ Hz, 1 H); 6.98 (dd, $J_A = 5.4$ Hz, $J_B = 3.6$ Hz, 1 H); 4.78 (q, $J = 6.9$ Hz, 1 H); 1.98 (s, 1 H); 1.57 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H).

¹³C-NMR (δ/ppm; 75 MHz; CDCl₃): 132.2; 127.3; 127.0; 122.6; 94.8; 88.7; 59.1; 24.3.

IR (ν/cm⁻¹; KBr): 3337 (s, br); 3107 (w); 2983 (m); 2931 (w); 2874 (w); 2221 (w); 1518 (w); 1448 (m); 1426 (m); 1371 (m); 1326 (m); 1286 (w); 1192 (s); 1101 (s); 1076 (m); 1045 (m); 1025 (s); 918 (m); 854 (m); 832 (m); 702 (s).

MS (EI, 70 eV): 152 (M⁺, 47); 137 (100); 123 (3); 109 (48); 97 (2); 91 (5); 74 (2); 69 (5).

HR-MS: C₈H₈OS theoretisch: 152.0296 gemessen: 152.0289

CHS (%): berechnet: C: 63.13 H: 5.30 S: 21.06
 gefunden: C: 62.32 H: 5.25 S: 20.35

Stufe 2: Herstellung von racemischem (E)-4-(2-Thiophenyl)-4-tributylstannyl-3-buten-2-ol (**rac-5.2b**)

rac-5.2a (2.3 g, 15.0 mmol) wurde nach AAV 16 mit Bu₃SnH (5.2 g, 18.0 mmol) hydrostannyliert. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (DCM) ergab **rac-5.2b** (6.1 g, 13.8 mmol, 92 %) als gelbes Öl.

¹H-NMR (δ/ppm; 300 MHz; CDCl₃): 7.16 (dd, $J_A = 5.4$ Hz, $J_B = 0.9$ Hz, 1 H); 6.95 (dd, $J_A = 5.4$ Hz, $J_B = 3.6$ Hz, 1 H); 6.62 (dd, $J_A = 3.6$ Hz, $J_B = 1.5$ Hz, 1 H); 5.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H); 4.64 – 4.80 (m, 1 H); 1.40 – 1.60 (m, 6 H); 1.20 – 1.28 (m, 10 H); 0.80 – 1.00 (m, 15 H).

¹³C-NMR (δ/ppm; 75 MHz; CDCl₃): 147.3; 145.5; 137.8; 127.1; 124.2; 124.0; 65.2; 29.0; 27.3; 23.5; 13.7; 10.4.

IR (ν/cm⁻¹; KBr): 3338 (m, br); 2957 (s); 2926 (s); 2871 (m); 2854 (m); 1464 (m); 1432 (w); 1376 (m); 1222 (w); 1110 (m); 1055 (m); 936 (w); 876 (m); 687 (s).

MS (EI, 70 eV): 387 (M⁺-Bu, 100); 369 (41); 313 (76); 255 (36); 235 (41); 179 (55); 153 (66); 137 (55); 109 (47); 105 (22).

HR-MS: C₂₀H₃₆OSSn – C₄H₉ theoretisch: 387.0805 gemessen: 387.0814

CHS (%): berechnet: C: 54.19 H: 8.19 S: 7.23
 gefunden: C: 54.08 H: 8.15 S: 7.43

Stufe 3: Herstellung von racemischem (*E*)-4-(2-Thiophenyl)-4-iod-3-buten-2-ol (**rac-5.2c**)

rac-5.2b (5.3 g, 12.0 mmol) wurde nach AAV 27 mit I₂ (3.4 g, 13.2 mmol) zu **rac-5.2c** umgesetzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (DCM) ergab **rac-5.2c** (3.3 g, 11.9 mmol, 99 %) als braunes Öl.

¹H-NMR (δ/ppm; 600 MHz; CDCl₃): 7.37 (dd, *J*_A = 5.4 Hz, *J*_B = 1.2 Hz, 1 H); 7.16 (dd, *J*_A = 3.0 Hz, *J*_B = 1.2 Hz, 1 H); 7.00 (dd, *J*_A = 5.4 Hz, *J*_B = 3.6 Hz, 1 H); 6.54 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H); 4.55 – 4.62 (m, 1 H); 1.75 (s, 1 H); 1.32 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H).

¹³C-NMR (δ/ppm; 150 MHz; CDCl₃): 147.8; 143.0; 129.0; 127.0; 126.9; 87.9; 67.0; 23.0.

IR (ν/cm⁻¹; KBr): 3435 (s, br); 3070 (w); 2963 (m); 2923 (m); 2865 (w); 1646 (m); 1513 (w); 1450 (m); 1414 (m); 1372 (w); 1248 (w); 1226 (m); 828 (w); 801 (s); 700 (m).

MS (EI, 70 eV): 280 (M⁺, 4); 262 (2); 153 (100); 135 (7); 109 (67); 91 (3).

HR-MS: C₈H₉IOS theoretisch: 279.9419 gemessen: 279.9427

CHS (%): berechnet: C: 34.30 H: 3.24 S: 11.44

 gefunden: C: 34.48 H: 3.37 S: 10.64

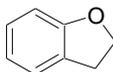
Stufe 4: Versuch zur Herstellung von racemischem (*Z*)-4-(2-Thiophenyl)-3-penten-2-ol (**rac-5.2d**)

Nach AAV 5 wurde aus MeLi (13.8 ml, 22.0 mmol) und ZnCl₂-Lösung (15.5 ml, 23.0 mmol) MeZnCl bereitet. Anschließend wurde versucht, das frisch bereitete MeZnCl nach AAV 11 mit **rac-5.2c** (2.8 g, 10.0 mmol) in Gegenwart von Pd(dba)₂ (140 mg, 2.5 mol%) und tfp (120 mg, 5.0 mol%) zu **rac-5.2d** umzusetzen. Das Produkt konnte nicht in sauberer Form isoliert werden.

5 Die Experimente

5.1 Experimente zur intramolekularen Kreuzkupplung

Herstellung von Cumaran (2,3-Dihydro-benzofuran) (**1.11**)



Variante A

1.1 (327 mg, 1.0 mmol) wurde nach AAV 13 zum entsprechenden *Grignard*-Reagenz umgewandelt und anschließend auf RT erwärmt. Nachdem 12 h bei RT gerührt worden war, wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen und wie in AAV 13 beschrieben aufgearbeitet. **1.11** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (PET) als klare Flüssigkeit (52 mg, 0.4 mmol, 42 %) isoliert werden. Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.¹³⁴

Variante B

1.1 (327 mg, 1.0 mmol) wurde nach AAV 13 zum entsprechenden *Grignard*-Reagenz umgewandelt und anschließend bei $-50\text{ }^\circ\text{C}$ mit $\text{CuCN} \cdot 2\text{ LiCl}$ (1 mol%) versetzt. Anschließend wurde auf RT erwärmt. Nach 1 h wurde die Reaktion wie in AAV 13 beschrieben abgebrochen und aufgearbeitet. **1.11** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (PET) als klare Flüssigkeit (96 mg, 0.8 mmol, 79 %) isoliert werden. Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.¹³⁴

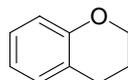
Variante C

Analoge Vorgehensweise wie unter *Variante A* beschrieben, allerdings unter Verwendung von **1.2** (374 mg, 1.0 mmol) anstelle von **1.1**. **1.11** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (PET) als klare Flüssigkeit (78 mg, 0.7 mmol, 65 %) isoliert werden. Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.¹³⁴

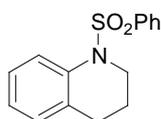
Variante D

Analoge Vorgehensweise wie unter *Variante B* beschrieben, allerdings unter Verwendung von **1.2** (374 mg, 1.0 mmol) anstelle von **1.1**. **1.11** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (PET) als klare Flüssigkeit (104 g, 0.9 mmol, 87 %) isoliert werden. Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.¹³⁴

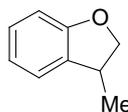
¹³⁴ N. Kataoka, Q. Shelby, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5553.

Herstellung von Chroman (**1.12**)

1.3 (405 mg, 1.0 mmol) wurde nach AAV 13 zum entsprechenden *Grignard*-Reagenz umgewandelt und anschließend bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit $\text{CuCN} \cdot 2\text{ LiCl}$ (1 mol%) versetzt. Anschließend wurde auf RT erwärmt. Nach 1 h wurde die Reaktion wie in AAV 13 beschrieben abgebrochen und aufgearbeitet. **1.12** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (PET) als klare Flüssigkeit (113 mg, 0.8 mmol, 84 %) isoliert werden. Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.¹³⁵

Herstellung von *N*-Benzolsulfonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**1.13**)

1.4 (480 mg, 1.0 mmol) wurde nach AAV 13 zum entsprechenden *Grignard*-Reagenz umgewandelt und anschließend bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit $\text{CuCN} \cdot 2\text{ LiCl}$ (1 mol%) versetzt. Nachdem 1 h bei RT gerührt worden war, wurde die Reaktion wie in AAV 13 beschrieben abgebrochen und aufgearbeitet. **1.13** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (PET : DEE = 85 : 15) als weißer Feststoff (Smp.: $63 - 64\text{ }^{\circ}\text{C}$) (238 mg, 0.9 mmol, 87 %) isoliert werden. Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.¹³⁶

Herstellung von racemischem 3-Methyl-2,3-dihydrobenzofuran (**rac-1.14**)

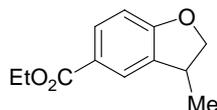
rac-1.5 (433 mg, 1.0 mmol) wurde nach AAV 13 zum entsprechenden *Grignard*-Reagenz umgewandelt und anschließend bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit $\text{CuCN} \cdot 2\text{ LiCl}$ (1 mol%) versetzt. Nachdem 5 h bei RT gerührt worden war, wurde die Reaktion wie in AAV 13 beschrieben abgebrochen und aufgearbeitet. **rac-1.14** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (PET) als klare Flüssigkeit (80 mg, 0.6 mmol, 59 %) isoliert werden. Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.¹³⁷

¹³⁵ G. Fráter, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1967**, 50, 255.

¹³⁶ H. Togo, Y. Hoshina, T. Muraki, H. Nakayama, M. Yokoyama, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5193.

¹³⁷ a) M. Uchiyama, M. Kameda, O. Mishima, N. Yokoyama, M. Koike, Y. Kondo, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4934; b) K. Inoue, A. Sawada, I. Shibata, A. Baba, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 906.

Herstellung von racemischem 3-Methyl-2,3-dihydrobenzofuran-6-carbonsäureethylester (**rac-1.15**)



Variante A

rac-1.6 (505 mg, 1.0 mmol) wurde nach AAV 13 zum entsprechenden *Grignard*-Reagenz umgewandelt und anschließend bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit $\text{CuCN} \cdot 2\text{ LiCl}$ (1 mol%) versetzt. Nachdem 8 h bei RT gerührt worden war, wurde die Reaktion wie in AAV 13 beschrieben abgebrochen und aufgearbeitet. **rac-1.15** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (PET : DCM = 70 : 30) als klares Öl (103 mg, 0.5 mmol, 50 %) isoliert werden.

Variante B

Die Reaktion wurde wie in Variante A beschrieben durchgeführt, allerdings unter Verwendung von 10 mol% $\text{CuCN} \cdot 2\text{ LiCl}$, außerdem wurde die Reaktion 10 h bei $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt. **rac-1.15** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (PET : DCM = 70 : 30) als klares Öl (171 mg, 0.8 mmol, 83 %) isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm ; 300 MHz; CDCl_3): 7.77 – 7.83 (m, 2 H); 6.70 (dm, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1 H); 4.68 (t, $J = 9.3\text{ Hz}$, 1 H); 4.26 (q, $J = 6.6\text{ Hz}$, 2 H); 4.04 – 4.10 (m, 1 H); 3.44 – 3.67 (m, 1 H); 1.26 – 1.33 (m, 6 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm ; 75 MHz; CDCl_3): 166.1; 163.4; 132.2; 130.6; 125.3; 122.7; 108.7; 79.0; 60.2; 35.5; 19.0; 14.0.

IR (v/cm^{-1} ; KBr): 2968 (m); 2932 (w); 2893 (w); 1711 (s); 1612 (s); 1490 (s); 1455 (m); 1366 (m); 1332 (m); 1264 (s); 1202 (m); 1165 (s); 1094 (s); 1022 (m); 962 (m); 913 (m); 865 (w); 833 (w); 772 (s); 734 (w).

MS (EI, 70 eV): 206 (M^+ , 40); 191 (14); 178 (6); 161 (100); 145 (3); 133 (9); 119 (21); 103 (9).

HR-MS: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$ theoretisch: 206.0943 gemessen: 206.0951

CH (%): berechnet: C: 69.88 H: 6.84

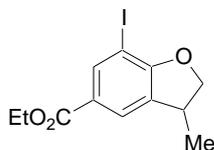
 gefunden: C: 69.80 H: 6.75

Herstellung von enantiomerenangereichertem 3-Methyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carbonsäureethylester (**1.15**)

1.15 wurde analog **rac-1.15** aus **1.6** hergestellt. Die Reinigung und Ausbeute entsprach **rac-1.15**. Die analytischen Daten stimmten mit **rac-1.15** überein (60 % *ee*).

GC (Säule A, $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ isotherm): t_{R} (min) = 79.5¹¹⁷ 83.0

Herstellung von racemischem 7-Iod-3-methyl--dihydrobenzofuran-5-carbonsäureethylester (*rac-1.16*)



rac-1.7 (630 mg, 1.0 mmol) wurde nach AAV 13 zum entsprechenden *Grignard*-Reagenz umgewandelt und anschließend bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 10 mol% $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ versetzt. Nachdem 12 h bei RT gerührt worden war, wurde die Reaktion wie in AAV 13 beschrieben abgebrochen und aufgearbeitet. *rac-1.16* konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (PET : DCM = 50 : 50) als weißer Feststoff (Smp.: $84 - 85\text{ }^{\circ}\text{C}$) (216 mg, 0.7 mmol, 65 %) isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm ; 300 MHz; CDCl_3): 8.20 (dd, $J_A = 1.8\text{ Hz}$, $J_B = 0.6\text{ Hz}$, 1 H); 7.79 (dd, $J_A = 1.5\text{ Hz}$, $J_B = 1.2\text{ Hz}$, 1 H); 4.84 (t, $J = 9.0\text{ Hz}$, 1 H); 4.21 – 4.38 (m, 3 H); 3.51 – 3.71 (m, 1 H); 1.35 – 1.41 (m, 6 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm ; 75 MHz; CDCl_3): 165.3; 164.0; 139.5; 132.4; 125.6; 125.2; 79.3; 73.2; 61.1; 37.4; 19.6; 14.5.

IR (v/cm^{-1} ; KBr): 2979 (w); 2932 (w); 2897 (w); 1699 (s); 1607 (m); 1576 (w); 1468 (m); 1453 (m); 1414 (m); 1388 (w); 1363 (m); 1276 (s); 1206 (m); 1158 (m); 1128 (w); 1034 (m); 815 (w); 766 (m); 698 (w).

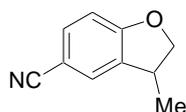
MS (EI, 70 eV): 332 (M^+ , 100); 317 (16); 304 (12); 287 (73); 259 (5); 205 (2); 177 (3); 162 (8); 146 (3); 131 (8); 118 (10); 103 (5).

HR-MS: $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{IO}_3$ theoretisch: 331.9909 gemessen: 331.9954

CHI (%): berechnet: C: 43.39 H: 3.95 I: 38.21

 gefunden: C: 43.52 H: 3.95 I: 38.20

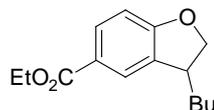
Versuch zur Herstellung von racemischem 3-Methyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carbonitril (*rac-1.17*)



Es wurde versucht, *rac-1.8* (457 mg, 1.0 mmol) nach AAV 13 zum entsprechenden *Grignard*-Reagenz umzuwandeln,¹³⁸ um anschließend bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ durch Zutropfen von 20 mol% $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ die Cyclisierung zu initiieren. Nachdem 12 h bei RT gerührt worden war, wurde die Reaktion wie in AAV 13 beschrieben abgebrochen und aufgearbeitet. *rac-1.17* konnte nicht isoliert werden.

¹³⁸ Der Austauschprodukt nach Hydrolyse konnte weder per GC noch per DC identifiziert werden. Der Austausch war auch nach längeren Reaktionszeiten nicht vollständig durchführbar.

Herstellung von racemischem 3-Butyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carbonsäureethylester (**rac-1.18**)



Variante A

rac-1.9 (547 mg, 1.0 mmol) wurde nach AAV 13 zum entsprechenden *Grignard*-Reagenz umgewandelt und anschließend bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit $\text{CuCN} \cdot 2\text{ LiCl}$ (10 mol%) versetzt. Anschließend wurde 10 h bei $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wurde wie in AAV 13 beschrieben abgebrochen und aufgearbeitet. **rac-1.18** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (PET : EE = 95 : 5) als gelbes Öl (102 mg, 0.4 mmol, 41 %) isoliert werden.

Variante B

Die Reaktion wurde wie in Variante A beschrieben durchgeführt, allerdings unter Verwendung von 20 mol% $\text{CuCN} \cdot 2\text{ LiCl}$. **rac-1.18** konnte in 51 % Ausbeute (127 mg, 0.5 mmol) isoliert werden.

Variante C

Die Reaktion wurde wie in Variante A beschrieben durchgeführt, allerdings unter Verwendung von 25 mol% $\text{CuCN} \cdot 2\text{ LiCl}$. **rac-1.18** konnte in 69 % Ausbeute (171 mg, 0.7 mmol) isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (δ /ppm; 300 MHz; CDCl_3): 7.80 – 7.90 (m, 2 H); 6.77 (d, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1 H); 4.71 (t, $J = 9.0\text{ Hz}$, 1 H); 4.20 – 4.39 (m, 3 H); 3.33 – 3.51 (m, 1 H); 1.71 – 1.89 (m, 1 H); 1.48 – 1.64 (m, 1 H); 1.25 – 1.47 (m, 7 H); 1.38 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ /ppm; 75 MHz; CDCl_3): 166.6; 164.1; 131.6; 131.1; 126.2; 123.0; 109.2; 78.0; 60.7; 41.4; 34.7; 29.3; 22.8; 14.5; 14.0.

IR (v/cm^{-1} ; KBr): 2959 (m); 2930 (m); 2873 (w); 2859 (w); 1712 (s); 1611 (m); 1490 (m); 1466 (w); 1441 (w); 1366 (m); 1285 (s); 1266 (s); 1253 (s); 1201 (w); 1163 (m); 1109 (m); 1023 (w); 965 (w); 770 (m).

MS (EI, 70 eV): 248 (M^+ , 47); 220 (1); 203 (27); 191 (100); 175 (3); 163 (12); 145 (10); 131 (7); 119 (64); 103 (4); 91 (77); 77 (7).

HR-MS: $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$ theoretisch: 248.1412 gemessen: 248.1404

CH (%): berechnet: C: 72.55 H: 8.12

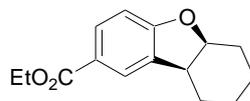
 gefunden: C: 72.38 H: 8.17

Herstellung von enantiomerenangereichertem 3-Butyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carbonsäureethylester (**1.18**)

1.18 wurde analog **rac-1.18** (Variante C) aus **1.9** hergestellt. Die Reinigung und Ausbeute entsprach **rac-1.18**. Die analytischen Daten stimmten mit **rac-1.18** überein (57 % *ee*).

GC (Säule A, $140\text{ }^{\circ}\text{C}$ isotherm): t_{R} (min) = 133.1 141.0¹¹⁷

Herstellung von racemischem *cis*-5*a*,6,7,8,9,9*a*-Hexahydrodibenzofuran-2-carbonsäureethylester (**rac-1.19**)



Variante A

rac-1.10 (545 mg, 1.0 mmol) wurde nach AAV 13 zum entsprechenden *Grignard*-Reagenz umgewandelt und anschließend bei -20 °C mit 10 mol% CuCN · 2 LiCl versetzt. Anschließend wurde 10 h bei 45 °C gerührt. Die Reaktion wurde wie in AAV 13 beschrieben abgebrochen und aufgearbeitet. **rac-1.19** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (PET : EE = 95 : 5) als gelbes Öl (67 mg, 0.3 mmol, 27 %) isoliert werden.

Variante B

Die Reaktion wurde wie in Variante A beschrieben durchgeführt, allerdings unter Verwendung von 25 mol% CuCN · 2 LiCl. **rac-1.19** konnte in 44 % Ausbeute (109 mg, 0.4 mmol) isoliert werden.

¹H-NMR (δ /ppm; 300 MHz; CDCl₃): 7.80 – 7.91 (m, 2 H); 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1 H); 4.70 – 4.79 (m, 1 H); 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 1 H); 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 1 H); 3.20 – 3.30 (m, 1 H); 1.75 – 2.00 (m, 3 H); 1.25 – 1.63 (m, 5 H); 1.37 (t, J = 7.5 Hz, 3 H).

¹³C-NMR (δ /ppm; 75 MHz; CDCl₃): 166.7; 163.6; 133.7; 130.9; 125.4; 123.1; 109.7; 83.9; 60.6; 40.1; 27.9; 27.5; 21.8; 20.4; 14.5.

IR (ν /cm⁻¹; KBr): 2933 (s); 2859 (m); 1712 (s); 1613 (m); 1480 (m); 1443 (m); 1366 (m); 1317 (w); 1285 (s); 1253 (s); 1192 (m); 1160 (s); 1116 (m); 1097 (m); 1022 (w); 946 (m); 835 (w); 773 (m); 734 (w).

MS (EI, 70 eV): 246 (M⁺, 100); 231 (13); 217 (13); 203 (24); 201 (45); 192 (14); 173 (28); 159 (4); 145 (26); 131 (10); 115 (12); 107 (5); 91 (9).

HR-MS: C₁₅H₁₈O₃ theoretisch: 246.1256 gemessen: 246.1238

CH (%): berechnet: C: 73.15 H: 7.37

 gefunden: C: 73.81 H: 7.75

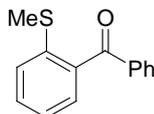
Herstellung von enantiomerenangereichertem 5*a*,6,7,8,9,9*a*-Hexahydrodibenzofuran-2-carbonsäureethylester (**1.19**)

1.19 wurde analog **rac-1.19** (Variante B) aus **1.10** hergestellt. Die Reinigung und Ausbeute entsprach **rac-1.19**. Die analytischen Daten stimmten mit **rac-1.19** überein (42 % *ee*).

HPLC (OD, 97 % *n*-Heptan, 3 % *i*-Propanol; 0.5 ml/min): t_R (min) = 40.5 45.7¹¹⁷

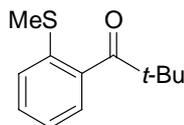
5.2 Experimente zu den ketosubstituierten *Grignard*-Reagenzien

Herstellung von 2-Methylthienyl-benzophenon (**3.1a**)



2.1 (308 mg, 1.0 mmol) wurde nach AAV 2 mit Neopentylmagnesiumbromid (3.8 ml, 2.25 mmol) bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und der Iod-Magnesium-Austausch per GC verfolgt. Nach 3 d wurde das gebildete *Grignard*-Reagenz **3.1** nach AAV 14 mit 2.5 Äq. Methanthiosulfonsäure-*S*-methylester (315 mg, 2.5 mmol) umgesetzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : EE = 97 : 3) ergab **3.1a** (144 mg, 0.6 mmol, 63 %) als gelbes Öl. Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.¹³⁹

Herstellung von 1-Methylthienyl-2-pivaloyl-benzol (**3.2a**)



2.2 (288 mg, 1.0 mmol) wurde nach AAV 2 Neopentylmagnesiumbromid (3.8 ml, 2.25 mmol) bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und der Iod-Magnesium-Austausch per GC verfolgt. Nach 4 d wurde das gebildete *Grignard*-Reagenz **3.2** nach AAV 14 mit 2.5 Äq. Methanthiosulfonsäure-*S*-methylester (315 mg, 2.5 mmol) umgesetzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DEE = 97 : 3) ergab **3.2a** (138 mg, 0.7 mmol, 66 %) als klares Öl.

¹H-NMR (δ /ppm; 300 MHz; CDCl_3): 7.04 – 7.30 (m, 4 H); 2.35 (s, 3 H); 1.89 (s, 9 H).

¹³C-NMR (δ /ppm; 75 MHz; CDCl_3): 213.6; 142.6; 134.3; 129.4; 129.2; 125.5; 125.0; 45.0; 27.4; 17.9.

IR (v/cm^{-1} ; KBr): 3059 (w); 2970 (s); 2926 (m); 2869 (m); 1693 (s); 1585 (m); 1478 (m); 1463 (m); 1433 (m); 1392 (m); 1364 (m); 1280 (m); 1193 (m); 1075 (w); 962 (m); 744 (m); 662 (w).

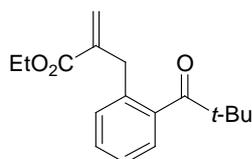
MS (EI, 70 eV): 208 (M^+ , 7); 193 (1); 163 (1); 151 (100); 146 (1); 123 (2); 108 (2); 77 (2).

HR-MS: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{OS}$ theoretisch: 208.0922 gemessen: 208.0917

CHS (%): berechnet: C: 69.19 H: 7.74 S: 15.39

 gefunden: C: 69.39 H: 7.71 S: 15.15

¹³⁹ a) D. M. McKinnon, K. R. Lee, *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 1405; b) F. Sauter, A. Dzerovicz, *Monatsh. Chem.* **1969**, *100*, 905.

Herstellung von 2-(2-Pivalyl-benzyl)-acrylsäureethylester (**3.2b**)

2.2 (288 mg, 1.0 mmol) wurde nach AAV 2 mit Neopentylmagnesiumbromid (3.8 ml, 2.25 mmol) bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und der Iod-Magnesium-Austausch per GC verfolgt. Nach 4 d wurde das gebildete *Grignard*-Reagenz **3.2** nach AAV 8 (Variante B) mit 2.5 Äq. 2-(Brommethyl)-acrylsäureethylester (475 mg, 2.5 mmol) in Gegenwart von $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ (10 mol%) umgesetzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DEE = 95 : 5) ergab **3.2b** (223 mg, 0.8 mmol, 81 %) als klares Öl.

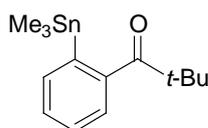
$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm ; 300 MHz; CDCl_3): 7.10 – 7.23 (m, 4 H); 6.22 (d, $J = 0.9\text{ Hz}$, 1 H); 5.31 (d, $J = 1.5\text{ Hz}$, 1 H); 4.11 (q, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2 H); 3.47 (s, 2 H); 1.19 (s, 9 H); 1.18 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm ; 75 MHz; CDCl_3): 214.3; 166.9; 141.0; 139.5; 135.4; 130.3; 128.9; 127.4; 125.7; 125.9; 60.9; 45.0; 35.3; 27.7; 14.2.

IR (v/cm^{-1} ; KBr): 3065 (w); 2975 (m); 2872 (w); 2218 (w); 1718 (s); 1687 (s); 1632 (m); 1478 (m); 1463 (m); 1445 (w); 1394 (m); 1367 (m); 1302 (m); 1273 (m); 1198 (m); 1144 (s); 1098 (w); 1028 (m); 965 (m); 951 (m); 818 (w); 778 (w); 753 (m).

MS (EI, 70 eV): 275 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 1); 259 (6); 243 (1); 229 (3); 217 (56); 197 (1); 189 (7); 173 (4); 161 (2); 145 (100); 127 (7); 115 (23); 103 (1).

HR-MS: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3 + \text{H}$ theoretisch: 275.1674 gemessen: 275.1664

Herstellung von 2-Pivalyl-1-trimethylstannyl-benzol (**3.2c**)

2.2 (288 mg, 1.0 mmol) wurde nach AAV 2 Neopentylmagnesiumbromid (3.8 ml, 2.25 mmol) bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und der Iod-Magnesium-Austausch per GC verfolgt. Nach 4 d wurde das gebildete *Grignard*-Reagenz **3.2** nach AAV 14 mit 2.5 Äq. Trimethylzinnchlorid (499 mg, 2.5 mmol) umgesetzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET) ergab **3.2c** (186 mg, 0.6 mmol, 57 %) als klares Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm ; 300 MHz; CDCl_3): 7.86 (d, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1 H); 7.56 (d, $J = 7.2\text{ Hz}$, 1 H); 7.30 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 1 H); 7.22 (t, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1 H); 1.25 (s, 9 H); 0.09 (s, 9 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm ; 75 MHz; CDCl_3): 209.9; 147.2; 142.4; 137.3; 130.7; 128.7; 127.2; 43.9; 28.9; -6.6.

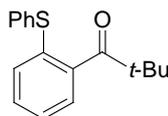
IR (v/cm^{-1} ; KBr): 3052 (m); 2969 (s); 2914 (m); 1666 (s); 1560 (m); 1476 (m); 1462 (w); 1396 (m); 1367 (m); 1271 (m); 1185 (s); 1118 (m); 1062 (m); 963 (s); 769 (m); 739 (m); 600 (w); 533 (m); 520 (m); 507 (m).

MS (EI, 70 eV): 325 (M^+ , 1); 315 (16); 311 (100); 307 (40); 281 (11); 269 (7); 239 (8); 197 (3); 165 (9); 143 (16); 129 (8); 105 (12); 91 (8).

HR-MS: $C_{14}H_{22}OSn - H$ theoretisch: 225.0693 gemessen: 225.0634

CH (%):
 berechnet: C: 51.73 H: 6.82
 gefunden: C: 51.96 H: 6.69

Herstellung von 1-Phenylthienyl-2-pivaloyl-benzol (**3.2e**)



2.2 (288 mg, 1.0 mmol) wurde nach AAV 2 in NMP : THF = 1 : 4 mit Neopentylmagnesiumbromid (3.8 ml, 2.25 mmol) bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde bei $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und der Iod-Magnesium-Austausch per GC verfolgt. Nach 1 h wurde das gebildete Grignard-Reagenz **3.2** nach AAV 14 mit 2.5 Äq. Diphenyldisulfid (547 mg, 2.5 mmol) umgesetzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DEE = 95 : 5) ergab **3.2e** (158 mg, 0.7 mmol, 74 %) als hellgelbe Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm ; 300 MHz; CDCl_3): 7.17 – 7.24 (m, 9 H); 1.23 (s, 9 H).

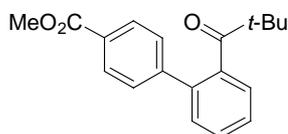
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm ; 75 MHz; CDCl_3): 213.0; 143.8; 135.7; 133.1; 132.1; 131.0; 129.4; 129.3; 127.3; 126.8; 125.5; 45.0; 27.4.

IR (v/cm^{-1} ; KBr): 3059 (w); 2969 (m); 2932 (w); 2904 (w); 2869 (w); 1693 (s); 1583 (m); 1478 (s); 1463 (m); 1440 (m); 1392 (m); 1364 (m); 1281 (w); 1194 (m); 1066 (w); 1024 (w); 964 (m); 945 (w); 740 (s); 690 (m).

MS (EI, 70 eV): 270 (M^+ , 10); 213 (100); 209 (2); 184 (23); 152 (3); 139 (2); 77 (1).

HR-MS: $C_{17}H_{18}OS$ theoretisch: 270.1078 gemessen: 270.1090

Herstellung von 4-(2-Pivalyl-phenyl)-benzoesäuremethylester (**3.2f**)



2.2 (288 mg, 1.0 mmol) wurde nach AAV 2 in NMP : THF = 1 : 4 mit Neopentylmagnesiumbromid (3.8 ml, 2.25 mmol) bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde bei $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und der Iod-Magnesium-Austausch per GC verfolgt. Nach 1 h wurde das gebildete Grignard-Reagenz **3.2** nach AAV 5 in das korrespondierende Zinkreagenz ummetalliert, welches nach AAV 11 unter Verwendung von $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (15 mg, 2.5 mol%) und tfp (12 mg, 5.0 mol%) mit 4-Iod-benzoesäuremethylester (236 mg, 0.9 mmol) gekuppelt wurde. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : EE = 95 : 5) ergab **3.2f** (159 mg, 0.6 mmol, 60 %) als klares Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm ; 300 MHz; CDCl_3): 8.05 (dm, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2 H); 7.35 – 7.50 (m, 5 H); 7.14 – 7.20 (m, 1 H); 9.93 (s, 3 H); 0.88 (s, 9 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm ; 75 MHz; CDCl_3): 216.0; 166.9; 145.6; 141.0; 137.1; 129.8; 129.8; 129.7; 129.3; 128.9; 127.5; 125.9; 52.2; 45.1; 27.3.

IR (v/cm^{-1} ; KBr): 3061 (w); 2968 (m); 2905 (w); 2870(w); 1727 (s); 1688 (s); 1611 (m); 1478 (m); 1436 (m); 1366 (w); 1281 (s); 1191 (m); 1113 (m); 1023 (w); 1006 (w); 964 (m); 861 (w); 754 (s); 707 (m); 686 (w).

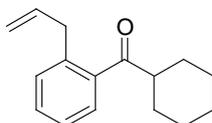
MS (EI, 70 eV): 296 (M^+ , 3); 265 (9); 239 (100); 207 (15); 195 (81); 180 (32); 152 (38); 126 (3); 104 (1).

HR-MS: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_3$ theoretisch: 296.1412 gemessen: 296.1393

CH (%): berechnet: C: 77.00 H: 6.80

 gefunden: C: 76.40 H: 6.81

Herstellung von (2-Allyl-phenyl)-cyclohexyl-methanon (**3.3d**)



2.3 (314 mg, 1.0 mmol) wurde nach AAV 2 mit Neopentylmagnesiumbromid (3.8 ml, 2.25 mmol) bei $-60\text{ }^\circ\text{C}$ zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und der Iod-Magnesium-Austausch per GC verfolgt. Nach 4 d wurde das gebildete *Grignard*-Reagenz **3.3** nach AAV 8 (Variante B) mit 2.5 Äq. Allylbromid (303 mg, 2.5 mmol) in Gegenwart von $\text{CuCN} \cdot 2\text{ LiCl}$ (10 mol%) umgesetzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : Tol = 60 : 40) ergab **3.2d** (187 mg, 0.8 mmol, 82 %) als klares Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm ; 300 MHz; CDCl_3): 7.38 – 7.42 (m, 1 H); 7.27 – 7.30 (m, 1 H); 7.15 – 7.21 (m, 2 H); 5.83 – 5.93 (m, 1 H); 4.90 – 4.98 (m, 2 H); 3.42 – 3.45 (m, 2 H); 2.80 – 3.20 (m, 1 H); 1.45 – 1.90 (m, 5 H); 1.02 – 1.44 (m, 5 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm ; 75 MHz; CDCl_3): 208.8; 139.2; 139.1; 137.6; 131.0; 130.6; 127.4; 126.0; 116.0; 49.2; 37.7; 29.0; 26.0; 25.9.

IR (v/cm^{-1} ; KBr): 3075 (w); 3020 (w); 2931 (s); 2855 (s); 1688 (s); 1638 (m); 1599 (m); 1573 (m); 1484 (m); 1447 (m); 1366 (w); 1309 (w); 1287 (w); 1247 (m); 1211 (w); 1178 (w); 1135 (w); 995 (w); 973 (s); 915 (m); 763 (m); 749 (m).

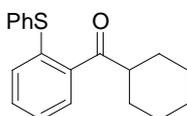
MS (EI, 70 eV): 228 (M^+ , 1); 213 (1); 199 (1); 185 (1); 171 (1); 157 (1); 145 (100); 132 (4); 117 (30); 115 (19); 103 (1).

HR-MS: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}$ theoretisch: 228.1514 gemessen: 228.1500

CH (%): berechnet: C: 84.16 H: 8.83

 gefunden: C: 84.22 H: 9.05

Herstellung von Cyclohexyl-(2-phenylthienyl-phenyl)-methanon (**3.3e**)



2.3 (314 mg, 1.0 mmol) wurde nach AAV 2 mit Neopentylmagnesiumbromid (3.8 ml, 2.25 mmol) bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und der Iod-Magnesium-Austausch per GC verfolgt. Nach 3 d wurde das gebildete *Grignard*-Reagenz **3.3** nach AAV 14 mit 2.5 Äq. Diphenyldisulfid (547 mg, 2.5 mmol) umgesetzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DEE = 96 : 4) ergab **3.3e** (213 mg, 0.7 mmol, 72 %) als gelber Feststoff (Smp.: $62 - 64\text{ }^{\circ}\text{C}$).

$^1\text{H-NMR}$ (δ /ppm; 300 MHz; CDCl_3): 7.50 – 7.60 (m, 1 H); 7.30 – 7.40 (m, 2 H); 7.20 – 7.30 (m, 3 H); 7.10 – 7.20 (m, 2 H); 6.90 – 7.00 (m, 1 H); 3.00 – 3.20 (m, 1 H); 1.10 – 1.90 (m, 10 H).

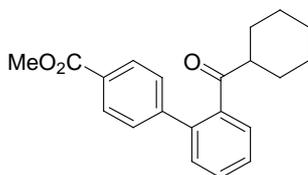
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ /ppm; 75 MHz; CDCl_3): 213.9; 139.4; 137.2; 134.4; 133.8; 131.3; 129.6; 129.3; 128.9; 128.4; 125.3; 48.0; 29.1; 26.0; 25.9.

IR (v/cm^{-1} ; KBr): 3047 (w); 2931 (s); 2851 (m); 1766 (w); 1656 (s); 1585 (m); 1556 (m); 1475 (w); 1450 (m); 1440 (m); 1368 (w); 1330 (w); 1311 (w); 1276 (w); 1257 (w); 1244 (m); 1206 (m); 1176 (w); 1144 (m); 1067 (w); 1042 (w); 1021 (w); 972 (m); 891 (w); 818 (w); 758 (s); 736 (m); 706 (m); 695 (m); 651 (w); 524 (w).

MS (EI, 70 eV): 296 (M^+ , 18); 278 (2); 249 (1); 219 (1); 213 (100); 207 (6); 184 (43); 152 (7); 139 (4); 115 (2).

HR-MS: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{OS}$ theoretisch: 296.1235 gemessen: 296.1216

Herstellung von 4-(2-Cyclohexylcarbonyl)-benzoesäuremethylester (**3.3f**)



2.3 (314 mg, 1.0 mmol) wurde nach AAV 2 in NMP : THF = 1 : 4 mit Neopentylmagnesiumbromid (3.8 ml, 2.25 mmol) bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde bei $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und der Iod-Magnesium-Austausch per GC verfolgt. Nach 1 h wurde das gebildete *Grignard*-Reagenz **3.3** nach AAV 5 in das korrespondierende Zinkreagenz ummetalliert, welches nach AAV 11 unter Verwendung von $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (15 mg, 2.5 mol%) und tfp (12 mg, 5.0 mol%) mit 4-Iod-benzoesäuremethylester (236 mg, 0.9 mmol) gekuppelt wurde. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : EE = 90 : 10) ergab **3.3f** (206 mg, 0.6 mmol, 64 %) als gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (δ /ppm; 300 MHz; CDCl_3): 8.08 (dm, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2 H); 7.31 – 7.55 (m, 6 H); 3.95 (s, 3 H); 2.20 (tt, $J_A = 11.4\text{ Hz}$, $J_B = 3.6\text{ Hz}$, 1 H); 1.43 – 1.69 (m, 5 H); 0.81 – 1.68 (m, 5 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ /ppm; 75 MHz; CDCl_3): 210.8; 166.9; 145.5; 140.6; 138.9; 130.3; 130.1; 129.9; 129.4; 128.9; 128.1; 128.0; 52.3; 50.2; 29.0; 25.7; 25.7.

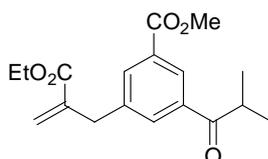
IR (v/cm^{-1} ; KBr): 3060 (w); 3022 (w); 2995 (w); 2931 (s); 2854(s); 1730 (s); 1689 (s); 1610 (s); 1596 (m); 1574 (w); 1436 (s); 1404 (m); 1369 (m); 1312 (s); 1282 (s); 1203 (m); 1181 (s); 1114 (s); 1023 (m); 1006 (m); 974 (s); 861 (m); 780 (s); 754 (s); 702 (m); 668 (m).

MS (EI, 70 eV): 322 (M^+ , 18); 291 (6); 267 (1); 239 (100); 207 (11); 195 (66); 180 (16); 165 (5); 152 (14); 126 (1); 104 (1).

HR-MS: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_3$ theoretisch: 322.1569 gemessen: 322.1553

CH (%): berechnet: C: 78.23 H: 6.88

 gefunden: C: 77.30 H: 6.48

Herstellung von 5-(3-Ethoxycarbonyl-allyl)-3-isobutyryl-benzoesäuremethylester (**3.6b**)

2.6 (332 mg, 1.0 mmol) wurde nach AAV 2 in NMP : THF = 1 : 4 mit Neopentylmagnesiumbromid (1.8 ml, 1.1 mmol) bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde bei $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und der Iod-Magnesium-Austausch per GC verfolgt. Nach 1 h wurde das gebildete Grignard-Reagenz **3.6** nach AAV 8 (Variante B) mit 2-(Brommethyl)-acrylsäureethylester (285 mg, 1.5 mmol) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ umgesetzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : EE = 90 : 10) ergab **3.6b** (245 mg, 0.8 mmol, 77 %) als klares Öl.

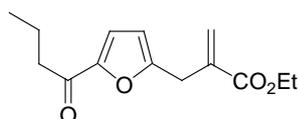
$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm ; 300 MHz; CDCl_3): 8.41 (t, $J = 1.5\text{ Hz}$, 1 H); 8.05 (t, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1 H); 7.98 (t, $J = 1.5\text{ Hz}$, 1 H); 6.27 (d, $J = 1.5\text{ Hz}$, 1 H); 5.53 (d, $J = 1.2\text{ Hz}$, 1 H); 4.15 (q, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2 H); 3.92 (s, 3 H); 3.71 (s, 2 H); 3.56 (sept, $J = 6.9\text{ Hz}$, 1 H); 1.23 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3 H); 1.19 (d, $J = 7.2\text{ Hz}$, 6 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm ; 75 MHz; CDCl_3): 203.7; 166.4; 166.4; 140.3; 139.3; 136.7; 134.2; 133.2; 130.8; 127.6; 127.0; 61.0; 52.4; 38.0; 35.6; 19.1; 14.1.

IR (v/cm^{-1} ; KBr): 2977 (s); 2935 (m); 2874 (m); 1725 (s); 1688 (s); 1632 (m); 1599 (m); 1434 (s); 1385 (m); 1369 (m); 1310 (s); 1255 (m); 1221 (s); 1147 (s); 1039 (m); 1000 (m); 952 (m); 874 (w); 819 (m); 777 (m); 748 (m); 722 (m); 675 (w).

MS (EI, 70 eV): 318 (M^+ , 9); 287 (4); 275 (100); 247 (3); 219 (1); 203 (4); 187 (1); 143 (2); 115 (7).

HR-MS: $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5$ theoretisch: 318.1467 gemessen: 318.1497

Herstellung von 5-(2-Butyryl-furanyl)-methyl-acrylsäureethylester (**3.8b**)

2.8 (264 mg, 1.0 mmol) wurde nach AAV 2 in DMA : THF = 1 : 4 mit Neopentylmagnesiumbromid (1.8 ml, 1.1 mmol) bei $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und der Iod-Magnesium-Austausch per GC verfolgt. Nach 1 h wurde das gebildete Grignard-Reagenz **3.8** nach AAV 8 (Variante B) mit 2-(Brommethyl)-acrylsäureethylester (285 mg, 1.5 mmol) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ umgesetzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DEE = 90 : 10) ergab **3.8b** (115 mg, 0.5 mmol, 46 %) als klares Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm ; 300 MHz; CDCl_3): 7.09 (d, $J = 3.6\text{ Hz}$, 1 H); 6.31 (d, $J = 0.9\text{ Hz}$, 1 H); 6.21 (d, $J = 3.0\text{ Hz}$, 1 H); 5.64 (d, $J = 1.2\text{ Hz}$, 1 H); 4.20 (q, $J = 6.9\text{ Hz}$, 2 H); 3.72 (s, 2 H); 2.73 (t, $J = 6.9\text{ Hz}$, 2 H); 1.72 (sext, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2 H); 1.27 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3 H); 0.97 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm ; 75 MHz; CDCl_3): 189.3; 166.2; 157.7; 152.1; 136.2; 127.6; 118.4; 109.6; 61.1; 40.2; 31.1; 18.1; 14.2; 13.9.

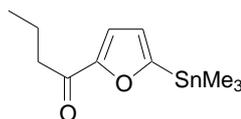
IR (v/cm^{-1} ; KBr): 3120 (w); 2965 (m); 2935 (m); 2877 (w); 1718 (s); 1675 (s); 1636 (m); 1587 (w); 1512 (s); 1466 (w); 1386 (w); 1369 (w); 1328 (w); 1300 (m); 1254 (w); 1202 (m);

1184 (m); 1138 (m); 1019 (m); 953 (w); 888 (w); 809 (m).

MS (EI, 70 eV): 250 (M^+ , 53); 222 (2); 204 (30); 176 (100); 148 (99); 133 (42); 106 (4); 91 (2).

HR-MS: $C_{14}H_{18}O_4$ theoretisch: 250.1205 gemessen: 250.1218

Herstellung von 5-Butyryl-2-trimethylstannyl-furan (**3.8c**)



2.8 (264 mg, 1.0 mmol) wurde nach AAV 2 in DMA : THF = 1 : 4 mit Neopentylmagnesiumbromid (1.8 ml, 1.1 mmol) bei $-90\text{ }^\circ\text{C}$ zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und der Iod-Magnesium-Austausch per GC verfolgt. Nach 1 h wurde das gebildete Grignard-Reagenz **3.8** nach AAV 14 mit Trimethylzinnchlorid (299 mg, 1.5 mmol) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ umgesetzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : EE = 95 : 5) ergab **3.8c** (106 mg, 0.4 mmol, 35 %) als klares Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (δ /ppm; 300 MHz; CDCl_3): 7.17 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H); 6.65 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H); 2.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H); 1.75 (sext, $J = 7.5$ Hz, 2 H); 0.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H); 0.38 (s, 9 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ /ppm; 75 MHz; CDCl_3): 189.6; 168.5; 157.6; 122.9; 116.9; 40.7; 18.1; 14.0; -9.0.

IR (ν/cm^{-1} ; KBr): 2964 (m); 2932 (m); 2875 (w); 1727 (w); 1674 (s); 1559 (m); 1445 (m); 1278 (w); 1184 (w); 1031 (m); 1009 (m); 912 (w); 887 (w); 778 (m); 536 (m); 515 (w).

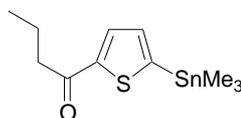
MS (EI, 70 eV): 302 (M^+ , 6); 291 (18); 287 (100); 283 (45); 257 (40); 229 (6); 187 (3); 165 (8); 149 (6); 135 (9); 110 (5); 95 (10).

HR-MS: $C_{11}H_{18}O_2\text{Sn}$ theoretisch: 302.0329 gemessen: 302.0304

CH (%): berechnet: C: 43.90 H: 6.03

 gefunden: C: 44.47 H: 6.07

Herstellung von 5-Butyryl-2-trimethylstannyl-thiophen (**3.9c**)



2.9 (280 mg, 1.0 mmol) wurde nach AAV 2 in DMA : THF = 1 : 4 mit Neopentylmagnesiumbromid (1.8 ml, 1.1 mmol) bei $-90\text{ }^\circ\text{C}$ zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und der Iod-Magnesium-Austausch per GC verfolgt. Nach 1 h wurde das gebildete Grignard-Reagenz **3.9** nach AAV 14 mit Trimethylzinnchlorid (299 mg, 1.5 mmol) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ umgesetzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : EE = 95 : 5) ergab **3.9c** (191 mg, 0.6 mmol, 60 %) als klares Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (δ /ppm; 300 MHz; CDCl_3): 7.78 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H); 7.19 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H); 2.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H); 1.78 (sext, $J = 7.2$ Hz, 2 H); 1.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H); 0.40 (s, 9 H).

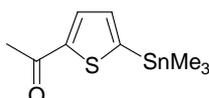
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ /ppm; 75 MHz; CDCl_3): 192.9; 149.7; 149.1; 135.8; 132.3; 41.9; 18.5; 14.0; -8.2.

IR (ν/cm^{-1} ; KBr): 3054 (w); 2963 (s); 2931 (m); 2874 (m); 1727 (w); 1661 (s); 1508 (s); 1464 (w); 1410 (s); 1294 (m); 1266 (w); 1216 (m); 1065 (m); 1041 (w); 939 (m); 803 (s); 777 (s); 754 (s); 535 (s); 514 (m).

MS (EI, 70 eV): 318 (M^+ , 3); 307 (17); 303 (100); 301 (33); 273 (17); 245 (3); 202 (1); 165 (3); 135 (3); 111 (1).

HR-MS: $C_{11}H_{18}OSSn$ theoretisch: 318.0100 gemessen: 318.0130

Herstellung von 2-Acetyl-5-trimethylstannyl-thiophen (**3.10c**)



5-Acetyl-2-iod-thiophen (252 mg, 1.0 mmol) wurde nach AAV 2 in DMA : THF = 1 : 4 mit Neopentylmagnesiumbromid (1.8 ml, 1.1 mmol) bei $-90\text{ }^\circ\text{C}$ zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und der Iod-Magnesium-Austausch per GC verfolgt. Nach 1 h wurde das gebildete *Grignard*-Reagenz **3.10** nach AAV 14 mit Trimethylzinnchlorid (299 mg, 1.5 mmol) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ umgesetzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : EE = 94 : 6) ergab **3.10c** (142 mg, 0.5 mmol, 49 %) als gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm ; 300 MHz; CDCl_3): 7.76 (d, $J = 3.6\text{ Hz}$, 1 H); 7.20 (d, $J = 3.6\text{ Hz}$, 1 H); 2.56 (s, 3 H); 0.40 (s, 9 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm ; 75 MHz; CDCl_3): 190.1; 149.7; 149.7; 135.9; 133.1; 27.4; -8.2.

IR (ν/cm^{-1} ; KBr): 3055 (w); 2986 (w); 2917 (w); 1661 (s); 1508 (m); 1410 (m); 1357 (m); 1296 (m); 1267 (s); 1233 (w); 1072 (m); 1034 (w); 920 (m); 777 (m); 594 (m); 535 (m).

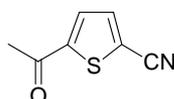
MS (EI, 70 eV): 289 (M^+ , 2); 277 (18); 275 (100); 271 (40); 245 (23); 217 (1); 177 (5); 145 (1); 135 (7); 111 (5).

HR-MS: $C_9H_{14}OSSn$ theoretisch: 289.9787 gemessen: 289.9763

CHS (%): berechnet: C: 37.41 H: 4.88 S: 11.10

 gefunden: C: 37.93 H: 4.81 S: 11.32

Herstellung von 2-Acetyl-5-cyano-thiophen (**3.10g**)



5-Acetyl-2-iod-thiophen (252 mg, 1.0 mmol) wurde nach AAV 2 in DMA : THF = 1 : 4 mit Neopentylmagnesiumbromid (1.8 ml, 1.1 mmol) bei $-90\text{ }^\circ\text{C}$ zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und der Iod-Magnesium-Austausch per GC verfolgt. Nach 1 h wurde das gebildete *Grignard*-Reagenz **3.10** nach AAV 14 mit Tosylcyanid (272 mg, 1.5 mmol) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ umgesetzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DEE = 70 : 30) ergab **3.10g** (51 mg, 0.3 mmol, 34 %) als weißer Feststoff (Smp.: $75 - 77\text{ }^\circ\text{C}$).

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm ; 300 MHz; CDCl_3): 7.59 – 7.64 (m, 2 H); 2.60 (s, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm ; 75 MHz; CDCl_3): 189.8; 149.8; 137.7; 131.2; 116.4; 113.3; 27.1.

IR (v/cm^{-1} ; KBr): 3103 (w); 2962 (w); 2926 (w); 2225 (m); 1670 (s); 1517 (w); 1442 (m); 1362 (m); 1328 (w); 1268 (s); 1230 (w); 1038 (w); 935 (w); 827 (m); 614 (w).

MS (EI, 70 eV): 151 (M^+ , 33); 136 (100); 107 (9); 89 (12); 77 (19); 64 (15).

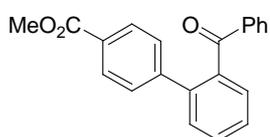
HR-MS: $\text{C}_7\text{H}_5\text{NOS}$ theoretisch: 151.0092 gemessen: 151.0106

CHN (%): berechnet: C: 55.61 H: 3.33 N: 9.26

 gefunden: C: 55.66 H: 3.59 N: 8.32

5.3 Experimente zur Iod-Zink-Austauschreaktion

Herstellung von 4-(2-Benzoyl-phenyl)-benzoesäuremethylester (**4.1h**)



2.1 (616 mg, 2.0 mmol) wurde nach AAV 4 (Variante B) zum Zinkreagenz **4.1** umgewandelt und anschließend nach AAV 11 mit 0.8 Äq. 4-Iod-benzoesäuremethylester (420 mg, 1.6 mmol) in Gegenwart von $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (30 mg, 2.5 mol%) und tfp (25 mg, 5.0 mol%) gekuppelt. Nach 6 h bei RT war die Reaktion beendet. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DEE = 80 : 20) ergab **4.1h** (512 mg, 1.6 mmol, 81 %) als weißer Feststoff (Smp.: 97 – 99 °C).

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm ; 300 MHz; CDCl_3): 7.78 – 7.83 (m, 2 H); 7.18 – 7.64 (m, 11 H); 3.79 (s, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm ; 75 MHz; CDCl_3): 189.3; 166.8; 140.2; 139.1; 137.3; 133.2; 130.6; 130.3; 130.1; 130.0; 129.6; 129.1; 129.0; 128.3; 127.8; 127.3; 52.1.

IR (v/cm^{-1} ; KBr): 3074 (w); 2950 (w); 1720 (s); 1663 (s); 1608 (m); 1596 (m); 1580 (w); 1479 (w); 1448 (m); 1433 (m); 1406 (w); 1396 (w); 1313 (m); 1277 (s); 1250 (s); 1185 (m); 1150 (w); 1114 (m); 1102 (m); 1021 (w); 1004 (w); 927 (m); 860 (m); 772 (m); 759 (s); 749 (s); 715 (s); 700 (m); 649 (m); 638 (m); 639 (m).

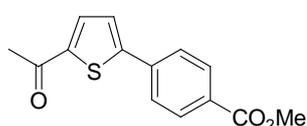
MS (EI, 70 eV): 316 (M^+ , 100); 301 (39); 285 (25); 257 (73); 239 (36); 217 (10); 195 (31); 180 (26); 165 (9); 152 (48); 126 (6); 105 (33).

HR-MS: $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_3$ theoretisch: 316.1099 gemessen: 316.1125

CH (%): berechnet: C: 79.73 H: 5.10

 gefunden: C: 78.92 H: 5.14

Herstellung von 2-Acetyl-5-(4-acetoxy-phenyl)-thiophen (**4.10h**)



5-Acetyl-2-iod-thiophen (504 mg, 2.0 mmol) wurde nach AAV 4 (Variante B) zum Zinkreagenz **4.10** umgewandelt und anschließend nach AAV 11 mit 0.8 Äq. 4-Iod-benzoesäuremethylester (420 mg, 1.6 mmol) in Gegenwart von Pd(dba)₂ (30 mg, 2.5 mol%) und tfp (25 mg, 5.0 mol%) gekuppelt. Nach 5 h bei RT war die Reaktion beendet. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (Tol : DEE = 95 : 5) ergab **4.10h** (270 mg, 1.0 mmol, 52 %) als gelber Feststoff (Smp.: 178 – 180 °C).

¹H-NMR (δ/ppm; 300 MHz; CDCl₃): 8.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H); 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H); 7.67 (d, *J* = 4.2 Hz, 1 H); 7.40 (t, *J* = 3.9 Hz, 1 H); 7.42 (d, *J* = 4.2 Hz, 1 H); 3.93 (s, 3 H); 2.57 (s, 3 H).

¹³C-NMR (δ/ppm; 75 MHz; CDCl₃): 190.9; 166.8; 151.3; 144.7; 137.8; 133.7; 130.8; 130.7; 126.4; 125.5; 52.6; 27.0.

IR (ν/cm⁻¹; KBr): 3436 (m); 2958 (w); 1723 (vs); 1659 (vs); 1605 (w); 1436 (s); 1360 (m); 1276 (vs); 1189 (m); 1115 (m); 958 (w); 856 (w); 808 (m); 770 (m); 604 (w).

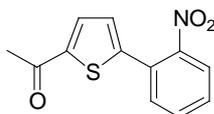
MS (EI, 70 eV): 260 (M⁺; 100); 247 (10); 245 (173); 229 (21); 173 (30).

HR-MS: C₁₄H₁₂O₃S theoretisch: 260.0507 gemessen: 260.0516

CHS (%): berechnet: C: 64.60 H: 4.65 S: 12.32

 gefunden: C: 64.99 H: 4.68 S: 12.66

Herstellung von 2-Acetyl-5-(2-nitro-phenyl)-thiophen (**4.10k**)



5-Acetyl-2-iod-thiophen (504 mg, 2.0 mmol) wurde nach AAV 4 (Variante B) zum Zinkreagenz **4.10** umgewandelt und anschließend nach AAV 11 in Gegenwart von Pd(dba)₂ (30 mg, 2.5 mol%) und tfp (25 mg, 5.0 mol%) mit 0.8 Äq. 2-Iod-nitrobenzol (399 mg, 1.6 mmol) gekuppelt. Nach 8 h bei RT war die Reaktion beendet. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DEE = 90 : 10) ergab **4.10k** (119 mg, 1.0 mmol, 48 %) als gelber Feststoff (Smp.: 109 – 110 °C).

¹H-NMR (δ/ppm; 300 MHz; CDCl₃): 7.82 – 7.87 (m, 1 H); 7.50 – 7.67 (m, 4 H); 7.07 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H); 2.58 (s, 3 H).

¹³C-NMR (δ/ppm; 75 MHz; CDCl₃): 190.6; 149.3; 145.7; 145.6; 132.6; 132.4; 132.2; 129.8; 128.0; 127.8; 124.4; 26.8.

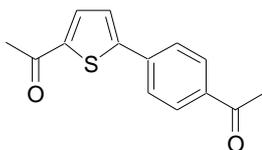
IR (ν/cm⁻¹; KBr): 3090 (w); 3068 (w); 2860 (w); 1659 (s); 1604 (w); 1570 (m); 1519 (s); 1481 (m); 1446 (s); 1350 (s); 1281 (s); 1094 (m); 1038 (m); 958 (m); 928 (m); 854 (m); 809 (m); 779 (m); 745 (s); 715 (m); 700 (m); 678 (m); 644 (m); 609 (m); 595 (m).

MS (EI, 70 eV): 247 (M⁺, 22); 232 (19); 217 (6); 204 (30); 188 (84); 177 (29); 158 (100); 144 (35); 132 (79); 114 (57); 102 (17).

HR-MS: C₁₂H₉NO₃S theoretisch: 247.0303 gemessen: 247.0295

CHNS (%): berechnet: C: 58.29 H: 3.67 N: 5.66 S: 12.97

 gefunden: C: 58.28 H: 3.76 N: 5.57 S: 12.67

Herstellung von 2-Acetyl-5-(4-acetyl-phenyl)-thiophen (**4.10n**)

5-Acetyl-2-iod-thiophen (504 mg, 2.0 mmol) wurde nach AAV 4 (Variante B) zum Zinkreagenz **4.10** umgewandelt und anschließend in Gegenwart von Pd(dba)₂ (30 mg, 2.5 mol%) und tfp (25 mg, 5.0 mol%) nach AAV 11 mit 0.8 Äq. 4-Iod-acetophenon (394 mg, 1.6 mmol) gekuppelt. Nach 8 h bei RT war die Reaktion beendet. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (DCM) ergab **4.10n** (98 mg, 0.4 mmol, 20 %) als gelber Feststoff (Smp.: 176 – 171 °C).

¹H-NMR (δ/ppm; 300 MHz; CDCl₃): 8.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H); 7.74 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H); 7.68 (d, *J* = 4.2 Hz, 1 H); 7.42 (d, *J* = 3.9 Hz, 1 H); 2.62 (s, 3 H); 2.58 (s, 3 H).

¹³C-NMR (δ/ppm; 75 MHz; CDCl₃): 197.2; 190.6; 150.8; 144.5; 137.6; 133.4; 129.3; 126.3; 125.3; 113.7; 26.7; 26.7.

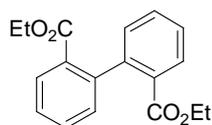
IR (v/cm⁻¹; KBr): 3079 (w); 2922 (w); 1677 (s); 1657 (s); 1603 (m); 1449 (w); 1407 (w); 1360 (m); 1274 (s); 1190 (w); 961 (w); 831 (w); 807 (m); 592 (m).

MS (EI, 70 eV): 244 (M⁺, 53); 229 (100); 201 (4); 187 (5); 171 (5); 157 (13); 129 (5); 114 (13); 104 (5).

HR-MS: C₁₄H₁₂O₂S theoretisch: 244.0558 gemessen: 244.0576

CHS (%): berechnet: C: 68.83 H: 4.95 S: 13.13

 gefunden: C: 68.54 H: 5.07 S: 12.65

Herstellung von 2,2'-Biphenylcarbonsäureethylester (**4.14e**)

2-Iod-benzoesäureethylester (552 mg, 2.0 mmol) wurde nach AAV 4 (Variante B) zum Zinkreagenz **4.14** umgewandelt. Anschließend wurde eine Mischung von 2.0 Äq. trockenem CuCl₂ (538 mg, 4.0 mmol) und Pd(OAc)₂ (6 mg, 2.5 mol%) zugesetzt. Nach 1 h bei RT war die Reaktion beendet. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (DCM) ergab **4.14e** (412 mg, 1.4 mmol, 69 %) als klares Öl.

¹H-NMR (δ/ppm; 300 MHz; CDCl₃): 8.01 (dd, *J*_A = 7.5 Hz, *J*_B = 1.2 Hz, 2 H); 7.52 (td, *J*_A = 7.5 Hz, *J*_B = 1.2 Hz, 2 H); 7.42 (td, *J*_A = 7.8 Hz, *J*_B = 1.8 Hz, 2 H); 7.21 (dd, *J*_A = 7.5 Hz, *J*_B = 1.5 Hz, 2 H); 4.04 (q, *J* = 6.9 Hz, 4 H); 0.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 6 H).

¹³C-NMR (δ/ppm; 75 MHz; CDCl₃): 167.2; 143.4; 131.3; 130.2; 130.0; 129.9; 127.1; 60.7; 13.7.

IR (v/cm⁻¹; KBr): 3062 (w); 2982 (m); 2904 (w); 2874 (w); 1714 (s); 1599 (m); 1575 (w); 1475 (m); 1443 (m); 1390 (w); 1366 (m); 1290 (s); 1256 (s); 1172 (w); 1132 (s); 1081 (m); 1050 (m); 1019 (m); 1006 (m); 857 (w); 756 (m); 708 (m).

MS (EI, 70 eV): 298 (M⁺, 1); 253 (5); 225 (100); 197 (81); 181 (26); 152 (18); 152 (18); 139

(6); 115 (3).

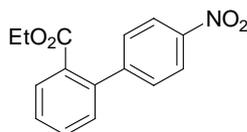
HR-MS: C₁₈H₁₈O₄

theoretisch: 298.1205 gemessen: 298.1229

CH (%):

berechnet: C: 72.47 H: 6.08

gefunden: C: 72.17 H: 6.15

Herstellung von 2-(4-Nitro-phenyl)-benzoesäureethylester (4.14f)

2-Iod-benzoesäureethylester (552 mg, 2.0 mmol) wurde nach AAV 4 (Variante B) zum Zink-reagenz **4.14** umgewandelt und anschließend nach AAV 11 mit 0.8 Äq. 4-Iod-nitrobenzol (399 mg, 1.6 mmol) in Gegenwart von Pd(dba)₂ (30 mg, 2.5 mol%) und tfp (25 mg, 5.0 mol%) gekuppelt. Nach 10 h bei RT war die Reaktion beendet. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DEE = 90 : 10) ergab **4.14f** (385 mg, 1.4 mmol, 71 %) als gelber Feststoff (Smp.: 66 – 68 °C).

¹H-NMR (δ/ppm; 300 MHz; CDCl₃): 8.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H); 7.94 – 7.98 (m, 1 H); 7.44 – 7.63 (m, 4 H); 7.31 – 7.35 (m, 1 H); 4.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H); 1.08 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H).

¹³C-NMR (δ/ppm; 75 MHz; CDCl₃): 167.5; 148.7; 147.1; 140.7; 131.8; 130.6; 130.5; 130.5; 129.5; 128.5; 123.3; 61.3; 13.9.

IR (ν/cm⁻¹; KBr): 2989 (w); 1714 (s); 1594 (m); 1517 (s); 1446 (w); 1349 (s); 1286 (s); 1248 (m); 1133 (m); 857 (m); 770 (m); 752 (m); 698 (m).

MS (EI, 70 eV): 271 (M⁺, 58); 243 (46); 226 (100); 210 (9); 180 (99); 152 (37); 139 (12); 126 (7).

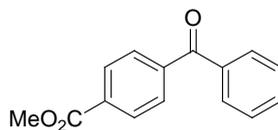
HR-MS: C₁₅H₁₃NO₄

theoretisch: 271.0845 gemessen: 271.0838

CHN (%):

berechnet: C: 66.41 H: 4.83 N: 5.16

gefunden: C: 67.19 H: 4.90 N: 4.89

Herstellung von 4-Benzoyl-benzoesäuremethylester (4.15a)

Variante A

4-Iod-benzoesäuremethylester (525 mg, 2.0 mmol) wurde nach AAV 3 zum gemischten Zink-reagenz **4.15'** umgewandelt und anschließend nach AAV 7 (Variante A) mit 2.5 Äq. Benzoylchlorid (700 mg, 5.0 mmol) umgesetzt. Nachdem 4 h bei 60 °C gerührt worden war, wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen und wie in AAV 7 beschrieben aufgearbeitet. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DCM = 50 : 50) ergab **4.15a** (461 mg, 1.9 mmol, 96 %) als weißer Feststoff (Smp.:

105 – 106 °C). Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.¹⁴⁰

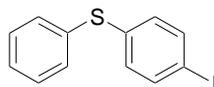
Variante B

4-Iod-benzoesäuremethylester (525 mg, 2.0 mmol) wurde nach AAV 4 (Variante A) zum Zinkreagenz **4.15** umgewandelt und anschließend nach AAV 7 (Variante A) mit 1.25 Äq. Benzoylchlorid (350 mg, 2.5 mmol) umgesetzt. Nachdem 4 h bei 60 °C gerührt worden war, wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen und wie in AAV 7 beschrieben aufgearbeitet. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DCM = 50 : 50) ergab **4.15a** (326 mg, 1.4 mmol, 68 %) als weißer Feststoff (Smp.: 105 – 106 °C). Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.¹⁴⁰

Variante C

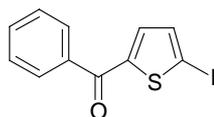
4-Iod-benzoesäuremethylester (525 mg, 2.0 mmol) wurde nach AAV 4 (Variante B) zum Zinkreagenz **4.15** umgewandelt und anschließend nach AAV 7 (Variante A) mit 1.25 Äq. Benzoylchlorid (350 mg, 2.5 mmol) umgesetzt. Nachdem 4 h bei 60 °C gerührt worden war, wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen und wie in AAV 7 beschrieben aufgearbeitet. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DCM = 50 : 50) ergab **4.15a** (394 mg, 1.6 mmol, 82 %) als weißer Feststoff (Smp.: 105 – 106 °C). Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.¹⁴⁰

Herstellung von 4-Iod-diphenylsulfid (**4.16b**)



1,4-Diiod-benzol (660 mg, 2.0 mmol) wurde nach AAV 3 zum gemischten Zinkreagenz **4.16'** umgewandelt und anschließend mit 2.5 Äq. Diphenyldisulfid (1.1 g, 5.0 mmol) bei RT zur Reaktion gebracht. Nachdem 4 h bei 50 °C gerührt worden war, wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET) ergab **4.16b** (443 mg, 1.4 mmol, 71 %) als hellgelber Feststoff (Smp.: 34 – 35 °C). Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.¹⁴¹

Herstellung von 5-Benzoyl-2-iod-thiophen (**4.17a**)



2,5-Diiod-thiophen (672 mg, 2.0 mmol) wurde nach AAV 3 zum gemischten Zinkreagenz **4.17'** umgewandelt und anschließend nach AAV 7 (Variante A) mit 2.5 Äq. Benzoylchlorid

¹⁴⁰ L. J. Goossen, K. Ghosh, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 19, 3254.

¹⁴¹ a) C. Willgerodt, M. Klinger, *J. prakt. Chem.* **1912**, 85, 189; b) R. Beugelmans, M. Chbani, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, 290.

(700 mg, 5.0 mmol) umgesetzt. Nach 3 h bei 50 °C war die Reaktion beendet. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (Tol) ergab **4.17a** (402 mg, 1.3 mmol, 64 %) als gelber Feststoff (Smp.: 128 – 129 °C).

¹H-NMR (δ/ppm; 300 MHz; CDCl₃): 7.72 – 7.79 (m, 2 H); 7.49 – 7.56 (m, 1 H); 7.39 – 7.45 (m, 2 H); 7.17 – 7.28 (m, 2 H).

¹³C-NMR (δ/ppm; 75 MHz; CDCl₃): 186.7; 149.5; 138.1; 137.6; 135.6; 132.6; 129.1; 128.6; 85.9.

IR (ν/cm⁻¹; KBr): 3085 (w); 1619 (s); 1516 (m); 1443 (m); 1408 (s); 1319 (m); 1298 (s); 1138 (w); 1066 (m); 953 (m); 927 (w); 858 (m); 813 (m); 784 (m); 716 (m); 698 (m); 650 (m); 464 (m).

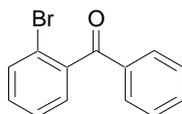
MS (EI, 70 eV): 314 (M⁺, 100); 286 (3); 237 (77); 209 (3); 187 (16); 171 (1); 159 (2); 143 (5); 127 (3); 115 (11); 105 (41).

HR-MS: C₁₁H₇IOS theoretisch: 313.9262 gemessen: 313.9264

CHS (%): berechnet: C: 42.06 H: 2.25 S: 10.21

 gefunden: C: 42.90 H: 2.24 S: 9.72

Herstellung von 2-Brom-benzophenon (**4.18a**)



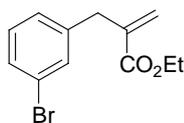
Variante A

2-Brom-1-iod-benzol (566 mg, 2.0 mmol) wurde nach AAV 4 (Variante A) zum Zinkreagenz **4.18** umgewandelt und anschließend nach AAV 7 (Variante A) mit 1.25 Äq. Benzoylchlorid (350 mg, 2.5 mmol) umgesetzt. Nach 5 h bei RT war die Reaktion beendet. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : Tol = 55 : 45) ergab **4.18a** (350 mg, 1.3 mmol, 67 %) als weißer Feststoff (Smp.: 41 – 42 °C). Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.¹⁴²

Variante B

2-Brom-1-iod-benzol (566 mg, 2.0 mmol) wurde nach AAV 4 (Variante B) zum Zinkreagenz **4.18** umgewandelt und anschließend analog zur Variante A mit 1.25 Äq. Benzoylchlorid (350 mg, 2.5 mmol) umgesetzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : Tol = 55 : 45) ergab **4.18a** (465 mg, 1.8 mmol, 89 %) als weißer Feststoff (Smp.: 41 – 42 °C). Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.¹⁴²

¹⁴² P. J. Wagner, J. H. Sedon, A. Gudmundsdottir, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 746.

Herstellung von 2-(3-Brombenzyl)-acrylsäureethylester (**4.19c**)

Variante A

1-Brom-3-iod-benzol (566 mg, 2.0 mmol) wurde nach AAV 4 (Variante A) zum Zinkreagenz **4.19** umgewandelt und anschließend nach AAV 8 (Variante A) mit 2-(Brommethyl)-acrylsäureethylester (570 mg, 3.0 mmol) umgesetzt. Nach 8 h bei RT war die Reaktion beendet. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET) ergab **4.19c** (296 mg, 1.1 mmol, 55 %) als klares Öl.

Variante B

1-Brom-3-iod-benzol (566 mg, 2.0 mmol) wurde nach AAV 4 (Variante B) zum Zinkreagenz **4.19** umgewandelt und anschließend analog zur Variante A mit 2-(Brommethyl)-acrylsäureethylester (570 mg, 3.0 mmol) umgesetzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET) ergab **4.19c** (323 mg, 1.2 mmol, 60 %) als klares Öl.

¹H-NMR (δ /ppm; 300 MHz; CDCl₃): 7.30 – 7.37 (m, 2 H); 7.12 – 7.18 (m, 2 H); 6.26 (d, J = 1.2 Hz, 1 H); 5.50 (d, J = 1.2 Hz, 1 H); 4.18 (q, J = 7.2 Hz, 2 H); 3.60 (s, 2 H); 1.26 (t, J = 6.9 Hz, 3 H).

¹³C-NMR (δ /ppm; 75 MHz; CDCl₃): 166.6; 141.3; 139.7; 132.1; 130.0; 129.5; 127.7; 126.6; 122.5; 60.9; 37.8; 14.2.

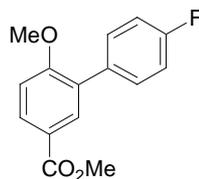
IR (v/cm⁻¹; KBr): 3061 (w); 2982 (m); 2932 (w); 1716 (s); 1632 (m); 1595 (m); 1569 (m); 1467 (m); 1428 (m); 1368 (w); 1328 (w); 1300 (m); 1277 (w); 1254 (w); 1195 (m); 1137 (m); 1072 (w); 1027 (w); 949 (w); 779 (m); 718 (m); 682 (w).

MS (EI, 70 eV): 270 (M⁺, 10); 268 (M⁺, 10); 241 (4); 239 (4); 224 (18); 222 (18); 196 (29); 194 (30); 160 (17); 143 (6); 115 (100); 89 (13).

HR-MS: C₁₂H₁₃BrO₂ theoretisch: 268.0099 gemessen: 268.0117

CHBr (%): berechnet: C: 53.55 H: 4.87 Br: 29.69

 gefunden: C: 53.79 H: 4.99 Br: 28.32

Herstellung von 3-(4-Fluor-phenyl)-4-methoxy-benzoessäuremethylester (**4.20d**)

3-Iod-4-methoxy-benzoessäuremethylester (584 mg, 2.0 mmol) wurde nach AAV 4 (Variante B) zum Zinkreagenz **4.20** umgewandelt und anschließend nach AAV 11 mit 0.8 Äq. 4-Fluoriodbenzol (355 mg, 1.6 mmol) in Gegenwart von Pd(dba)₂ (30 mg, 2.5 mol%) und tfp (25 mg, 5.0 mol%) gekuppelt. Nach 10 h bei RT war die Reaktion beendet. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DEE = 90 : 10) ergab **4.20d** (432 mg, 1.7 mmol, 83 %) als weißer Feststoff (Smp.: 106 – 107 °C).

¹H-NMR (δ /ppm; 300 MHz; CDCl₃): 7.94 – 8.08 (m, 2 H); 7.45 – 7.52 (m, 2 H); 7.06 – 7.14 (m, 2 H); 7.00 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H); 3.90 (s, 3 H); 3.88 (s, 3 H).

¹³C-NMR (δ /ppm; 75 MHz; CDCl₃): 166.9; 162.3 ($J = 245$ Hz); 160.2; 133.5 ($J = 3$ Hz); 132.4; 131.3 ($J = 8$ Hz); 130.9; 129.6; 122.8; 115.4 ($J = 23$ Hz); 110.7; 55.9; 52.0.

IR (ν /cm⁻¹; KBr): 3020 (w); 2999 (w); 2955 (w); 1893 (w); 1723 (s); 1604 (s); 1518 (s); 1499 (s); 1439 (s); 1302 (s); 1280 (s); 1243 (s); 1161 (s); 1116 (m); 1039 (m); 1020 (m); 979 (w); 829 (s); 766 (m).

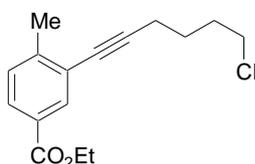
MS (EI, 70 eV): 260 (M⁺, 93); 229 (100); 213 (4); 201 (5); 186 (26); 170 (7); 157 (20); 146 (2); 138 (2); 114 (2).

HR-MS: C₁₅H₁₃FO₃ theoretisch: 260.0849 gemessen: 260.0850

CH (%): berechnet: C: 69.22 H: 5.03

 gefunden: C: 69.37 H: 5.08

Herstellung von 3-(6-Chlor-1-hexinyl)-4-methyl-benzoessäureethylester (**4.21g**)



3-Iod-4-methyl-benzoessäureethylester (580 mg, 2.0 mmol) wurde nach AAV 4 (Variante B) zum Zinkreagenz **4.21** umgewandelt und nach AAV 6 (Variante A) in ein *Knochel*-Cuprat ummetalliert. Anschließend wurden bei -45 °C 1.5 Äq. 1-Brom-6-chlor-1-hexin (588 mg, 3.0 mmol) zugetropft. Nachdem auf RT erwärmt worden war, wurde 3 h bei RT gerührt und anschließend die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DEE = 98 : 2) ergab **4.21g** (267 mg, 1.0 mmol, 48 %) als klares Öl.

¹H-NMR (δ /ppm; 300 MHz; CDCl₃): 8.02 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H); 7.83 (dd, $J_A = 7.8$ Hz, $J_B = 1.8$ Hz, 1 H); 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H); 4.35 (q, $J = 7.5$ Hz, 2 H); 3.61 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H); 2.52 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H); 2.45 (s, 3 H); 1.93 – 2.04 (m, 2 H); 1.73 – 1.85 (m, 2 H); 1.38 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H).

¹³C-NMR (δ /ppm; 75 MHz; CDCl₃): 166.2; 145.1; 133.0; 129.5; 128.7; 128.1; 123.9; 94.2; 79.3; 61.0; 44.6; 31.7; 26.0; 21.1; 18.9; 14.4.

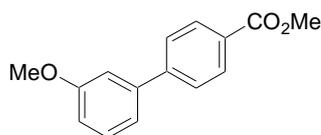
IR (ν /cm⁻¹; KBr): 2982 (m); 2956 (m); 2870 (w); 1716 (s); 1608 (w); 1446 (m); 1410 (m); 1367 (m); 1299 (s); 1266 (m); 1228 (s); 1197 (m); 1128 (m); 1102 (s); 1026 (m); 761 (m).

MS (EI, 70 eV): 278 (M⁺, 44); 263 (2); 243 (15); 233 (63); 214 (18); 201 (29); 169 (56); 155 (29); 143 (59); 128 (100); 115 (41); 102 (11); 91 (5).

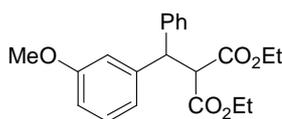
HR-MS: C₁₆H₁₉ClO₂ theoretisch: 278.1074 gemessen: 278.1075

CH (%): berechnet: C: 68.93 H: 6.87

 gefunden: C: 68.27 H: 6.64

Herstellung von 4-(3-Methoxy-phenyl)-benzoesäuremethylester (**4.22h**)

1-Iod-3-methoxy-benzol (468 mg, 2.0 mmol) wurde nach AAV 4 (Variante B) zum Zinkreagenz **4.22** umgewandelt und anschließend nach AAV 11 mit 0.8 Äq. 4-Iod-benzoesäuremethylester (420 mg, 1.6 mmol) in Gegenwart von Pd(dba)₂ (30 mg, 2.5 mol%) und tfp (25 mg, 5.0 mol%) gekuppelt. Nach 8 h bei RT war die Reaktion beendet. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DEE = 90 : 10) ergab **4.22h** (417 mg, 1.7 mmol, 86 %) als gelber Feststoff (Smp.: 53 – 55 °C). Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.¹⁴³

Herstellung von 2-[(3-Methoxy-phenyl)-phenyl-methyl]-malonsäurediethylester (**4.22i**)

1-Iod-3-methoxy-benzol (468 mg, 2.0 mmol) wurde nach AAV 4 (Variante B) zum Zinkreagenz **4.22** umgewandelt, und anschließend nach AAV 9 mit Diethyl-benzylidenmalonat (745 mg, 3.0 mmol) in Gegenwart von TMSCl (977 mg, 9.0 mmol) umgesetzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DEE = 80 : 20) ergab **4.22i** (320 mg, 0.9 mmol, 45 %) als klares Öl.

¹H-NMR (δ /ppm; 300 MHz; CDCl₃): 7.05 – 7.25 (m, 6 H); 6.79 – 6.86 (m, 1 H); 6.73 – 6.79 (m, 1 H); 6.60 – 6.66 (m, 1 H); 4.65 (d, J = 11.7 Hz, 1 H); 4.23 (d, J = 12.3 Hz, 1 H); 3.96 (q, J = 7.2 Hz, 2 H); 3.92 (q, J = 6.9 Hz, 2 H); 3.68 (s, 3 H); 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3 H); 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3 H).

¹³C-NMR (δ /ppm; 75 MHz; CDCl₃):¹⁴⁴ 167.7; 159.7; 143.0; 141.3; 129.6; 128.6; 127.9; 127.0; 120.1; 113.9; 112.1; 61.6; 61.5; 57.5; 55.2; 51.2; 13.9; 13.8.

IR (v/cm⁻¹; KBr): 2980 (m); 2935 (w); 2873 (w); 1732 (s); 1471 (m); 1384 (w); 1298 (m); 1179 (m); 1132 (m); 1026 (w).

MS (EI, 70 eV): 356 (M⁺, 21); 338 (28); 310 (13); 282 (56); 265 (27); 253 (6); 237 (100); 223 (2); 209 (29); 197 (51); 182 (17); 165 (42); 152 (15); 135 (3); 115 (3); 103 (3); 91 (2).

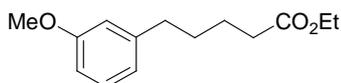
HR-MS: C₂₁H₂₄O₅ theoretisch: 356.1624 gemessen: 356.1636

CH (%): berechnet: C: 70.77 H: 6.79

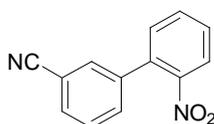
 gefunden: C: 70.70 H: 6.84

¹⁴³ C. G. Blettner, W. A. Koenig, W. Stenzel, T. Schotten, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3885.

¹⁴⁴ Für die Signale der beiden Methylenprotonen der Ethylgruppen des Esters wurden zwei Signale beobachtet, da es sich um diastereotope Gruppen handelt.

Herstellung von 5-(3-Methoxy-phenyl)-pentansäureethylester (**4.22j**)

1-Iod-3-methoxy-benzol (468 mg, 2.0 mmol) wurde nach AAV 4 (Variante B) zum Zinkreagenz **4.22** umgewandelt, und anschließend nach AAV 10 mit 5-Iod-pentansäureethylester (512 mg, 2.0 mmol) umgesetzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DEE = 94 : 6) ergab **4.22j** (161 mg, 0.7 mmol, 34 %) als klares Öl. Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.¹⁴⁵

Herstellung von 3-(2-Nitro-phenyl)-benzonitril (**4.23k**)

3-Iod-benzonitril (458 mg, 2.0 mmol) wurde nach AAV 4 (Variante B) zum Zinkreagenz **4.23** umgewandelt und anschließend nach AAV 11 mit 0.8 Äq. 2-Iod-nitrobenzol (399 mg, 1.6 mmol) in Gegenwart von Pd(dba)₂ (30 mg, 2.5 mol%) und tfp (25 mg, 5.0 mol%) gekuppelt. Nach 6 h bei RT war die Reaktion beendet. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DEE = 70 : 30) ergab **4.23k** (376 mg, 1.7 mmol, 84 %) als klares Öl.

¹H-NMR (δ /ppm; 300 MHz; CDCl₃): 7.94 – 8.02 (m, 1 H); 7.50 – 7.87 (m, 6 H); 7.36 – 7.43 (m, 1 H).

¹³C-NMR (δ /ppm; 75 MHz; CDCl₃): 139.1; 134.4; 133.0; 132.5; 131.8; 131.6; 130.7; 130.1; 129.5; 129.4; 124.7; 118.4; 113.1.

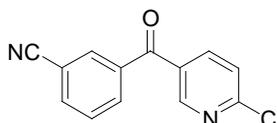
IR (v/cm⁻¹; KBr): 3090 (w); 2924 (w); 2860 (w); 1659 (s); 1570 (w); 1519 (s); 1482 (w); 1446 (s); 1350 (m); 1281 (s); 928 (w); 854 (w); 809 (m); 780 (w); 745 (m); 715 (w); 595 (m).

MS (EI, 70 eV): 224 (M⁺, 43); 207 (54); 196 (84); 177 (100); 168 (53); 151 (69); 140 (43); 117 (9).

HR-MS: C₁₃H₈N₂O₂ theoretisch: 224.0586 gemessen: 224.0599

CHN (%): berechnet: C: 69.64 H: 3.60 N: 12.49

 gefunden: C: 71.15 H: 3.90 N: 12.04

Herstellung von 3-(6-Chlor-nicotinyl)-benzonitril (**4.23l**)

¹⁴⁵ A. I. Khalaf, G. R. Proctor, C. J. Suckling, L. H. Bence, J. I. Irvine, W. H. Stimson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 12, 1475.

3-Iod-benzonitril (458 mg, 2.0 mmol) wurde nach AAV 4 (Variante B) zum Zinkreagenz **4.23** umgewandelt und anschließend nach AAV 7 (Variante A) mit 0.8 Äq. 6-Chlor-nicotinylchlorid (282 mg, 1.6 mmol) gekuppelt. Nach 2 h bei RT war die Reaktion beendet. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DEE = 50 : 50) ergab **4.231** (373 mg, 1.5 mmol, 77 %) als gelber Feststoff (Smp.: 101 – 102 °C).

¹H-NMR (δ /ppm; 300 MHz; CDCl₃): 8.75 (dd, $J_A = 2.4$ Hz, $J_B = 0.6$ Hz, 1 H); 8.06 – 8.11 (m, 2 H); 8.01 (dt, $J_A = 8.1$ Hz, $J_B = 1.5$ Hz, 1 H); 7.93 (dt, $J_A = 7.8$ Hz, $J_B = 1.2$ Hz, 1 H); 7.68 (td, $J_A = 7.8$ Hz, $J_B = 0.6$ Hz, 1 H); 7.52 (dd, $J_A = 8.4$ Hz, $J_B = 0.6$ Hz, 1 H).

¹³C-NMR (δ /ppm; 75 MHz; CDCl₃): 191.5; 156.0; 151.1; 139.7; 137.5; 136.3; 133.6; 133.3; 130.9; 129.9; 124.8; 117.6; 113.6.

IR (ν /cm⁻¹; KBr): 3079 (w); 3064 (w); 2230 (m); 1661 (s); 1572 (s); 1554 (m); 1456 (w); 1442 (m); 1357 (m); 1295 (m); 1283 (s); 1201 (w); 1173 (w); 1136 (m); 1104 (m); 973 (m); 923 (w); 848 (w); 806 (m); 761 (m).

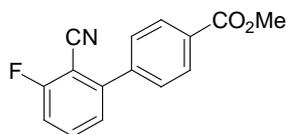
MS (EI, 70 eV): 242 (M⁺, 26); 214 (3); 207 (100); 179 (4); 151 (2); 142 (14); 140 (40); 130 (37); 102 (27).

HR-MS: C₁₃H₇ClN₂O theoretisch: 242.0247 gemessen: 242.0266

CHNCl (%): berechnet: C: 64.34 H: 2.91 N: 11.54 Cl: 14.61

 gefunden: C: 64.56 H: 2.97 N: 11.36 Cl: 14.03

Herstellung von 4-(3-Cyano-2-fluor-phenyl)-benzoesäuremethylester (**4.24h**)



6-Fluor-2-iod-benzonitril (494 mg, 2.0 mmol) wurde nach AAV 4 (Variante B) zum Zinkreagenz **4.24** umgewandelt und anschließend nach AAV 11 mit 0.8 Äq. 4-Iod-benzoesäuremethylester (420 mg, 1.6 mmol) in Gegenwart von Pd(dba)₂ (30 mg, 2.5 mol%) und tfp (25 mg, 5.0 mol%) gekuppelt. Nach 8 h bei RT war die Reaktion beendet. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DEE = 60 : 40) ergab **4.24h** (342 mg, 1.3 mmol, 67 %) als weißer Feststoff (Smp.: 172 – 173 °C).

¹H-NMR (δ /ppm; 300 MHz; CDCl₃): 8.15 – 8.20 (m, 2 H); 7.61 – 7.70 (m, 3 H); 7.31 – 7.36 (m, 1 H); 7.22 – 7.29 (m, 1 H); 3.56 (s, 3 H).

¹³C-NMR (δ /ppm; 75 MHz; CDCl₃): 166.5; 164.2 ($J = 258$ Hz); 146.3; 141.3 ($J = 2$ Hz); 134.6 ($J = 9$ Hz); 130.9; 130.2; 128.9; 125.6 ($J = 4$ Hz); 115.5 ($J = 20$ Hz); 113.3; 100.9 ($J = 16$ Hz); 52.4.

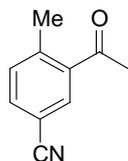
IR (ν /cm⁻¹; KBr): 3085 (w); 2999 (w); 2956 (w); 2229 (w); 1718 (s); 1610 (m); 1563 (m); 1470 (m); 1455 (m); 1438 (m); 1405 (m); 1321 (w); 1297 (s); 1250 (m); 1196 (w); 1120 (m); 1093 (m); 856 (w); 859 (w); 802 (m); 769 (m); 705 (m).

MS (EI, 70 eV): 255 (M⁺, 41); 224 (100); 210 (1); 196 (28); 169 (11); 150 (2); 98 (1).

HR-MS: C₁₅H₁₀FNO₂ theoretisch: 255.0696 gemessen: 255.0709

CHN (%): berechnet: C: 70.58 H: 3.95 N: 5.49

 gefunden: C: 69.95 H: 3.89 N: 5.40

Herstellung von 3-Acetyl-4-methyl-benzonitril (**4.25m**)

3-Iod-4-methyl-benzonitril (486 mg, 2.0 mmol) wurde nach AAV 4 (Variante B) zum Zinkreagenz **4.25** umgewandelt und anschließend nach AAV 12 mit 1.5 Äq. Acetylchlorid (237 mg, 3.0 mmol) umgesetzt. Nach 4 h bei RT war die Reaktion beendet. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DEE = 70 : 30) ergab **4.25m** (277 mg, 1.7 mmol, 87 %) als gelber Feststoff (Smp.: 47 – 48 °C).

¹H-NMR (δ /ppm; 300 MHz; CDCl₃): 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 1 H); 7.51 – 7.58 (m, 2 H); 2.58 (s, 3 H); 2.51 (s, 3 H).

¹³C-NMR (δ /ppm; 75 MHz; CDCl₃): 200.8; 141.6; 139.0; 135.3; 129.6; 129.1; 118.1; 114.8; 29.8; 21.0.

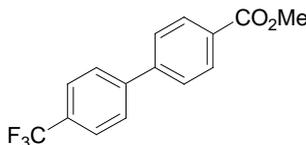
IR (v/cm⁻¹; KBr): 3115 (w); 3080 (w); 3045 (w); 2971 (w); 2931 (w); 2228 (s); 1687 (s); 1557 (m); 1494 (w); 1443 (s); 1379 (s); 1362 (s); 1291 (m); 1250 (s); 1141 (w); 1060 (w); 1034 (w); 972 (m); 960 (w); 918 (w); 897 (m); 827 (s); 656 (m); 615 (m); 545 (m); 516 (m); 446 (m).

MS (EI, 70 eV): 159 (M⁺, 29); 144 (100); 128 (1); 116 (31); 103 (1); 89 (11); 75 (1); 63 (5).

HR-MS: C₁₀H₉NO theoretisch: 159.0684 gemessen: 159.0698

CHN (%): berechnet: C: 75.45 H: 5.70 N: 8.80

 gefunden: C: 75.20 H: 5.70 N: 8.54

Herstellung von 4-(4-Trifluormethyl-phenyl)-benzoesäuremethylester (**4.26h**)

4-Trifluormethyl-iodbenzol (544 mg, 2.0 mmol) wurde nach AAV 4 (Variante B) zum Zinkreagenz **4.26** umgewandelt und anschließend nach AAV 11 mit 0.8 Äq. 4-Iod-benzoesäuremethylester (420 mg, 1.6 mmol) in Gegenwart von Pd(dba)₂ (30 mg, 2.5 mol%) und tfp (25 mg, 5.0 mol%) umgesetzt. Nach 2 h bei RT war die Reaktion beendet. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DEE = 95 : 5) ergab **4.26h** (459 mg, 1.6 mmol, 82 %) als weißer Feststoff (Smp.: 122 – 124 °C).

¹H-NMR (δ /ppm; 300 MHz; CDCl₃): 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 2 H); 7.71 – 7.73 (m, 4 H); 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); 3.96 (s, 3 H).

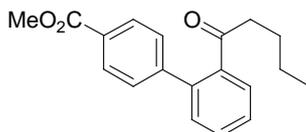
¹³C-NMR (δ /ppm; 75 MHz; CDCl₃): 166.8; 144.1; 143.6; 130.3; 130.1; 129.9; 127.7; 127.3; 125.9; 124.2 (J = 271 Hz); 52.3.

IR (v/cm⁻¹; KBr): 2954 (w); 1714 (s); 1608 (w); 1437 (w); 1398 (w); 1335 (s); 1290 (s); 1159 (w); 1113 (s); 1076 (m); 1023 (w); 844 (m); 833 (w); 775 (m); 740 (w).

MS (EI, 70 eV): 280 (M⁺, 52); 261 (5); 249 (100); 221 (11); 201 (32); 170 (4); 152 (44); 126 (3).

HR-MS: C ₁₅ H ₁₁ F ₃ O ₂	theoretisch: 280.0711	gemessen: 280.0706
CH (%) :	berechnet: C: 64.29	H: 3.97
	gefunden: C: 64.20	H: 3.89

Herstellung von 4-(2-Butyryl-phenyl)-benzoesäuremethylester (**4.30h**)



2-Butyryl-iodbenzol (576 mg, 2.0 mmol) wurde nach AAV 4 (Variante B) zum Zinkreagenz **4.30** umgewandelt und anschließend nach AAV 11 mit 0.8 Äq. 4-Iod-benzoesäuremethylester (420 mg, 1.6 mmol) in Gegenwart von Pd(dba)₂ (30 mg, 2.5 mol%) und tfp (25 mg, 5.0 mol%) gekuppelt. Nach 8 h bei RT war die Reaktion beendet. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : EE = 90 : 10) ergab **4.30h** (278 mg, 0.9 mmol, 47 %) als weißer Feststoff (Smp.: 122 – 124 °C).

¹H-NMR (δ/ppm; 300 MHz; CDCl₃): 8.08 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H); 7.35 – 7.55 (m, 6 H); 3.94 (s, 3 H); 2.31 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H); 1.42 (tt, *J*_A = 7.2 Hz, *J*_B = 7.2 Hz, 2 H); 1.11 (tq, *J*_A = 7.8 Hz, *J*_B = 7.8 Hz, 2 H); 0.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H).

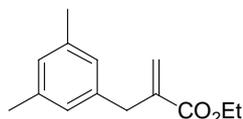
¹³C-NMR (δ/ppm; 75 MHz; CDCl₃): 207.3; 166.8; 145.5; 141.0; 139.1; 130.6; 130.2; 129.9; 129.5; 128.9; 128.1; 127.9; 52.3; 42.6; 26.6; 22.1; 13.7.

IR (ν/cm⁻¹; KBr): 3062 (w); 2957 (m); 2933 (m); 2873 (w); 1725 (s); 1693 (s); 1611 (m); 1436 (m); 1404 (w); 1313 (m); 1281 (s); 1181 (m); 1114 (m); 1103 (m); 1023 (w); 1006 (w); 968 (w); 860 (w); 781 (w); 754 (m); 708 (w).

MS (EI, 70 eV): 296 (M⁺, 6); 265 (12); 254 (61); 239 (39); 207 (14); 195 (100); 180 (28); 152 (37); 126 (3); 104 (2); 76 (3).

HR-MS: C ₁₉ H ₂₀ O ₃	theoretisch: 296.1412	gemessen: 296.1424
CH (%) :	berechnet: C: 77.00	H: 6.80
	gefunden: C: 77.47	H: 6.97

Herstellung von 2-(3,5-Dimethyl-benzyl)-acrylsäureethylester (**4.31c**)



3,5-Dimethyl-iodbenzol (464 mg, 2.0 mmol) wurde nach AAV 4 (Variante B) zum Zinkreagenz **4.31** umgewandelt und anschließend nach AAV 8 (Variante A) mit 1.5 Äq. 2-(Brommethyl)-acrylsäureethylester (570 mg, 3.0 mmol) umgesetzt. Nach 3 h bei RT war die Reaktion beendet. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DEE = 96 : 4) ergab **4.31c** (249 mg, 1.1 mmol, 57 %) als klares Öl.

¹H-NMR (δ/ppm; 300 MHz; CDCl₃): 6.86 (s, 1 H); 6.83 (s, 2 H); 6.23 (s, 1 H); 5.46 – 5.48 (m, 1 H); 4.20 (q, *J* = 7.5 Hz, 2 H); 3.57 (s, 2 H); 2.29 (s, 6 H); 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H).

¹³C-NMR (δ/ppm; 75 MHz; CDCl₃): 167.1; 140.6; 138.7; 137.9; 128.0; 126.9; 125.9; 60.7; 37.9; 21.3; 14.2.

IR (ν/cm⁻¹; KBr): 2981 (m); 2919 (m); 1719 (s); 1631 (m); 1606 (m); 1465 (m); 1368 (w); 1327 (w); 1302 (m); 1267 (m); 1251 (m); 1194 (m); 1133 (s); 1029 (m); 946 (w); 842 (w); 688 (w).

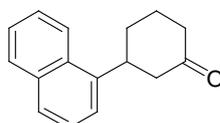
MS (EI, 70 eV): 218 (M⁺, 23); 189 (7); 172 (45); 161 (7); 144 (100); 129 (39); 115 (33); 105 (28); 91 (48); 77 (38).

HR-MS: C₁₄H₁₈O₂ theoretisch: 218.1307 gemessen: 218.1317

CH (%): berechnet: C: 77.03 H: 8.31

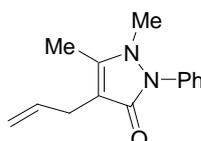
 gefunden: C: 77.26 H: 7.75

Herstellung von 3-(1-Naphthyl)-cyclohexanon (**4.32o**)



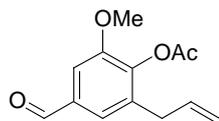
1-Iodnaphthalin (508 mg, 2.0 mmol) wurde nach AAV 4 (Variante B) zum Zinkreagenz **4.32** umgewandelt und anschließend nach AAV 9 mit 2-Cyclohexanon (288 mg, 3.0 mmol) in Gegenwart von TMSCl (977 mg, 9.0 mmol) zur Reaktion gebracht. Nach 1 d bei RT war die Reaktion beendet. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DEE = 80 : 20) ergab **4.32o** (341 mg, 1.5 mmol, 76 %) als weißer Feststoff (Smp.: 74 – 75 °C). Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.¹⁴⁶

Herstellung von 4-Allyl-1,5-dimethyl-2-phenyl-1,2-dihydro-pyrazol-3-on (Allyl-antipyridin) (**4.33p**)



Iodantipyridin (628 mg, 2.0 mmol) wurde nach AAV 4 (Variante B) zum Zinkreagenz **4.33** umgewandelt und anschließend nach AAV 8 (Variante A) mit 1.5 Äq. Allylbromid (363 mg, 3.0 mmol) zur Reaktion gebracht. Nach 3 h bei RT war die Reaktion beendet. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (DEE) ergab **4.33p** (384 mg, 1.7 mmol, 84 %) als gelbes Öl. Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.^{28e}

¹⁴⁶ C. S. Cho, S.-i. Motofusa, K. Ohe, S. Uemura, S. C. Shim, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 883.

Herstellung von 4-Acetoxy-5-allyl-3-methoxy-benzaldehyd (**4.34p**)

2.34 (640 mg, 2.0 mmol) wurde nach AAV 4 (Variante C) zum Zinkreagenz **4.34** umgewandelt und anschließend nach AAV 8 (Variante A) mit 1.5 Äq. Allylbromid (363 mg, 3.0 mmol) gekuppelt. Nach 5 h bei RT war die Reaktion beendet. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DEE = 80 : 20) ergab **4.34p** (276 mg, 1.2 mmol, 59 %) als gelbes Öl.

¹H-NMR (δ /ppm; 300 MHz; CDCl₃): 9.85 (s, 1 H); 7.29 (s, 2 H); 5.76 – 5.86 (m, 1 H); 5.00 – 5.07 (m, 2 H); 3.82 (s, 3 H); 3.29 (dt, $J = 6.6$ Hz, 2 H); 3.27 (s, 3 H).

¹³C-NMR (δ /ppm; 75 MHz; CDCl₃): 191.6; 168.4; 152.5; 135.3; 135.0; 134.7; 126.1; 118.3; 117.5; 109.2; 56.6; 34.7; 20.8.

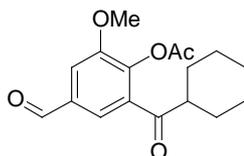
IR (v/cm⁻¹; KBr): 3081 (w); 2943 (w); 2845 (w); 1767 (s); 1694 (s); 1640 (w); 1592 (m); 1464 (m); 1428 (m); 1387 (m); 1337 (m); 1301 (s); 1188 (s); 1136 (s); 1074 (m); 1009 (m); 1009 (m); 905 (m); 857 (m); 750 (w); 579 (w).

MS (EI, 70 eV): 234 (M⁺; 1); 192 (100); 177 (2); 163 (6); 149 (4); 131 (12); 103 (5); 77 (2).

HR-MS: C₁₃H₁₄O₄ theoretisch: 234.0892 gemessen: 234.0905

CH (%): berechnet: C: 66.66 H: 6.02

 gefunden: C: 65.37 H: 6.06

Herstellung von 4-Acetoxy-5-cyclohexylcarbonyl-3-methoxy-benzaldehyd (**4.34q**)

2.34 (640 mg, 2.0 mmol) wurde nach AAV 4 (Variante B) zum Zinkreagenz **4.34** umgewandelt und anschließend nach AAV 12 mit 1.5 Äq. Cyclohexancarbonsäurechlorid (440 mg, 3.0 mmol) gekuppelt. Nach 5 h bei RT war die Reaktion beendet. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (DCM) ergab **4.34q** (456 mg, 1.5 mmol, 75 %) als gelber Feststoff (Smp.: 95 – 96 °C).

¹H-NMR (δ /ppm; 300 MHz; CDCl₃): 9.96 – 9.98 (m, 1 H); 7.68 – 7.70 (m, 1 H); 7.56 – 7.58 (m, 1 H); 3.92 (s, 3 H); 3.00 (tt, $J_A = 5.7$ Hz, $J_B = 1.8$ Hz, 1 H); 2.34 (s, 3 H); 1.64 – 1.93 (m, 5 H); 1.20 – 1.46 (m, 5 H).

¹³C-NMR (δ /ppm; 75 MHz; CDCl₃): 203.3; 190.5; 168.0; 152.9; 143.2; 134.5; 133.6; 123.8; 112.9; 56.6; 49.3; 28.8; 25.9; 25.7; 20.6.

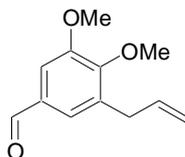
IR (v/cm⁻¹; KBr): 3074 (w); 2942 (m); 2853 (m); 1761 (s); 1707 (s); 1682 (s); 1589 (m); 1472 (m); 1450 (m); 1431 (s); 1386 (s); 1374 (m); 1337 (m); 1289 (s); 1249 (m); 1202 (s); 1187 (s); 1148 (s); 1136 (s); 1057 (m); 1004 (m); 970 (m); 887 (m); 754 (m); 727 (m); 674 (m).

MS (EI, 70 eV): 304 (M⁺, 1); 262 (36); 233 (17); 194 (7); 179 (100); 150 (2); 136 (5); 83 (2).

HR-MS: C₁₇H₂₀O₅ theoretisch: 304.1311 gemessen: 304.1282

CH (%) :	berechnet:	C: 67.09	H: 6.62
	gefunden:	C: 67.18	H: 6.66

Herstellung von 5-Allyl-3,4-dimethoxy-benzaldehyd (**4.35p**)



3-Iod-4,5-dimethoxy-benzaldehyd (584 mg, 2.0 mmol) wurde nach AAV 4 (Variante B) bei 0 °C zum Zinkreagenz **4.35** umgewandelt und anschließend nach AAV 8 (Variante A) mit 1.5 Äq. Allylbromid (363 mg, 3.0 mmol) umgesetzt. Nach 6 h bei RT war die Reaktion beendet. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DEE = 80 : 20) ergab **4.35p** (317 mg, 1.5 mmol, 77 %) als klares Öl.

¹H-NMR (δ /ppm; 300 MHz; CDCl₃): 9.86 (s, 1 H); 7.32 (d, J = 1.5 Hz, 1 H); 7.30 (d, J = 2.1 Hz, 1 H); 5.87 – 6.03 (m, 1 H); 5.01 – 5.14 (m, 2 H); 3.91 (s, 3 H); 3.89 (s, 3 H); 3.43 – 3.47 (m, 2 H).

¹³C-NMR (δ /ppm; 75 MHz; CDCl₃): 191.3; 153.3; 152.6; 136.4; 134.4; 132.3; 126.6; 116.4; 109.1; 60.8; 55.9; 34.0.

IR (ν /cm⁻¹; KBr): 3079 (w); 3005 (w); 2978 (m); 2941 (m); 2837 (m); 2739 (w); 1694 (s); 1639 (m); 1586 (s); 1487 (s); 1464 (s); 1427 (s); 1388 (s); 1333 (m); 1299 (s); 1232 (m); 1140 (s); 1074 (m); 1003 (s); 915 (m); 858 (m).

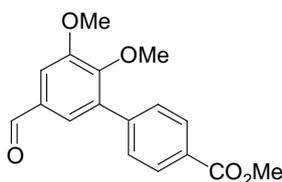
MS (EI, 70 eV): 206 (M⁺, 100); 191 (4); 177 (14); 163 (9); 147 (7); 135 (11); 131 (13); 103 (22); 91 (14).

HR-MS: C₁₂H₁₄O₃ theoretisch: 206.0943 gemessen: 206.0944

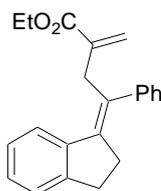
CH (%): berechnet: C: 69.88 H: 6.84

gefunden: C: 69.70 H: 6.92

Herstellung von 2,3-Dimethoxy-5-formyl-benzoessäuremethylester (**4.35h**)



3-Iod-4,5-dimethoxy-benzaldehyd (584 mg, 2.0 mmol) wurde nach AAV 4 (Variante C) zum Zinkreagenz **4.35** umgewandelt und anschließend nach AAV 11 mit 0.8 Äq. 4-Iod-benzoessäuremethylester (420 mg, 1.6 mmol) in Gegenwart von Pd(dba)₂ (30 mg, 2.5 mol%) und tfp (25 mg, 5.0 mol%) umgesetzt. Nach 6 h bei RT war die Reaktion beendet. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (DCM) ergab **4.35h** (360 mg, 1.2 mmol, 60 %) als weißer Feststoff (Smp.: 118 – 119 °C).

Herstellung von 2-(2-Indan-1-ylidene-2-phenyl-ethyl)-acrylsäureethylester (**4.37c**)

1-Phenyl-4-(2-iodphenyl)-1-butin (664 mg, 2.0 mmol) wurde nach AAV 4 (Variante B) zum Zinkreagenz **4.37** umgewandelt und nach Zugabe von $\text{CuCN} \cdot 2 \text{LiCl}$ -Lösung (Lösung in NMP; 1.1 Äq.) 8 h bei 60 °C gerührt. Die dabei einsetzende Carbocuprierung des Acetylens konnte per GC/GC-MS verfolgt werden (Aufarbeitung der Injektionsproben durch Hydrolyse mit ges. NH_4Cl -Lösung). Nachdem die Carbocuprierung beendet war, wurde das Gemisch auf 0 °C gekühlt und mit 1.5 Äq. 2-(Brommethyl)-acrylsäureethylester (570 mg, 3.0 mmol) versetzt. Die Allylierung war nach 5 h bei RT beendet. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DEE = 98 : 2) ergab **4.37c** (343 mg, 1.1 mmol, 54 %) als weißer Feststoff (Smp.: 62 – 63 °C).

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm ; 300 MHz; CDCl_3): 7.04 – 7.39 (m, 9 H); 6.18 (m, 1 H); 5.69 (m, 1 H); 4.14 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2 H); 3.73 (s, 2 H); 2.74 – 2.83 (m, 2 H); 2.61 – 2.70 (m, 2 H); 1.22 (t, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm ; 75 MHz; CDCl_3): 167.4; 147.7; 144.1; 142.3; 140.8; 137.3; 130.3; 128.5; 128.3; 127.9; 126.7; 126.5; 125.5; 125.2; 124.3; 60.9; 36.8; 34.0; 30.5; 14.3.

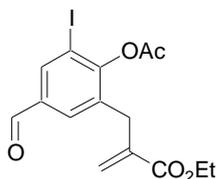
IR (v/cm^{-1} ; KBr): 3066 (w); 3027 (w); 2980 (w); 2950 (w); 1720 (s); 1636 (m); 1598 (w); 1492 (m); 1470 (m); 1443 (m); 1387 (m); 1259 (s); 1163 (s); 1112 (w); 1027 (m); 946 (m); 756 (s); 704 (m).

MS (EI, 70 eV): 318 (M^+ , 65); 289 (16); 272 (16); 243 (25); 227 (42); 205 (100); 165 (12); 153 (9); 129 (16); 115 (27); 91 (22).

HR-MS: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_2$ theoretisch: 318.1620 gemessen: 318.1620

CH (%): berechnet: C: 82.99 H: 6.96

 gefunden: C: 82.55 H: 7.14

Herstellung von 2-(2-Acetoxy-5-formyl-3-iod-benzyl)-acrylsäureethylester (**4.38c**)

2.38 (832 mg, 2.0 mmol) wurde nach AAV 4 (Variante C) zum Zinkreagenz **4.38** umgewandelt und anschließend nach AAV 8 (Variante A) mit 1.5 Äq. 2-(Brommethyl)-acrylsäureethylester (570 mg, 3.0 mmol) umgesetzt. Nach 3 h bei RT war die Reaktion beendet. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (Tol : EE = 95 : 5) ergab **4.38c** (241 mg, 1.2 mmol, 60 %) als klares Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm ; 300 MHz; CDCl_3): 9.82 (s, 1 H); 8.14 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1 H); 7.66 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1 H); 6.26 (d, $J = 0.9 \text{ Hz}$, 1 H); 5.44 (d, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 1 H); 4.10 – 4.13 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2 H);

3.56 (s, 2 H); 2.32 (s, 3 H); 1.17 – 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm ; 75 MHz; CDCl_3): 190.0; 167.9; 166.6; 154.9; 139.5; 137.9; 135.9; 134.8; 132.4; 128.0; 93.3; 61.5; 33.7; 21.6; 14.5.

IR (v/cm^{-1} ; KBr): 2982 (m); 2851 (w); 1769 (s); 1704 (s); 1632 (m); 1593 (m); 1566 (m); 1427 (m); 1370 (s); 1300 (m); 1257 (s); 1211 (s); 1143 (s); 1099 (s); 1010 (m); 952 (w); 896 (m); 816 (w); 709 (w); 675 (w).

MS (EI, 70 eV): 402 (M^+ , 2); 360 (45); 314 (77); 285 (17); 257 (4); 207 (2); 187 (5); 159 (11); 103 (10); 77 (6); 43 (100).

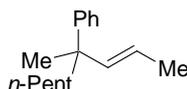
HR-MS: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{IO}_5$ theoretisch: 401.9964 gemessen: 401.9977

CHI (%): berechnet: C: 44.80 H: 3.76 I: 31.55

 gefunden: C: 44.86 H: 3.96 I: 31.54

5.4 Experimente zur $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Substitution an offenkettigen Allylsystemen

Herstellung von racemischem(*E*)-4-(*n*-Pentyl)-4-phenyl-2-penten (**rac-5.3**)



rac-5.1 (267 mg, 0.75 mmol) wurde nach AAV 17 Dipentylzink (0.4 ml, 1.85 mmol) umgesetzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET) ergab **rac-5.3** (149 mg, 0.7 mmol, 92 %) als klares Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm ; 600 MHz; CDCl_3): 7.28 – 7.35 (m, 4 H); 7.16 – 7.20 (m, 1 H); 5.66 (dq, $J_A = 15.6$ Hz, $J_B = 1.2$ Hz, 1 H); 5.43 (dq, $J_A = 15.6$ Hz, $J_B = 6.6$ Hz, 1 H); 1.74 (dd, $J_A = 6.6$ Hz, $J_B = 1.2$ Hz, 3 H); 1.65 – 1.80 (m, 2 H); 1.36 (s, 3 H); 1.15 – 1.34 (m, 5 H); 1.06 – 1.14 (m, 1 H); 0.86 (t, $J = 6.6$ Hz, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm ; 150 MHz; CDCl_3): 148.7; 140.3; 128.0; 126.7; 125.5; 121.8; 43.5; 41.9; 32.7; 25.7; 24.3; 22.7; 18.3; 14.2.

IR (v/cm^{-1} ; KBr): 3086 (w); 3058 (w); 3026 (w); 2960 (s); 2932 (s); 2859 (m); 1599 (w); 1494 (m); 1446 (m); 1376 (m); 1027 (w); 972 (m); 762 (m); 699 (s).

MS (EI, 70 eV): 216 (M^+ , 3); 145 (100); 129 (9); 117 (11); 105 (6); 91 (11); 77 (3).

HR-MS: $\text{C}_{16}\text{H}_{24}$ theoretisch: 216.1878 gemessen: 216.1884

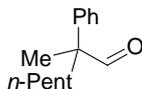
CH (%): berechnet: C: 88.82 H: 11.18

 gefunden: C: 88.69 H: 11.04

Herstellung von enantiomerenreinem (*E*)-4-(*n*-Pentyl)-4-phenyl-2-penten (**5.3**)

5.3 wurde analog **rac-5.3** hergestellt, allerdings ausgehend von **5.1**. Ansatz, Reinigung und Ausbeute entsprachen **rac-5.3**. Die analytischen Daten stimmten mit **rac-5.3** überein.¹⁴⁷

¹⁴⁷ Der Enantiomerenüberschuss ließ sich mit den zur Verfügung stehenden Mitteln nicht bestimmen. Daher wurde die Verbindung **5.3** in **5.3e** überführt, deren Enantiomere sich auf dem GC trennen ließen.

Herstellung von racemischem 2-Methyl-2-phenyl-heptanal (*rac-5.3e*)

rac-5.3 (102 mg, 0.5 mmol) wurde nach AAV 29 in *rac-5.3e* umgewandelt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DEE = 98 : 2) ergab *rac-5.3e* (83 mg, 0.4 mmol, 81 %) als klares Öl.

¹H-NMR (δ /ppm; 300 MHz; CDCl₃): 9.43 (s, 1 H); 7.26 – 7.34 (m, 2 H); 7.15 – 7.24 (m, 3 H); 1.67 – 1.93 (m, 2 H); 1.37 (s, 3 H); 0.97 – 1.26 (m, 6 H); 0.77 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H).

¹³C-NMR (δ /ppm; 75 MHz; CDCl₃): 202.7; 140.4; 128.9; 126.2; 81.2; 54.1; 36.0; 32.4; 23.7; 22.5; 19.0; 14.1.

IR (ν /cm⁻¹; KBr): 3090 (w); 3060 (w); 3027 (w); 2955 (s); 2933 (s); 2862 (s); 2708 (w); 1725 (s); 1601 (w); 1496 (m); 1467 (m); 1447 (m); 1374 (m); 1029 (m); 762 (m); 725 (w); 699 (s).

MS (EI, 70 eV): 205 (M⁺ + H, 100); 175 (40); 119 (6); 105 (63); 91 (41); 77 (3); 69 (6).

HR-MS: C₁₄H₂₀O theoretisch: 205.1592 gemessen: 205.1565

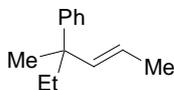
CH (%): berechnet: C: 82.30 H: 9.87

 gefunden: C: 81.93 H: 10.03

Herstellung von enantiomerenreinem (*S*)-2-Methyl-2-phenyl-heptanal (*5.3e*)

5.3e wurde analog *rac-5.3e* hergestellt, allerdings ausgehend von *5.1*. Ansatz, Reinigung und Ausbeute entsprachen *rac-5.3e*. Die analytischen Daten stimmten mit *rac-5.3e* überein (94 % *ee*).

GC (Säule A, 100 °C isotherm): t_R (min) = 46.4 (S)¹¹⁷ 48.6 (R)

Herstellung von racemischem (*E*)-4-Ethyl-4-phenyl-2-penten (*rac-5.4*)

rac-5.1 (267 mg, 0.75 mmol) wurde nach AAV 17 mit Diethylzink (0.3 ml, 1.85 mmol) umgesetzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET) ergab *rac-5.4* (104 mg, 0.6 mmol, 80 %) als klares Öl. umgesetzt.

¹H-NMR (δ /ppm; 300 MHz; CDCl₃): 7.25 – 7.35 (m, 4 H); 7.13 – 7.22 (m, 1 H); 5.65 (dq, $J_A = 15.3$ Hz, $J_B = 1.2$ Hz, 1 H); 5.45 (dq, $J_A = 15.6$ Hz, $J_B = 6.3$ Hz, 1 H); 1.67 – 1.89 (m, 5 H); 1.34 (s, 3 H); 0.76 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H).

¹³C-NMR (δ /ppm; 150 MHz; CDCl₃): 148.4; 140.0; 128.0; 126.8; 125.6; 122.1; 43.8; 34.1; 25.1; 18.3; 9.1.

IR (ν /cm⁻¹; KBr): 3086 (w); 3026 (w); 2967 (s); 2925 (s); 2879 (m); 2857 (w); 1599 (w); 1494 (m); 1446 (m); 1378 (m); 973 (m); 760 (m); 699 (s).

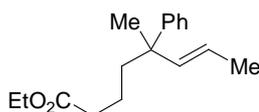
MS (EI, 70 eV): 174 (M^+ , 4); 159 (1); 145 (100); 130 (9); 117 (23); 105 (7); 91 (16); 77 (4).
HR-MS: $C_{13}H_{18}$ theoretisch: 174.1409 gemessen: 174.1397
CH (%): berechnet: C: 89.59 H: 10.41
 gefunden: C: 89.17 H: 10.78

Herstellung von enantiomerenreinem (R)-(E)-4-Ethyl-4-phenyl-2-penten (5.4)

5.4 wurde analog *rac-5.4* hergestellt, allerdings ausgehend von **5.1**. Ansatz, Reinigung und Ausbeute entsprachen *rac-5.4*. Die analytischen Daten stimmten mit *rac-5.4* überein (97 % *ee*).

GC (Säule A, 60 °C isotherm): t_R (min) = 43.0 (S) 44.9 (R)¹¹⁷

Herstellung von racemischem (E)-5-Methyl-5-phenyl-6-octencarbonsäureethylester (rac-5.5)



rac-5.1 (267 mg, 0.75 mmol) wurde nach AAV 17 mit Di-(buttersäureethylester-4-yl)-zink (0.6 ml, 1.85 mmol) umgesetzt. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (PET : DEE = 99 : 1) ergab *rac-5.5* (113 mg, 0.4 mmol, 58 %) als klares Öl. umgesetzt.

¹H-NMR (δ /ppm; 300 MHz; $CDCl_3$): 7.28 – 7.32 (m, 4 H); 7.13 – 7.21 (m, 1 H); 5.64 (dq, $J_A = 15.6$ Hz, $J_B = 1.5$ Hz, 1 H); 5.44 (dq, $J_A = 16.2$ Hz, $J_B = 6.9$ Hz, 1 H); 4.11 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H); 2.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H); 1.65 – 1.84 (m, 2 H); 1.72 (dd, $J_A = 6.0$ Hz, $J_B = 1.2$ Hz, 3 H); 1.39 (m, 2 H); 1.36 (s, 3 H); 1.24 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H).

¹³C-NMR (δ /ppm; 75 MHz; $CDCl_3$): 173.7; 148.2; 139.7; 128.1; 126.6; 125.7; 122.3; 60.3; 43.4; 41.2; 34.9; 25.6; 20.3; 18.3; 14.3.

IR (ν/cm^{-1} ; KBr): 3086 (w); 3057 (w); 3025 (w); 2965 (m); 2936 (m); 2875 (w); 1738 (s); 1599 (w); 1494 (m); 1446 (m); 1375 (m); 1257 (w); 1192 (m); 1030 (w); 974 (w); 763 (m); 700 (m).

MS (EI, 70 eV): 260 (M^+ , 2); 214 (1); 197 (2); 157 (4); 145 (100); 117 (10); 91 (6); 77 (2).

HR-MS: $C_{17}H_{24}O_2$ theoretisch: 260.1776 gemessen: 260.1761

Herstellung von enantiomerenreinem 5-Methyl-5-phenyl-(E)-6-octencarbonsäureethylester (5.5)

5.5 wurde analog *rac-5.5* hergestellt, allerdings ausgehend von **5.1**. Ausbeute, Reinigung und Ausbeute entsprachen *rac-5.5*. Die analytischen Daten stimmten mit *rac-5.5* überein (96 % *ee*).

HPLC (OD-H, 97 % *n*-Heptan, 3 % *i*-Propanol; 0.5 ml/min): t_R (min) = 6.6 9.7¹¹⁷

Persönliche Daten

Florian Felix Kneisel

geb. am 14. Januar 1975
in Darmstadt

Staatsangehörigkeit: *deutsch*
Familienstand: *ledig*

Akademischer Werdegang

04/2000 – 12/2003

Promotions-Studium – Organische Chemie

München

Ludwig-Maximilians
Universität

Dissertation (04.12.2003)

Promotion bei Prof. Dr. P. Knochel:

„Neu Methoden zur Herstellung hochfunktionalisierter Organozink- und -magnesiumreagenzien und deren Verwendung in der Synthese“

10/1995 – 03/2000

Studium der Chemie

Marburg

Philipps Universität

Vordiplom (09.10.1997)

Diplom (16.03.2000)

Diplomarbeit bei Prof. Dr. W. Heitz:

„Polymerisationen mit Komplexen des dreiwertigen Vanadiums“

10/1998 – 03/1999

Auslandstudium (Sokrates Programm)

Cambridge (UK)

University of Cambridge
(Melville Laboratory)

bei Prof. Dr. A. B. Holmes:

„Polymerisation in Supercritical Carbondioxide“

Stipendien

10/2000 – 09/2002

Kekulé – Doktoranden Stipendium des Fonds der Chemischen Industrie (FCI)

10/1998 – 03/1999

Sokrates – Stipendium für Austauschstudium in Cambridge (UK)

Preise & Auszeichnungen

07/2002

Korfu (Griechenland)

Erster Platz für Posterpräsentation bei der XXth ICOMC Tagung
(07.07. – 12.07.2002)

06/1994

Darmstadt

Buch Preis des Fonds der Chemischen Industrie (FCI) für besondere Leistungen im Chemie-Leistungskurs (13.06.1994)

Publikationen

A. E. Jensen, F. Kneisel, P. Knochel; *Org. Synth.*, Vol. 79; Hegedus, L. S., Ed.; Wiley & Sons, Inc.: New Jersey, **2002**, 79, 35.

F. F. Kneisel, Y. Monguchi, K. M. Knapp, H. Zipse, P. Knochel; *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4875.

F. F. Kneisel, P. Knochel; *Synlett* **2002**, 1799.

N. Harrington-Frost, H. Leuser, I. M. Calaza, F. F. Kneisel, P. Knochel; *Org. Lett.* **2003**, 5, 2111.

P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu; *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4438; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4302.

F. F. Kneisel, M. Dochnahl, P. Knochel; *Angew. Chem.* **2003**, angenommen; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, accepted.

Vorträge & Präsentationen

Posterpräsentation; XXth International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC), **2002** / Korfu (Griechenland):

„Some new Methods for Copper Mediated Intramolecular Cross Coupling Reactions between sp^2 or sp^3 and sp^3 Carbon Atoms“

Vortrag; Organisch-Chemisches Seminar, **2002** / Ludwig-Maximilians-Universität München:

„Palladium-katalysierte Aminierungsreaktionen“

Posterpräsentation; Eli Lilly – MedChem Workshop, **2003** / Hamburg:

„Generation and Reactivity of Keto-Substituted Aryl Grignard Reagents“

Organisation und Durchführung eines 3-tägigen Chemie Workshops für Novartis Pharma, **2003** / Basel (Schweiz):

„Organozinkreagenzien – Herstellung, Handhabung und Anwendung in der Wirkstoffsynthese“

Posterpräsentation; GDCh-Jahrestagung Chemie, **2003** / München:

„Iodine-Zinc Exchange: A New Method for the Preparation of Highly Functionalized Arylzinc Reagents“

Posterpräsentation; Industrietag der LMU-München, **2003** / München:

„The Iodine-Zinc Exchange: A Novel Pathway Towards Highly Functionalized Arylzinc Reagents“

Vortrag beim Chemiesymposium der F. Hoffmann – La Roche AG: „Roche Symposium for Leading Chemists of the Next Decade“, **2003** / Basel (Schweiz):

„Halogen-Metal Exchange: A Powerful Tool in Synthesis“