

Wolfgang Dohle

**Funktionalisierte Heterocyclen durch eine
Halogen-Magnesium-Austauschreaktion**

München

2002

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

**Funktionalisierte Heterocyclen durch eine
Halogen-Magnesium-Austauschreaktion**

von

Wolfgang Dohle

aus

Winterberg

München

2002

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 und ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, am 18. September 2002

Wolfgang Dohle

Dissertation eingereicht am 18. September 2002

1. Gutachter: Prof. Dr. Paul Knochel
2. Gutachter: Prof. Dr. Manfred Heuschmann

Mündliche Prüfung am 25. Oktober 2002

Im Rahmen dieser Arbeit sind bisher folgende Publikationen entstanden:

1. A. E. Jensen, W. Dohle, P. Knochel, "Improved Nickel-catalyzed Cross-Coupling Reaction Conditions for Ortho-substituted Aryl Iodides and Nonaflates in Solution and on Solid Phase", *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4197.
2. A. L. Rodriguez, C. Koradin, W. Dohle, P. Knochel, "Versatile Indole Synthesis by a 5-endo-dig Cyclization mediated by Potassium or Cesium Bases", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2488.
3. G. Varchi, A. E. Jensen, W. Dohle, A. Ricci, G. Cahiez, P. Knochel, "Preparation of Functionalized Magnesiated Aniline Derivatives", *Synlett* **2001**, 477.
4. W. Dohle, D. M. Lindsay, P. Knochel, "Copper-Mediated Cross-Coupling of Functionalized Arylmagnesium Reagents with Functionalized Alkyl and Benzylic Halides", *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2871.
5. W. Dohle, F. Kopp, G. Cahiez, P. Knochel, "Fe(III)-Catalyzed Cross-Coupling between Functionalized Arylmagnesium Compounds and Alkenyl halides", *Synlett* **2001**, 1901.
6. I. Sapountzis, W. Dohle, P. Knochel, "Stereoselective Preparation of Highly Functionalised (Z)-3-Magnesiated Enoates by an Iodine-Magnesium exchange reaction", *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **2001**, 2068.
7. P. Knochel, E. Hupe, W. Dohle, D. M. Lindsay, V. Bonnet, A. Boudier, F. Kopp, S. Demay, N. Seidel, I. Calaza, V. A. Vu, Y. Monguchi, I. Sapountzis, S. Wendicke, T. Bunlaksananusorn, "Functionalized Main-Group Organometallics for Organic Synthesis", *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 11.
8. A. E. Jensen, W. Dohle, I. Sapountzis, D. M. Lindsay, V. A. Vu, P. Knochel, "Practical Synthetic Procedures: Preparation and Reactions of Functionalized Arylmagnesium Reagents", *Synthesis* **2002**, 565.
9. D. M. Lindsay, W. Dohle, A. E. Jensen, F. Kopp, P. Knochel, "Preparation of Polyfunctional Heterocycles using Highly Functionalized Aminated Arylmagnesium Reagents as Versatile Scaffolds", *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1819.

Meiner Mutter

Inhaltsverzeichnis

Einleitung und Aufgabenstellung

1	Einleitung	3
2	Aufgabenstellung	13

Theoretischer Teil

1	Darstellung funktionalisierter Heterocyclen durch eine Halogen-Magnesium-Austauschreaktion	17
1.1	Einleitung.....	17
1.2	Darstellung funktionalisierter Anilin-Derivate.....	20
1.2.1	Darstellung funktionalisierter Anilin-Derivate durch eine Brom-Magnesium-Austauschreaktion.....	20
1.2.2	Darstellung der Ausgangsverbindung.....	22
1.2.3	Versuchte Darstellung funktionalisierter Anilin-Derivate durch eine Brom-Magnesium-Austauschreaktion	22
1.2.4	Darstellung funktionalisierter Anilin-Derivate durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion.....	24
1.2.5	Darstellung der Ausgangsverbindungen.....	24
1.2.6	Reaktionen in der Lösung	25
1.2.7	Darstellung der polymergebundenen Ausgangsverbindung.....	27
1.2.8	Reaktionen an der Festphase.....	28
1.3	Darstellung funktionalisierter Indol-Derivate durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion.....	29
1.4	Versuchte Darstellung funktionalisierter Carbazol-Derivate durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion	31
1.5	Darstellung funktionalisierter Chinolin-Derivate durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion.....	32

1.6	Darstellung funktionalisierter Chinazolinon-Derivate durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion.....	33
1.6.1	Darstellung der Ausgangsverbindung.....	36
1.6.2	Reaktionen in der Lösung.....	36
1.6.3	Reaktionen an der Festphase.....	39
1.7	Darstellung funktionalisierter Azaindol- und Azachinazolinon-Derivate durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion	42
1.7.1	Darstellung der Ausgangsverbindung.....	42
1.7.2	Darstellung der Produkte	42
1.8	Diversifizierung funktionalisierter Chinazolinone	44
1.8.1	Versuchte Diversifizierung funktionalisierter Chinazolinone durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion	44
1.8.2	Diversifizierung funktionalisierter Chinazolinone durch Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen.....	45
2	Reaktionen nitrofunktionalisierter geschützter Anilin-Derivate mit Organomagnesiumreagenzien	47
2.1	Darstellung der Ausgangsverbindungen.....	48
2.2	Versuchte Iod-Magnesium-Austauschreaktionen an funktionalisierten Nitroaromaten	49
2.3	Die Bartoli-Indol-Synthese	50
2.4	Darstellung funktionalisierter Benzimidazole	52
2.4.1	Darstellung <i>ortho</i> -unsubstituierter Ausgangsverbindungen	53
2.4.2	Versuchte Darstellung funktionalisierter Benzimidazole	54
2.4.3	Darstellung <i>ortho</i> -arylsubstituierter Ausgangsverbindungen	54
2.4.4	Darstellung arylsubstituierter Benzimidazole.....	56
2.4.5	Darstellung <i>ortho</i> -nitrosubstituierter Ausgangsverbindungen.....	57
2.4.6	Darstellung funktionalisierter nitrosubstituierter Benzimidazole.....	58
2.4.7	Darstellung funktionalisierter Benzimidazole unter Variation der Aminoschutzgruppe	58
2.5	Reaktionen an der Festphase.....	59
2.5.1	Darstellung der polymergebundenen Ausgangsverbindung	59
2.5.2	Darstellung polymergebundener funktionalisierter Benzimidazole	60

2.5.3	Darstellung polymergebundener funktionalisierter Ausgangsverbindungen durch Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen	61
2.5.4	Darstellung polymergebundener arylsubstituierter Benzimidazole.....	62
3	Funktionalisierte Magnesiumorganyle für Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen	65
3.1	Einleitung.....	65
3.2	Aryl-Alkenyl-Kreuzkupplungsreaktionen	66
3.2.1	Funktionalisierte Grignard-Reagenzien in Eisen-katalysierten Aryl-Alkenyl-Kreuzkupplungsreaktionen	68
3.2.2	Reaktionen an der Festphase.....	70
3.3	Aryl-Alkyl-Kreuzkupplungsreaktionen	72
3.3.1	Funktionalisierte Grignard-Reagenzien in Kupfer-katalysierten Aryl-Alkyl-Kreuzkupplungsreaktionen	73
4	Darstellung funktionalisierter Indol-Derivate durch intramolekulare nukleophile Addition von Aminen an Alkine	78
4.1	Einleitung.....	78
4.2	Reaktionen in der Lösung.....	79
4.2.1	Darstellung funktionalisierter ortho-Ethinylaniline.....	79
4.2.2	Darstellung funktionalisierter Indole	80
4.3	Reaktionen an der Festphase.....	81
4.3.1	Darstellung der Ausgangsverbindungen.....	82
4.3.2	Anbindung an die Festphase.....	82
4.3.3	Darstellung funktionalisierter polymergebundener <i>ortho</i> -Ethinyaniline.....	83
4.3.4	Darstellung funktionalisierter polymergebundener Indol-Derivate.....	85
5	Zusammenfassung und Ausblick.....	88

Experimenteller Teil

1	Vorbemerkungen	97
2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	103
3	Darstellung funktionalisierter Heterocyclen durch eine Halogen- Magnesium-Austauschreaktion	113
3.1	Darstellung funktionalisierter geschützter Aniline	113
3.1.1	Darstellung der bromierten Ausgangsverbindung	113
3.1.2	Darstellung der iodierten Ausgangsverbindungen	115
3.1.3	Reaktionen in der Lösung	119
3.1.4	Darstellung der polymergebundenen Ausgangsverbindung	125
3.1.5	Reaktionen an der Festphase	127
3.2	Darstellung funktionalisierter Indole	130
3.3	Darstellung eines funktionalisierten Chinolins	136
3.4	Darstellung funktionalisierter Chinazolinone	137
3.4.1	Darstellung einer unfunktionalisierten Ausgangsverbindung	137
3.4.2	Reaktionen in der Lösung	138
3.4.3	Reaktionen an der Festphase	140
3.5	Darstellung funktionalisierter Azaindole	155
3.5.1	Darstellung der Ausgangsverbindung	155
3.5.2	Darstellung der Produkte	157
3.6	Diversifizierung eines Chinazolinons durch eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion	159
4	Reaktionen nitrofunktionalisierter geschützter Anilin-Derivate mit Organomagnesiumverbindungen	161
4.1	Darstellung funktionalisierter Benzimidazole in der Lösung	161
4.1.1	Darstellung der Ausgangsverbindungen	161
4.1.2	Darstellung der Benzimidazole	167
4.1.3	Darstellung <i>ortho</i> -unsubstituierter Ausgangsverbindungen	170
4.1.4	Darstellung <i>ortho</i> -arylsubstituierter Ausgangsverbindungen	172

4.1.5	Darstellung arylsubstituierter Benzimidazole.....	175
4.1.6	Darstellung <i>ortho</i> -nitrosubstituierter Ausgangsverbindungen.....	177
4.1.7	Darstellung nitrosubstituierter Benzimidazole	180
4.1.8	Darstellung funktionalisierter Benzimidazole unter Variation der Amino- schutzgruppe	182
4.1.8.1	Darstellung der Ausgangsverbindungen.....	182
4.1.8.2	Darstellung der Benzimidazole.....	184
4.2	Darstellung funktionalisierter Benzimidazole an der Festphase.....	185
4.2.1	Darstellung der polymergebundenen Ausgangsverbindung	185
4.2.2	Darstellung der polymergebundenen Benzimidazole	187
4.2.3	Darstellung <i>ortho</i> -arylsubstituierter Ausgangsverbindungen	188
4.2.4	Darstellung polymergebundener arylsubstituierter Benzimidazole.....	192
5	Funktionalisierte Magnesiumorganyle für Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen	196
5.1	Eisen-katalysierte Aryl-Alkenyl-Kreuzkupplungsreaktionen.....	196
5.1.1	Reaktionen in der Lösung.....	196
5.1.2	Reaktionen an der Festphase.....	200
5.2	Kupfer-katalysierte Aryl-Alkyl-Kreuzkupplungsreaktionen.....	203
5.2.1	Darstellung der Ausgangsverbindungen.....	203
5.2.2	Darstellung der funktionalisierten Kupplungsprodukte.....	206
6	Darstellung funktionalisierter Indol-Derivate durch intramolekulare Addition von Aminen an Alkine.....	216
6.1	Reaktionen in der Lösung.....	216
6.1.1	Darstellung funktionalisierter <i>ortho</i> -Ethinylaniline.....	216
6.1.2	Darstellung funktionalisierter Indole	218
6.2	Reaktionen an der Festphase.....	221
6.2.1	Darstellung der Ausgangsverbindungen.....	221
6.2.2	Entschützung von Rink-MBHA-Harz	224
6.2.3	Darstellung polymergebundener <i>ortho</i> -Iodaniline.....	224
6.2.4	Darstellung polymergebundenener <i>ortho</i> -Ethinylalkine	227
6.2.5	Darstellung polymergebundener funktionalisierter Indole	233

Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift	Et	Ethyl
Ac	Acetyl	EtOAc	Ethylacetat
acac	acetylacetonat	FG	funktionelle Gruppe
Äquiv.	Äquivalente	Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
Ar	Aryl	GC	Gaschromatographie
ber.	berechnet	gef.	gefunden
Bn	Benzyl	h	Stunde(n)
Boc	<i>tertiär</i> -Butoxycarbonyl	HPLC	Hochdruck-Flüssigkeits- chromatographie
br	breit	HRMS	Hochauflösende Massen- spektroskopie
Bu	Butyl, <i>n</i> -Butyl	<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl
bzw.	beziehungsweise	IR	Infrarotspektroskopie
c	Konzentration	<i>J</i>	Kopplungskonstante
d	Tag(e)	kat.	katalytisch
d	Dublett	konz.	konzentriert
dba	<i>trans, trans</i> -Dibenzylidenaceton	L	Ligand
dbm	Dibenzoylmethido	LDA	Lithiumdiisopropylamid
DC	Dünnschichtchromatographie	M	Metall
DIC	<i>N,N</i> -Diisopropylcarbonyldiimid	M	molar
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin	m	Multiplett
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	Me	Methyl
DMF-	<i>N,N</i> -Dimethylformamiddimethyl-	min	Minute(n)
DMA	acetal	MPV	Membranpumpenvakuum
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro- 2(<i>1H</i>)-pyrimidinon	MS	Massenspektrometrie
DMSO	Dimethylsulfoxid	MS	Molsieb
dpm	Dipivaloylmethido	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butyl
dppf	Bis-diphenylphosphinoferrocen	Nf	Nonafluorbutylsulfonyl
dppp	1,3-Diphenylphosphinpropan	NMP	N-Methylpyrrolidinon
E ⁺	Elektrophil	NMR	Kernresonanzspektroskopie
EI	Elektronenstoßionisation	ÖPV	Ölpumpenvakuum
EN	Elektronegativität		

PG	Schutzgruppe	TBAI	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumiodid
Ph	Phenyl	TBS	<i>tertiär</i> -Butyldimetylsilyl
Piv	Pivaloyl	<i>t</i> -Bu	<i>tertiär</i> -Butyl
q	Quartett	TEA	Triethylamin
quin	Quintett	TIPS	Triisopropylsilyl
R	organischer Rest	Tf	Trifluormethylsulfonyl
RT	Raumtemperatur	TFA	Trifluoressigsäure
s	Singulett	tfp	Tri-2-furylphosphan
Smp.	Schmelzpunkt	THF	Tetrahydrofuran
sept	Septett	Tos	4-Toluolsulfonyl
sext	Sextett	t _R	Retentionszeit
t	Triplett	z. B.	zum Beispiel

Einleitung

1 Einleitung

Die Synthese heterocyclischer Verbindungen stellen für den organischen Chemiker eine besondere Herausforderung dar. Diese Verbindungsklasse trifft man in vielen zum Teil sehr komplexen Naturstoffen an. Diese sind somit ein an sich schon interessantes Synthesziel. Heterocyclische Substrukturen findet man aber auch in einer Vielzahl biologisch aktiver Verbindungen. Diese finden vielseitige Anwendungen¹, beispielsweise als Herbizide (**1a**), Fungizide (**1b**) oder Pharmazeutika² (**1c**).

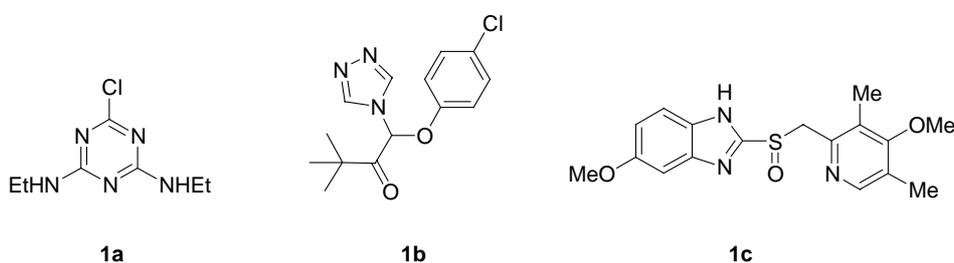


Abbildung 1. Wichtige angewendete und kommerziell erhältliche heterocyclische Verbindungen.

Die meisten dieser Verbindungen werden nicht aus natürlich vorkommenden Quellen gewonnen, sondern industriell synthetisiert. Zur Darstellung heterocyclischer Verbindungen wurde daher schon eine Vielzahl von Methoden entwickelt.³ Viele einfache Ringsysteme sind durch Cylisierungsreaktionen zugänglich, die entweder von nichtcyclischen Verbindungen ausgehen, wie beispielsweise bei der Paal-Knorr-Synthese⁴ von Pyrrolen, oder bei denen bereits vorhandene cyclische Systeme durch Kondensationsreaktionen erweitert werden, wie beispielsweise bei der Fischer-Indol-Synthese (Schema 1).⁵

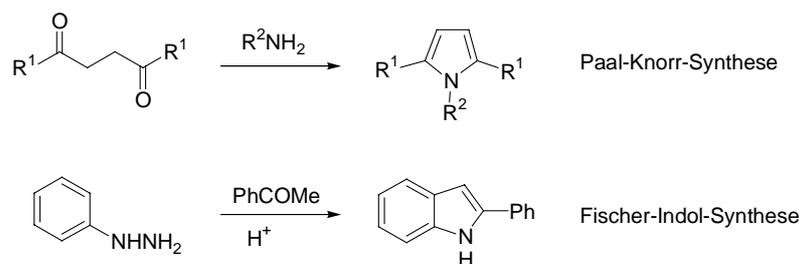
¹ Zur Übersicht siehe: a) J. K. Landquist, P. J. Crowley, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; b) O. Meth-Cohn, Ed., Pergamon Press: Oxford, **1984**, Vol. 1.

² In den USA waren 1994 von den 20 meist angewandten Pharmazeutika 17 heterocyclische Verbindungen: A. W. Czarnik, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 112.

³ a) T. L. Gilchrist, *Heterocyclic Chemistry*, Longman Press: Harlow, **1997**; b) G. R. Newkome, W. W. Paudler, *Contemporary Heterocyclic Chemistry*, Wiley: New York, **1982**.

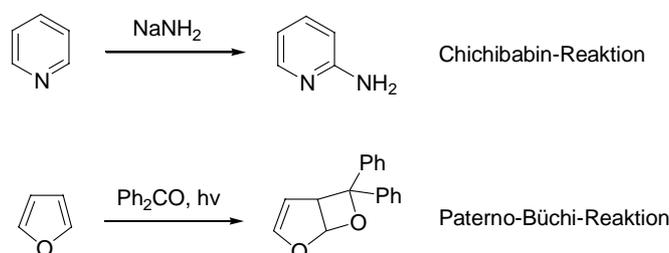
⁴ a) C. Paal, *Chem. Ber.* **1884**, 17, 2756; b) L. Knorr, *Chem. Ber.* **1884**, 17, 2863; c) R. J. Sundberg, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; d) A. R. Katritzky, C. W. Rees, Eds., Pergamon Press: Oxford, **1984**, Vol. 4, 329.

⁵ Zur Übersicht siehe: B. Robinson, *Chem. Rev.* **1969**, 69, 227.



Schema 1. Reaktionen zum Aufbau heterocyclischer Grundgerüste.

Eine andere Möglichkeit ist die Funktionalisierung bereits vorhandener heterocyclischer Grundgerüste. Als Beispiele können hier die Chichibabin-Reaktion⁶ und auch die Paterno-Büchi-Reaktion⁷ dienen.



Schema 2. Reaktionen zur Funktionalisierung vorhandener heterocyclischer Grundgerüste.

Zur Darstellung einfacher heterocyclischer Verbindungen funktionieren diese Methoden meist auch ausreichend gut. Problematischer wird ihre Anwendung jedoch meist mit zunehmender Komplexität der Zielverbindung. Viele dieser klassischen Synthesen erlauben keine milden Reaktionsbedingungen, unter denen vorhandene funktionelle Gruppen nicht irgendwelche Nebenreaktionen eingehen. Zwar wurde für die meisten Funktionalitäten eine Vielzahl möglicher Schutzgruppen entwickelt⁸, jedoch bedeutet dies immer eine Verlängerung der Synthesesequenz um mindestens zwei Stufen pro geschützter funktioneller Gruppe. Diese zusätzliche Verlängerung einer Synthesesequenz um Schützung und Entschützung ist unter atomökonomischen Gesichtspunkten wenig wünschenswert.⁹ Radikalische Reaktionen, die oftmals unter milden Reaktionsbedingungen durchgeführt werden können, tolerieren hingegen

⁶ Zur Übersicht siehe: C. K. Mc Gill, A. Rappa, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1988**, *44*, 1.

⁷ Zur Übersicht siehe: a) J. A. Porco, S. L. Schreiber, *Comprehensive Organic Synthesis*; b) B. M. Trost, I. Fleming, Eds., Pergamon Press: New York, **1991**, Vol. 5, 151.

⁸ P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme: Stuttgart, **1994**.

⁹ B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 259; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 285.

einige funktionelle Gruppen, sind jedoch meistens sehr viel schwieriger zu optimieren als polare Reaktionen, bei denen ein Elektrophil und ein Nucleophil zu einer neuen Verbindung reagieren.¹⁰ Eine weitere Möglichkeit besteht darin, funktionalisierte Organometallreagenzien als ganze Syntheseeinheiten in ein Zielmolekül einzubringen, was für sehr komplexe Moleküle sicherlich sehr attraktiv erscheint.

1.1 Metallorganyle in der Heterocyclensynthese

Metallorganyle weisen mehr oder weniger polare Bindungen zwischen Metall und Kohlenstoff auf. Diese Bindungspolarität wird durch den Elektronegativitätsunterschied der Bindungspartner gekennzeichnet.

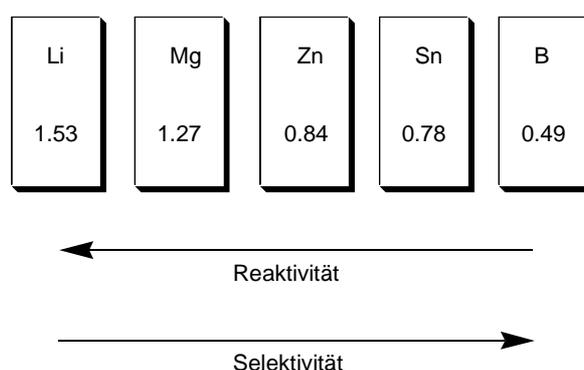


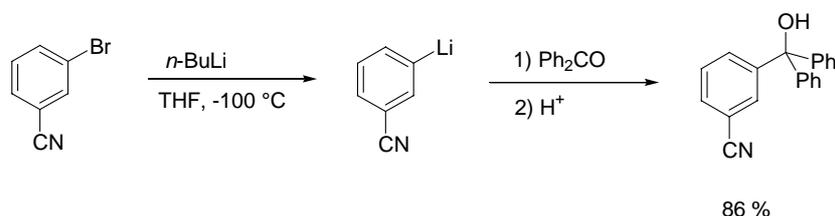
Abbildung 2. Elektronegativitätsdifferenz zwischen einigen Metallen und Kohlenstoff.¹¹

Aus Abbildung 2 wird ersichtlich, dass metallorganische Verbindungen mit stark polarisierten Bindungen eine höhere Reaktivität und dadurch eine geringere Selektivität zeigen. Lithiumorganyle weisen eine stark polarisierte kovalente Li-C-Bindung mit einem hohen ionischen Bindungsanteil auf und reagieren oftmals schon bei sehr tiefen Temperaturen mit einer Anzahl funktioneller Gruppen. Die Brom-Lithium-Austauschreaktion, welche die am häufigsten verwendete Darstellungsmethode für funktionalisierte Lithiumreagenzien ist, muss daher in vielen Fällen bei Temperaturen von -100 °C durchgeführt werden. Eine sehr kleine

¹⁰ W. B. Motherwell, D. Chrich, *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Academic Press: London, **1992**.

¹¹ E. Negishi, *Organometallics in Organic Synthesis*, Wiley: New York, **1980**.

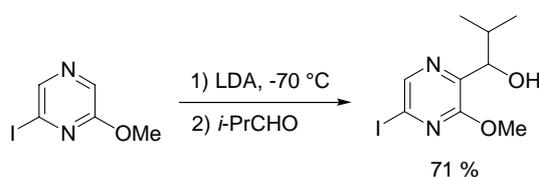
Anzahl funktioneller Gruppen ist unter diesen Bedingungen auch stabil, so z. B. Cyano, *t*-Butylester, Amide und freie Carbonsäuren.¹²



Schema 3. Funktionalisierte Organolithiumreagenzien durch eine Brom-Lithium-Austauschreaktion bei sehr tiefen Temperaturen.

Eine Möglichkeit diesen Selektivitätsverlust zu kompensieren wurde von *Barbier* et al. entwickelt. In dieser Methode werden die funktionalisierten Lithium-Verbindungen in Anwesenheit des Elektrophils erzeugt.¹³

Eine weitere gut etablierte Methode funktionalisierte Lithiumorganyle zu erzeugen ist die sogenannte *Ortho*-Metallierung, bei der starke Lithiumbasen verwendet werden. Hier ist jedoch die Anwesenheit einer *ortho*-dirigierenden funktionellen Gruppe am Aromaten bzw. Heteroaromaten Voraussetzung, um gute Regioselektivitäten zu erhalten. Eine ganze Anzahl *ortho*-dirigierender Gruppen (CN, SO₂NR₂, OCONR₂, CONR₂, 2-Oxazolin, CH₂NR₂, CF₃, OMe usw.) sind bereits in der Literatur beschrieben¹⁴ und sind auch schon in der Darstellung funktionalisierter Heterocyclen zum Einsatz gekommen (Schema 4).¹⁵



Schema 4. *Ortho*-Metallierung zur Darstellung funktionalisierter Heterocyclen.

¹² a) W. E. Perham, L. D. Jones, Y. Sayed, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2394; b) W. E. Perham, L. D. Jones, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1187; c) W. E. Perham, R. M. Piccirilli, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 257; d) W. E. Perham, D. W. Boykin, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 261.

¹³ C. Bloomberg, *The Barbier Reaction and Related One-Step processes*, Springer: **1993**.

¹⁴ Zur Übersicht siehe: V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879.

¹⁵ a) G. Quéguiner, F. Marsais, V. Snieckus, J. Epstajn, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1992**, *52*, 187; b) A. Godart, F. Marsais, N. Plé, F. Trécourt, A. Turck, G. Quéguiner, *Heterocycles* **1995**, *40*, 1055; c) G. Quéguiner, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1996**, *105*, 701.

Die größte Limitierung dieser Methode besteht jedoch darin, dass nur die *ortho*-Position aktiviert werden kann. Andererseits führt das Vorhandensein mehrerer *ortho*-dirigierender Gruppen sehr oft zu Produktgemischen, falls ihre Anordnung am Aromatem nicht die Aktivierung einer einzigen Position sehr stark begünstigt. Für industrielle Anwendungen sind jedoch funktionalisierte Organolithiumverbindungen allgemein zu schwierig handhabbar, da sie meist schon bei sehr tiefen Temperaturen ziemlich reaktiv und relativ instabil sind.¹⁶

Eine weitaus geringere Elektronegativitätsdifferenz zum Kohlenstoff weisen dagegen Metalle wie Zink, Zinn und Bor auf. Die Bindungen in diesen Metallorganyle werden zunehmend kovalenter. Zwar sind diese gegenüber vielen Elektrophilen auch bei Raumtemperatur wenig reaktiv, tolerieren aber gerade deswegen auch eine Vielzahl funktioneller Gruppen. Sie müssen meist durch Übergangsmetalle (Pd, Ni, Cu) aktiviert werden, um in Umsetzungen gute Ausbeuten zu liefern. Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen unter Verwendung von Organozink- (Negishi-Kupplung¹⁷), Organozinn- (Stille-Kupplung¹⁸) und Organoborverbindungen (Suzuki-Kupplung¹⁹) sind bereits gut untersuchte und etablierte Methoden zur Knüpfung neuer C-C-Bindungen.

Im Vergleich zu diesen Metallen weist die Mg-C-Bindung in Organomagnesiumreagenzien einen etwas höheren ionischen Bindungsanteil auf, jedoch nicht so ausgeprägt wie bei den entsprechenden Lithiumorganyle. Magnesiumorganyle sind daher stabiler und ihre Handhabung ist meist sehr viel einfacher. Lange Zeit fehlte es jedoch an Methoden zur Herstellung funktionalisierter Organomagnesiumreagenzien, die ausreichend mild waren, um funktionelle Gruppen zu tolerieren. Der Einsatz von aktiviertem metallischen Magnesium, der erstmals von *Rieke* publiziert wurde²⁰, hat den Nachteil, dass einige polare funktionelle Gruppen die Metalloberfläche deaktivieren und so die oxidative Addition der Halogen-Kohlenstoff-Bindung zu stark behindern.²¹

¹⁶ P. Stannetty, M. Mihovilovic, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1514.

¹⁷ a) E. Negishi, A. O. King, N. Okukadu, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1821; b) E. Negishi, T. Takahashi, A. O. King, *Org. Synth.* **1988**, 66, 67.

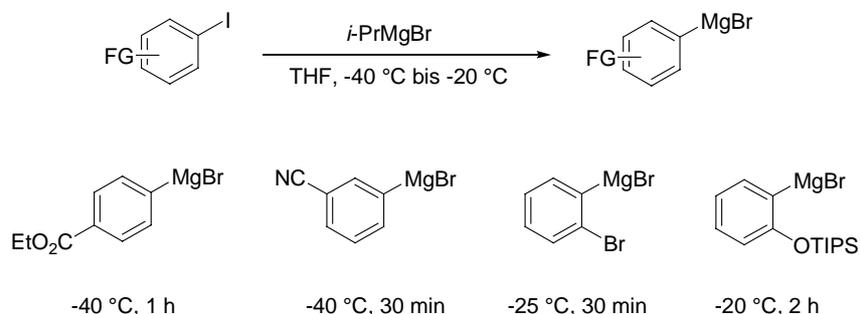
¹⁸ J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 508; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 98, 508.

¹⁹ N. Miyaura, K. Maeda, H. Suginome, A. Suzuki, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2117.

²⁰ R. D. Rieke, *Science*, **1989**, 246, 1260.

²¹ a) T. P. Burns, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3674; b) J. Lee, R. Velarde-Ortiz, A. Guijarro, J. R. Wurst, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5428.

Vor einiger Zeit gelang es jedoch unserer Arbeitsgruppe in Zusammenarbeit mit der von G. Cahiez eine sehr milde Methode zur Herstellung funktionalisierter Grignard-Reagenzien zu entwickeln.²²

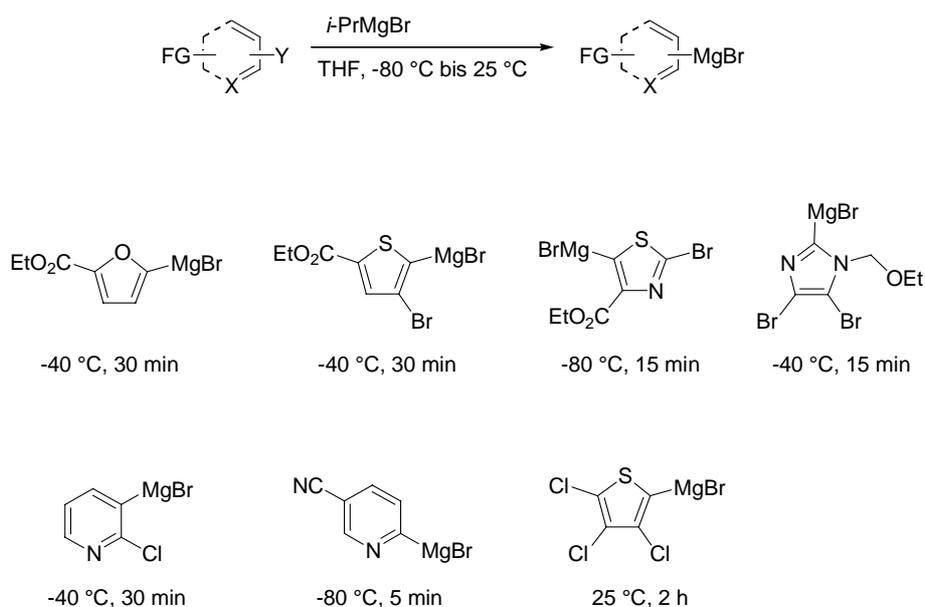


Schema 5. Funktionalisierte Grignard-Reagenzien durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion.

Diese neuartigen Organometallreagenzien zeigen die für Grignard-Verbindungen typische gute Reaktivität und können mit einer ganzen Reihe von Elektrophilen abgefangen werden. Neben der Darstellung funktionalisierter aromatischer und vinyliischer Grignard-Reagenzien gelang mit Hilfe dieser Methode nun auch die Darstellung einer großen Anzahl funktionalisierter heterocyclischer Organomagnesiumverbindungen. So konnten beispielsweise funktionalisierte halogenierte Pyridine, Pyrimidine, Furane, Thiophene, Imidazole und Thiazole unter Verwendung von *i*-PrMgBr in die entsprechenden funktionalisierten heterocyclischen Organomagnesiumverbindungen überführt werden. Dabei waren auch chemoselektive Austauschreaktionen in Form einer Differenzierung zwischen mehreren Halogensubstituenten sehr oft möglich (Schema 6).²³

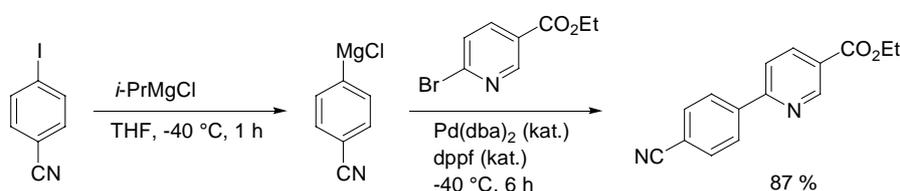
²² a) L. Boymond, M. Rottländer, G. Cahiez, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1801; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1701; b) M. Rottländer, L. Boymond, G. Cahiez, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1080; c) Zur Übersicht siehe: M. Rottländer, L. Boymond, L. Bérillon, A. Leprêtre, G. Varchi, S. Avolio, H. Laaziri, G. Quéguiner, A. Ricci, G. Cahiez, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 767.

²³ a) L. Bérillon, Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München, **2000**; b) F. Dehmel, Diplomarbeit, Philipps-Universität Marburg, **1999**.



Schema 6. Darstellung funktionalisierter heterocyclischer Grignard-Reagenzien durch Halogen-Magnesium-Austauschreaktionen.

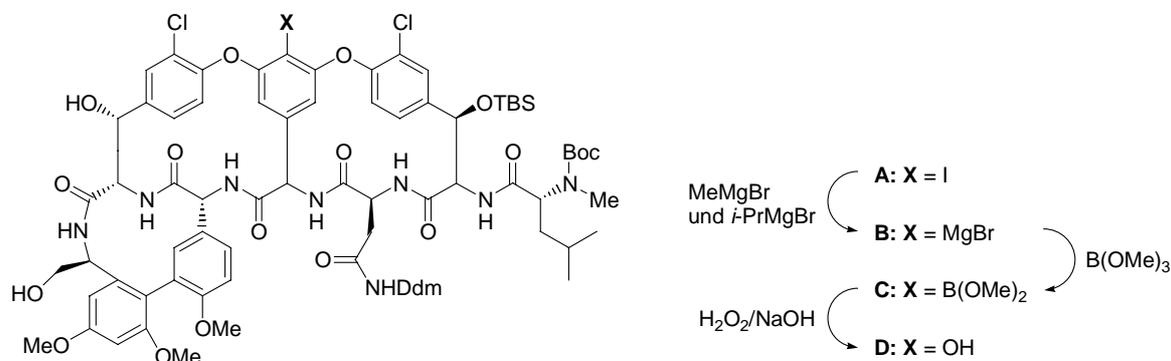
Viel bemerkenswerter ist hingegen ihre sehr viel größere Stabilität gegenüber den korrespondierenden Lithiumorganylen. Während viele funktionelle Gruppen in Lithiumorganylen nicht oder nur bei sehr tiefen Temperaturen (-100 °C) toleriert werden, führt ihre Anwesenheit in Magnesiumorganylen meist zu keinerlei Problemen. So sind sogar Esterfunktionen oftmals bis zu einer Temperatur von 0 °C völlig stabil und zumindest einige Stunden lang auch bei 10 °C . Funktionalisierte Magnesiumorganyle werden auch zunehmend interessant für Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen, da unter vielen vorliegenden Kupplungsbedingungen funktionelle Gruppen toleriert werden (Schema 7).²⁴



Schema 7. Funktionalisierte heterocyclische Grignard-Reagenzien in Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen.

²⁴ V. Bonnet, F. Mongin, F. Trécourt, G. Quéguiner, P. Knochel, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1349.

Der Iod-Magnesium-Austausch hat sich mittlerweile etabliert und das synthetische Potential dieser Methode konnten *Nicolaou et al.* bereits eindrucksvoll im Rahmen einer Totalsynthese von Vancomycin unter Beweis stellen (Schema 8).²⁵



Schema 8. Die Iod-Magnesium-Austauschreaktion im Rahmen einer Totalsynthese von Vancomycin.

Die Chemie, die bis hierher erwähnt wurde, wurde ausschließlich in der Lösung durchgeführt. Neben dieser gibt es auch die Festphasensynthese, welche sich immer mehr zu einem sehr leistungsfähigem Werkzeug in der organischen Chemie entwickelt hat. Wurde diese Technik anfangs nur für Peptidkupplungen entwickelt,²⁶ so zeigte sich bald, dass sie auch für andere konventionelle organische Reaktionen gut geeignet ist. Als generelle Pionierarbeiten zur organischen Synthese am polymeren Träger lassen sich die Veröffentlichungen von *Fréchet* und *Leznoff* nennen.²⁷ Mittlerweile sind schon fast alle wichtigen organischen Reaktionen auf ihre Verträglichkeit mit der Festphase untersucht worden und eine große Anzahl klassischer Aufbaureaktionen wurde bereits auch realisiert.²⁸ Ein wichtiges Teilgebiet sind hierbei Methoden zum Aufbau heterocyclischer Verbindungen.²⁹

²⁵ K. C. Nicolaou, M. Takayanagi, N. F. Jain, S. Natarajan, A. E. Koumbis, T. Baudo, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2881; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2717.

²⁶ a) R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* 1963, *85*, 2149; b) E. Bayer, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 117; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 113.

²⁷ a) J. M. Fréchet, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 663; b) C. C. Leznoff, *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 327.

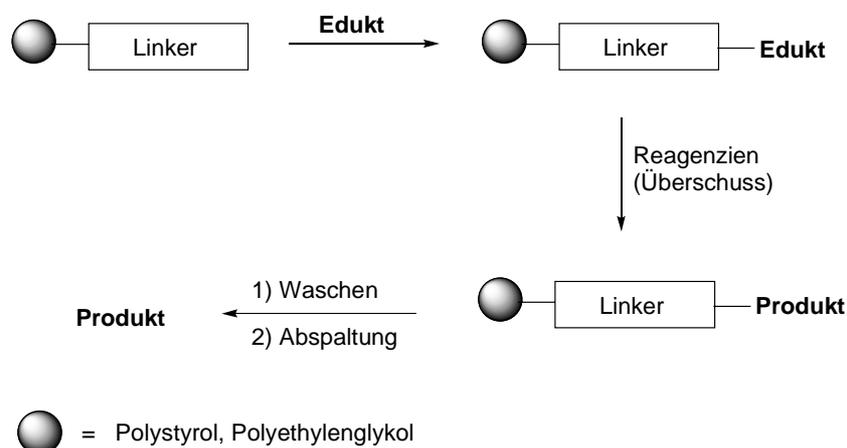
²⁸ a) P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. C. Rees, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4527; b) P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. C. Rees, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5643; c) S. Both, P. H. H. Hermkens, C. J. Harry, D. C. Rees, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15385.

²⁹ V. Krchnák, M. W. Holladay, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 61.

1.2 Heterocyclensynthese an polymeren Trägermaterialien

Während der letzten 15 Jahre wurden Methoden entwickelt, die es erlauben tausende verschiedener Substanzen pro Tag auf ihre biologische Aktivität zu testen.³⁰ Als Folge dessen wurden nun Techniken entwickelt, die es ermöglichten, große Substanzbibliotheken innerhalb sehr kurzer Zeit herzustellen, um so diesen Bedarf an Testverbindungen zu decken. Die organische Festphasensynthese³¹ hat sich dabei zu einem äußerst leistungsfähigen Werkzeug innerhalb der Kombinatorischen Chemie entwickelt.³²

Das Prinzip der Festphasensynthese ist nachfolgend kurz beschrieben (Schema 9). Ein mit funktionellen Gruppen versehenes Polymer³³ wird mit dem Ausgangsmaterial, welches für die organische Festphasensynthese verwendet werden soll, über diese funktionellen Gruppen (Linker) verknüpft. Dieses polymergebundene Edukt wird nun im eigentlichen Syntheseschritt mit einem Reagenzienüberschuss behandelt, um eine möglichst vollständige Umsetzung zum polymergebundenen Produkt zu garantieren. Im nächsten Schritt wird das Polymer einfach nur gewaschen, um Reagenzienüberschüsse zu entfernen. Anschließend erfolgt die Abspaltung des Produktes vom polymeren Träger, wobei eine weitere Aufreinigung dann in den meisten Fällen nicht mehr erforderlich ist.



Schema 9. Prinzip der Festphasensynthese.

³⁰ a) R. B. Silverman, J. Seydel, *Medizinische Chemie*, VCH: Weinheim, **1994**; b) C. G. Wermuth, *Medicinal Chemistry for the 21st Century*, Blackwell: Oxford, **1992**.

³¹ a) D. Olbrecht, J. M. Villalgorido, *Solid Supported Combinatorial and Parallel Synthesis of Small-Molecular-Weight Compounds*, Pergamon Press: Oxford, **1998**; b) B. A. Bunin, *The Combinatorial Index*, Academic Press: New York, **1998**.

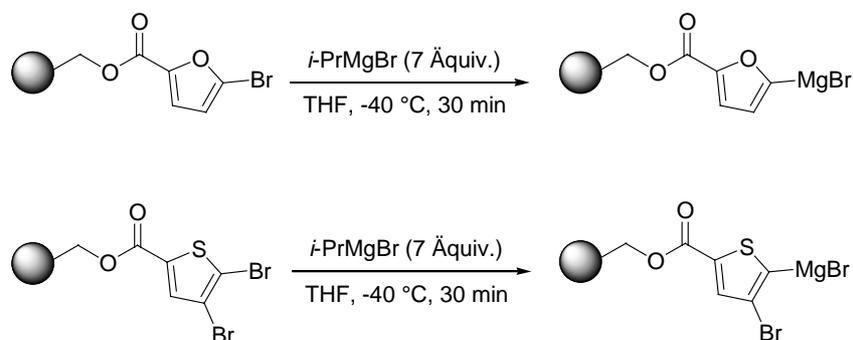
³² F. Balkenhohl, C. v. d. Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2436; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2288.

³³ I. W. James, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 4855.

Solche Prozesse lassen sich sehr leicht automatisieren und befähigen die Parallelsynthese dazu, sehr viele Verbindungen zeit- und kostengünstig herzustellen, um sie dem Massenscreening zur Verfügung zu stellen.

1.3 Polymergebundene heterocyclische Grignard-Reagenzien durch Halogen-Magnesium-Austauschreaktionen

Die Halogen-Magnesium-Austauschreaktion konnte auch auf polymergebundene bromierte Heterocyclen übertragen werden.³⁴ Unter Verwendung von *i*-PrMgBr (7 Äquiv.) konnten die entsprechenden polymergebundenen Magnesiumorganyle erzeugt werden (Schema 10).



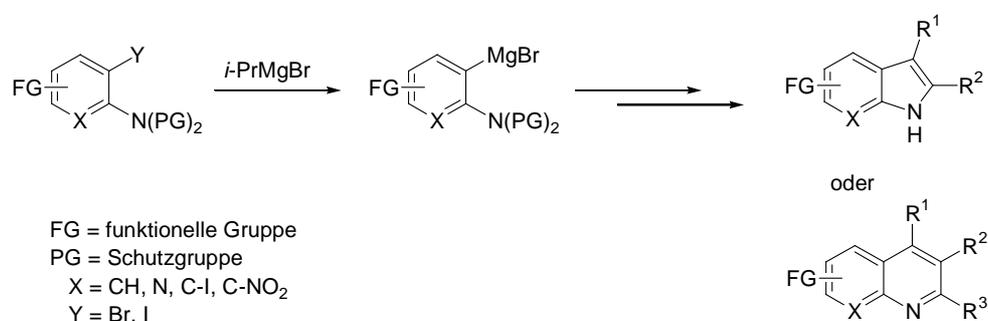
Schema 10. Polymergebundene heterocyclische Grignard-Reagenzien durch eine Brom-Magnesium-Austauschreaktion.

Diese wurden mit verschiedenen Elektrophilen umgesetzt. Die meisten dieser Reaktionen waren sehr sauber bezüglich der polymergebundenen Substrate, so dass die vom polymeren Träger abgespaltenen Produkte meist in sehr guten HPLC-Reinheiten erhalten wurden. Dies sind bereits sehr gute Voraussetzungen für eine Automatisierbarkeit dieser Methode in einem geeigneten Syntheseroboter.

³⁴ M. Rottländer, Dissertation, Philipps-Universität Marburg, 1999.

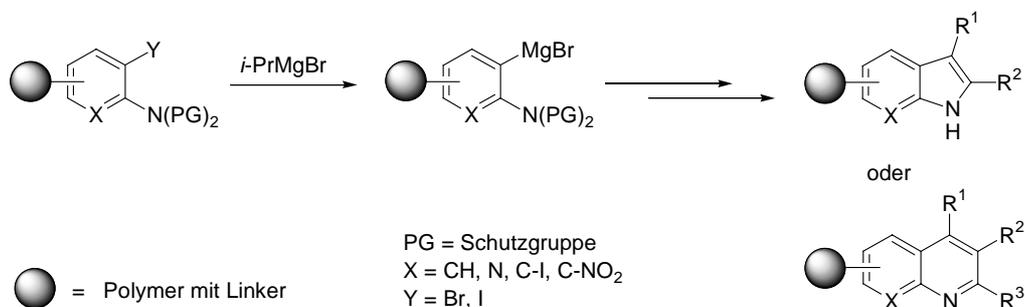
2 Aufgabenstellung

Ziel des ersten Projektes dieser Arbeit war es, den Halogen-Magnesium-Austausch an funktionalisierten geschützten Anilinen für die Darstellung einer breiten Palette von stickstoffhaltigen Heterocyclen nutzbar zu machen (Schema 11). Dazu sollten geeignete funktionalisierte Elektrophile verwendet werden. Ebenso sollten Schutzgruppen gefunden werden, die möglichst mit allen Reaktionsbedingungen kompatibel sind und unter milden Bedingungen wieder abspaltbar sind. Auch sollte die Verträglichkeit der Reaktion mit Nitrofunktionen untersucht werden, da diese als problematisch gelten, wenn es um den Einsatz reaktiver Metallorganyle geht.



Schema 11. Darstellung funktionalisierter Heterocyclen durch die Halogen-Magnesium-Austauschreaktion.

Ein weiteres Ziel war die Übertragung der Reaktionssequenzen auf die Festphase unter Verwendung eines geeigneten Linkers (Schema 12), um die Abspaltprodukte ohne zeitaufwendige Reinigungsschritte in möglichst guten Reinheiten vom Polymer abzuspalten.



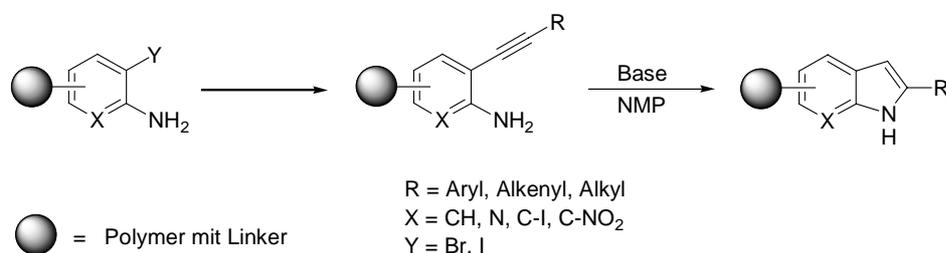
Schema 12. Übertragung der Reaktionen auf polymere Träger.

Im zweiten Projekt sollten Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen von funktionalisierten Grignard-Reagenzien untersucht werden. Ziel war es hier, Reaktionsbedingungen zu finden, welche in möglichst guten Ausbeuten zu den gewünschten Kupplungsprodukten führen und den Einsatz funktionalisierter Grignard-Reagenzien erlauben.



Schema 13. Funktionalisierte Grignard-Reagenzien für Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen.

Ziel des dritten Projektes war die Übertragung einer von *C. Koradin* und *A. L. Rodriguez* ausgearbeiteten Darstellung funktionalisierter Indole und Azaindole auf die Festphase, wobei die Produkte ohne Aufreinigung in möglichst guten Reinheiten erhalten werden sollten.



Schema 14. Basenvermittelte Indol-Synthese am polymeren Träger.

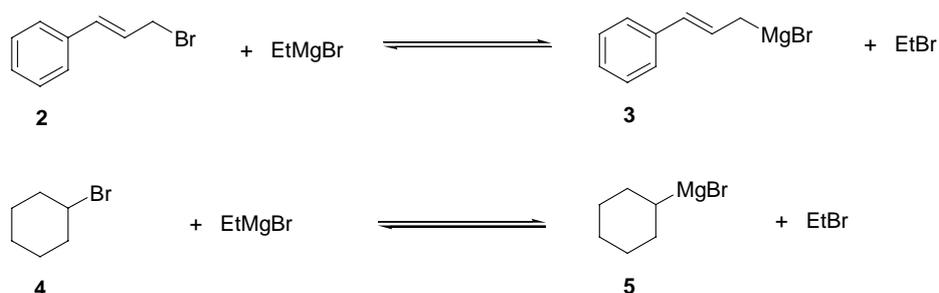
Theoretischer Teil

1 Darstellung funktionalisierter Heterocyclen durch eine Halogen-Magnesium-Austauschreaktion

1.1 Einleitung

Magnesiumorganyle sind carbanionische Reagenzien, die in der organischen Synthese bereits vielfach Anwendung gefunden haben.³⁵ Ihre Anwendungsbreite wurde jedoch bislang durch die hohe Reaktivität gegenüber funktionellen Gruppen beeinträchtigt. Wie bereits erwähnt ist die Anwendung von aktiviertem metallischen Magnesium für die Darstellung funktionalisierter Grignard-Reagenzien nur wenig generell, weil viele funktionelle Gruppen die Oberfläche des Metalls deaktivieren und so die oxidative Addition sehr stark behindern. Der Halogen-Magnesium-Austausch hat sich hingegen als eine sehr effektive Alternative erwiesen, wenn dieser bei tiefen Temperaturen durchgeführt werden kann.

Die Halogen-Magnesium-Austauschreaktion wurde erstmals 1931 von *Prevost* beobachtet, der Cinnamylbromid **2** mit Ethylmagnesiumbromid umsetzte und dabei Cinnamylmagnesiumbromid **3** erhielt.³⁶ Eine ähnliche Beobachtung machte *Urion* einige Jahre später bei der Reaktion von Bromcyclohexan **4** mit Ethylmagnesiumbromid (Schema 15).³⁷



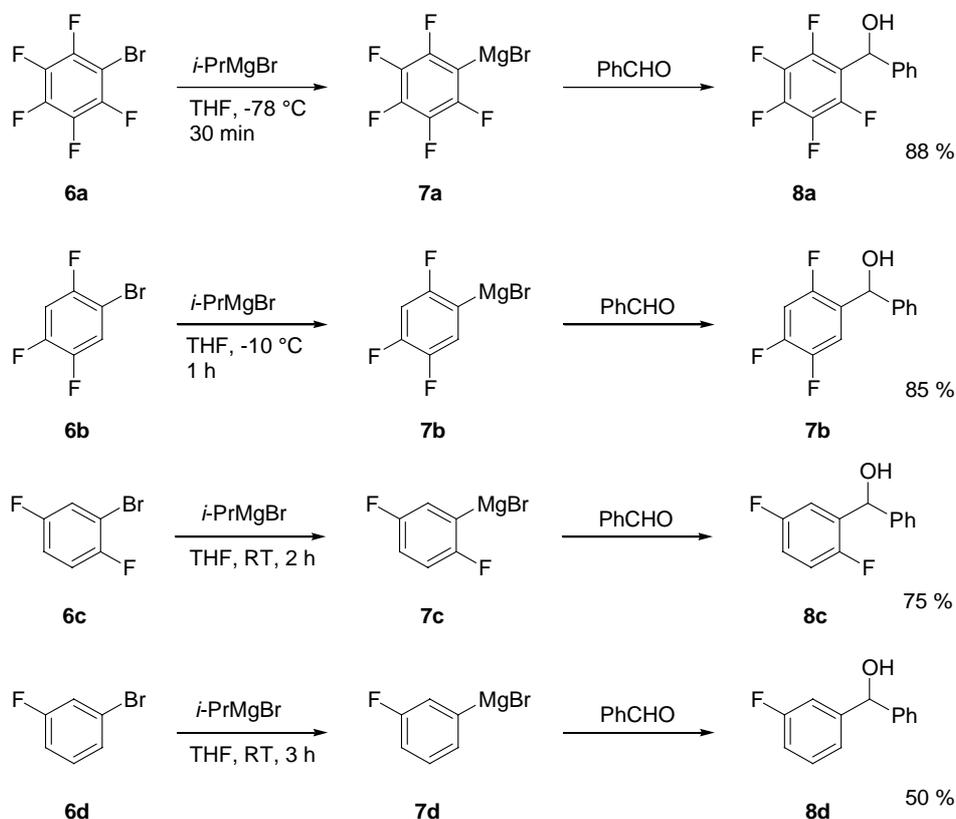
Schema 15. Erste beobachtete Halogen-Magnesium-Austauschreaktionen.

³⁵ G. S. Silverman, P. E. Rakita, *Handbook of Grignard-Reagents*, Marcel Dekker: New York, **1996**.

³⁶ C. Prevost, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1931**, 1372.

³⁷ E. Urion, *Comptes rendus* **1934**, 198, 1244.

Es hat sich gezeigt, dass für einen schnellen Halogen-Magnesium-Austausch die Anwesenheit elektronenziehender Substituenten von Vorteil ist. Beispielsweise wurden beim Brom-Magnesium-Austausch mit fluorierten Brombenzolen signifikante Unterschiede der Reaktionsgeschwindigkeit bezüglich der Anzahl der vorhandenen Fluorsubstituenten festgestellt (Schema 16).³⁸ Während Brompentafluorbenzol **6a** bereits bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ innerhalb von 30 min die Austauschreaktion mit *i*-PrMgBr eingeht, benötigt 1-Brom-2,4,5-trifluorbenzol **6b** hierfür bereits eine Reaktionstemperatur von $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Bei den di- und monofluorsubstituierten Brombenzolen **6c-d** hingegen müssen die Austauschreaktionen bereits bei Raumtemperatur erfolgen, um die gewünschten Magnesiumorganyle **7c-d** zu erzeugen.

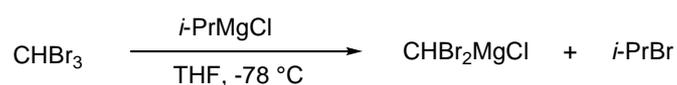


Schema 16. Reaktivitätsvergleich der Brom-Magnesium-Austauschreaktion in Abhängigkeit der Anzahl elektronenziehender Substituenten.

³⁸ M. Abarbri, F. Dehmel, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7449.

Der Iod-Magnesium-Austausch ist hingegen sehr viel schneller und benötigt dafür in den meisten Fällen auch nicht solch stark aktivierende funktionelle Gruppen. So reagiert beispielsweise 1-Iodnaphthalin mit *i*-PrMgBr bereits innerhalb von 30 min bei Raumtemperatur zur entsprechenden Arylmagnesiumverbindung.²² Auch können deaktivierende funktionelle Gruppen wie z. B. Methoxy- oder geschützte Aminofunktionen in begrenztem Maße vorhanden sein, ohne dass dies negative Auswirkungen auf den Ablauf der Austauschreaktion hat.

Diese Methode hat sich inzwischen gut etabliert und bereits zur Darstellung vieler heterocyclischer Organomagnesium-Reagenzien gedient.³⁹ Das große synthetische Potential dieser Methode kann in der Darstellung hochfunktionalisierter Grignard-Reagenzien gezeigt werden. Die milden Reaktionsbedingungen für einen Halogen-Magnesium-Austausch wurden erstmals von Villiéras et al. in der Darstellung von Magnesiumcarbenoiden gefunden.⁴⁰



Schema 17. Darstellung von Magnesiumcarbenoiden durch eine Halogen-Magnesium-Austauschreaktion.

Vor einiger Zeit wurde in unserer Arbeitsgruppe eine generelle Methode zur Darstellung funktionalisierter Grignard-Reagenzien entwickelt.²² Diese hat auch bereits Anwendung in der Synthese funktionalisierter Heterocyclen gefunden.⁴¹

Eine Erweiterung dieses Konzeptes ist Gegenstand dieser Arbeit und wird in den folgenden Kapiteln beschrieben.

³⁹ a) H. H. Paradies, M. Görbing, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 293; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 279; b) C. F. Smith, G. J. Moore, C. Tamborski, *J. Organomet. Chem.* **1971**, *33*, C21; c) G. Cahiez, D. Bernard, J. F. Normant, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *113*, 107; d) D. Seyferth, R. Lambert, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *54*, 123; e) N. Redwane, P. Moreau, A. Commeyras, *J. Fluorine Chem.* **1982**, *20*, 699; f) N. Furukawa, T. Shibusani, H. Fujihari, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5845; g) H. Nishiyama, K. Isaka, K. Itoh, K. Ohm, H. Nagase, K. Matsumoto, H. Yoshiwara, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 407; h) C. Bolm, D. Pupowicz, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7349.

⁴⁰ J. Villiéras, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 1520.

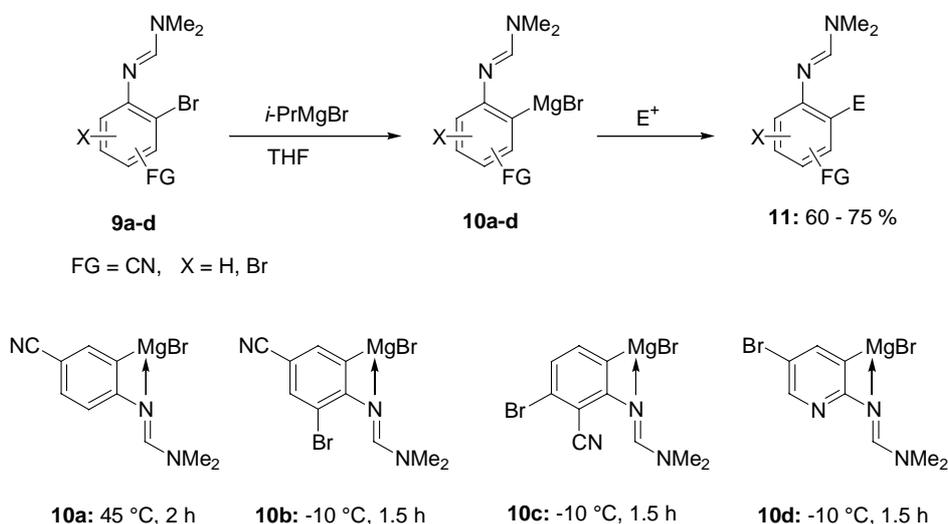
⁴¹ L. Bérillon, A. Leprêtre, A. Turck, N. Plé, G. Quéguiner, G. Cahiez, P. Knochel, *Synlett*, **1998**, 1359; b) M. Abarbri, J. Thibonnet, L. Bérillon, F. Dehmel, M. Rottländer, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4618.

1.2 Darstellung funktionalisierter Anilin-Derivate

Die Darstellung von Magnesiumorganyle, welche eine Aminofunktion beinhalten, ist durch eine direkte oxidative Addition der entsprechenden Halogen-Kohlenstoff-Bindung an metallisches Magnesium sehr schwierig. Die Anwesenheit dieser funktionellen Gruppe behindert die Reaktion sehr stark und führt meistens zu sehr geringen Ausbeuten des entsprechenden Organomagnesiumreagenzes.

1.2.1 Darstellung funktionalisierter Anilin-Derivate durch eine Brom-Magnesium-Austauschreaktion

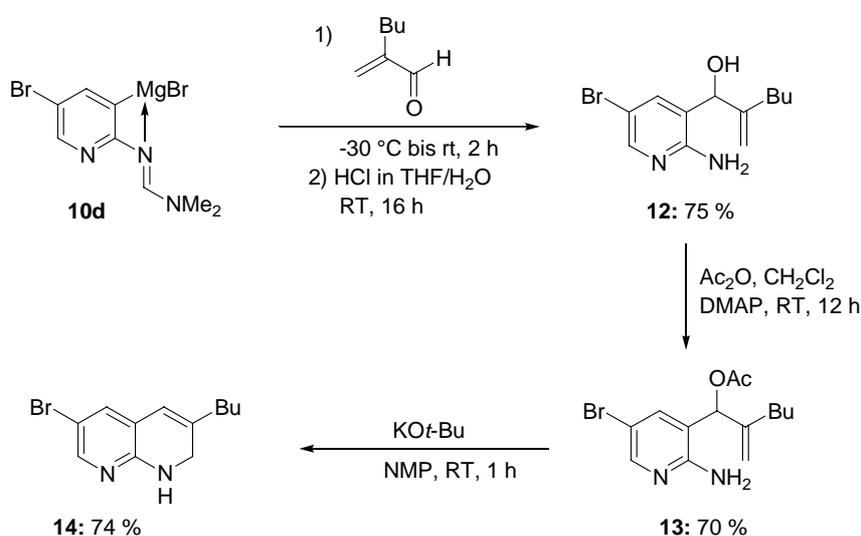
Der Halogen-Magnesium-Austausch wurde hier an geschützten bromsubstituierten Anilinen **9a-d** zunächst in Zusammenarbeit mit *G. Varchi* durchgeführt. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass der Brom-Magnesium-Austausch an diesen Systemen durchführbar ist und seine Selektivität offensichtlich durch einen Chelateffekt der formamidingschutzten Aminofunktion gesteuert werden kann (Schema 18).⁴²



Schema 18. Chemoselektive Brom-Magnesium-Austauschreaktion an funktionalisierten geschützten Anilinen.

⁴² G. Varchi, A. E. Jensen, W. Dohle, A. Ricci, G. Cahiez, P. Knochel, *Synlett* **2001**, 477.

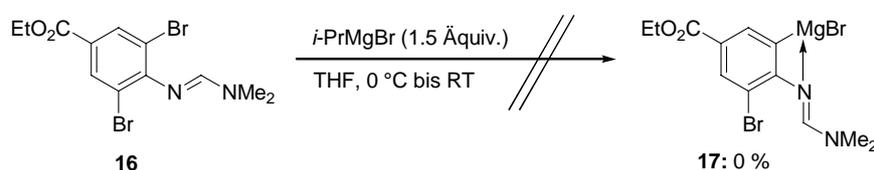
Ein weiterer wichtiger Aspekt war jedoch die Möglichkeit, die Aminofunktion für Cyclisierungsreaktionen zu nutzen, um auf diese Weise funktionalisierte Heterocyclen zu erzeugen. Das erste Beispiel in diesem Zusammenhang gelang *G. Varchi* in der Umsetzung des selektiv darstellbaren funktionalisierten heterocyclischen Magnesiumorganyls **10d**, welches mit 2-Butylacrolein und nachfolgender Behandlung mit HCl in wässrigem THF zunächst in das ungeschützte Anilin **12** überführt wurde (Schema 19). Die Umsetzung mit Essigsäureanhydrid und 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin in Dichlormethan bei Raumtemperatur lieferte den acetatgeschützten Alkohol **13**, welcher dann unter stark basischen Bedingungen innerhalb von 1 h zum Azachinolin **14** umgesetzt wurde.



Schema 19. Darstellung funktionalisierter Heterocyclen durch eine chemoselektive Brom-Magnesium-Austauschreaktion.

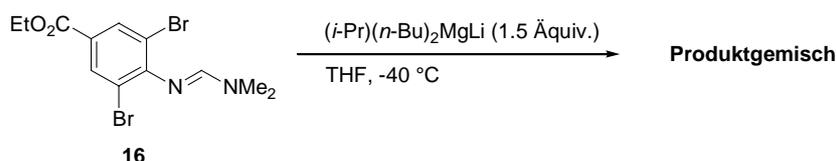
So wünschenswert die Verwendung bromsubstituierter geschützter Anilin-Derivate für den Halogen-Metall-Austausch auch erschien, so zeigten diese doch trotzdem einige unerwartete Nachteile. Die Reaktion des monobromierten Anilin-Derivates **9a** mit *i*-PrMgBr (Schema 18) lieferte trotz der Anwesenheit einer aktivierenden Cyanofunktion erst bei 45 °C innerhalb von 2 h das entsprechende Magnesiumorganyl, was erstaunlich genug ist, da bei einer solchen Reaktionstemperatur solche Funktionalitäten normalerweise nicht gegen Magnesiumorganyle stabil sind. Dieser Umstand kann jedoch möglicherweise auf einen Chelateffekt der Formamidinschutzgruppe zurückzuführen sein, welcher die Organomagnesiumspezies stabilisieren kann. Die Anwesenheit eines zweiten Bromsubstituenten hatte hingegen eine deutliche Aktivierung zur Folge, so dass Verbindung **9b** die Austauschreaktion mit *i*-PrMgBr

Reaktionstemperatur von 10 °C fand keine Austauschreaktion mit *i*-PrMgBr an der esterfunktionalisierten Verbindung **16** statt (Schema 21). Wurde das Reaktionsgemisch dagegen auf Raumtemperatur erwärmt, so wurde die Esterfunktion angegriffen. Der Brom-Magnesium-Austausch hingegen wurde auch unter diesen Bedingungen nicht beobachtet.



Schema 21. Versuchte Brom-Magnesium-Austauschreaktion.

Eine weitere Möglichkeit, die überprüft wurde, war die Verwendung von Trialkylmagnesaten, deren Verwendung für den Halogen-Magnesium-Austausch kürzlich von *Oshima et al.* beschrieben wurde.⁴⁵ Die Reaktivität dieser Magnesium-at-Komplexe ist offensichtlich besser als die von *i*-PrMgBr, jedoch scheinen sie nicht im gleichen Maße nucleophil zu sein, wie die korrespondierenden Lithiumorganyle. So wurde Verbindung **16** mit $(i\text{-Pr})(n\text{-Bu})_2\text{MgLi}$ (1.5 Äquiv.) in THF bei -40 °C umgesetzt (Schema 22) und die Reaktion per GC verfolgt. Es zeigte sich jedoch, dass diese Reagenzien wenig geeignet sind, wenn empfindliche funktionelle Gruppen anwesend sind. Zum einen lieferte die Reaktion ein komplexes Produktgemisch, zum anderen war sie trotz eines Überschusses von $(i\text{-Pr})(n\text{-Bu})_2\text{MgLi}$ (1.5 Äquiv.) unvollständig.



Schema 22. Versuchte Brom-Magnesium-Austauschreaktion unter Verwendung von Magnesium-at-Komplexen.

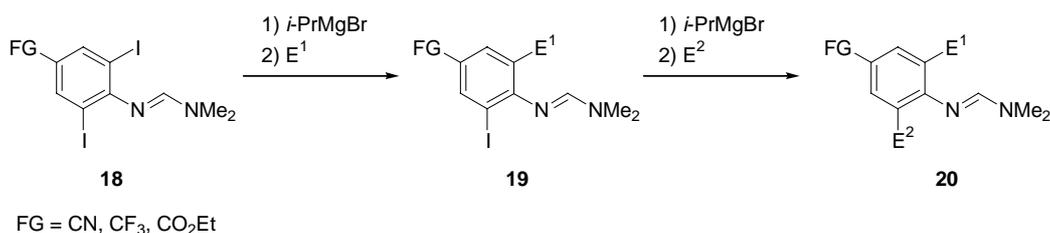
Aufgrund dieser Ergebnisse wurde nun nach Alternativen gesucht, die es später auch ermöglichen sollten, den Halogen-Magnesium-Austausch an funktionalisierten geschützten Anilin-Derivaten unter milden und zuverlässigen Reaktionsbedingungen an der Festphase

⁴⁵ K. Kitagawa, A. Inoue, H. Shinokubo, K. Oshima, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2594; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 2481.

durchzuführen. Die auf diese Weise erhaltenen polymergebundenen Magnesiumorganyle sollten dann mit einer Reihe von Elektrophilen umgesetzt werden.

1.2.4 Darstellung funktionalisierter Anilin-Derivate durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion

Da der Iod-Magnesium-Austausch in weitaus geringerem Maße auf die Anwesenheit aktivierender funktioneller Gruppen angewiesen ist als der Brom-Magnesium-Austausch, wurde diese Alternative nun untersucht. Als besonders attraktiv erschien dabei die Verwendung diiodierter Anilin-Derivate des Typs **18**, da hier die Möglichkeit bestand, in zwei aufeinander folgenden Iod-Magnesium-Austauschreaktionen und Umsetzungen mit zwei verschiedenen Elektrophilen ein hohes Maß an Diversität und Funktionalität in das Zielmolekül **20** einzubringen (Schema 23).

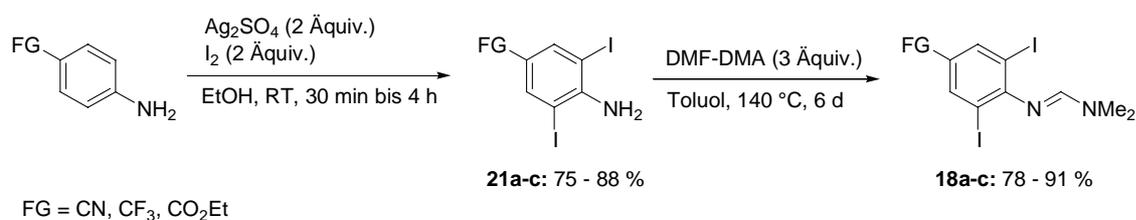


Schema 23. Mögliche Diversifizierung und Funktionalisierung durch zwei aufeinander folgende Iod-Magnesium-Austauschreaktionen.

1.2.5 Darstellung der Ausgangsverbindungen

Die Darstellung der Ausgangsverbindungen **18a-c** gelang durch die Iodierung *para*-funktionalisierter Aniline mit Iod (2 Äquiv.) und Ag₂SO₄ (2 Äquiv.) in Ethanol bei Raumtemperatur⁴⁶ und anschließender Schützung der Aminofunktion mit DMF-DMA (3 Äquiv.) in Toluol bei 140 °C (Schema 24). Wegen der großen sterischen Hinderung der in beiden *ortho*-Positionen befindlichen Iodsubstituenten benötigte letztere Reaktion etwa 6 Tage. Versuche andere Schutzgruppen in diese Position einzuführen scheiterten allesamt.

⁴⁶ W.-W. Sy, *Synth. Commun.* **1992**, 22, 3215.



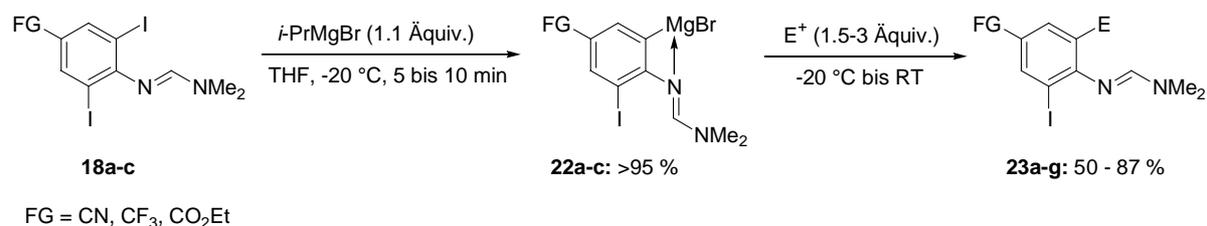
Schema 24. Darstellung funktionalisierter iodsubstituierter geschützter Aniline.

Tabelle 1. Darstellung der Ausgangsverbindungen.

Eintrag	FG	Freies Anilin des Typs 21 Ausbeute (%)	Geschütztes Anilin des Typs 18 Ausbeute (%)
1	CN	21a : 85	18a : 85
2	CF ₃	21b : 75	18b : 78
3	CO ₂ Et	21c : 88	18c : 91

1.2.6 Reaktionen in der Lösung

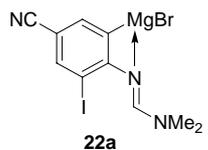
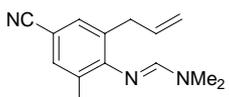
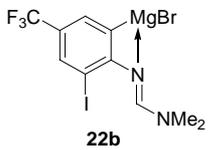
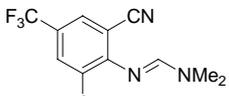
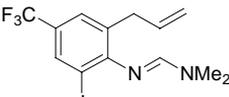
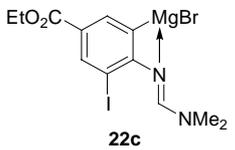
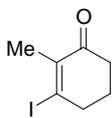
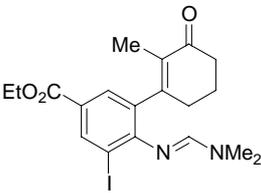
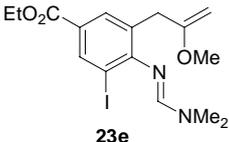
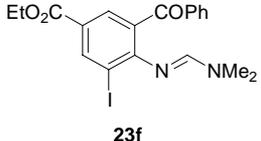
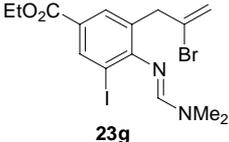
Als nächstes wurden die Verbindungen **18a-c** mit *i*-PrMgBr (1.1 Äquiv.) in THF bei -20 °C umgesetzt (Schema 25). Die Iod-Magnesium-Austauschreaktion war unter diesen Reaktionsbedingungen bereits nach 5 bis 10 min vollständig. Interessanterweise wurden auch hier selektiv nur die monometallierten geschützten Aniline **22a-c** gebildet. Diese konnten mit einer Reihe verschiedener Elektrophile abgefangen werden. Empfindliche funktionelle Gruppen wie Cyano- und Esterfunktionen wurden hierbei gut toleriert und nicht in gewohnter Weise von Grignard-Reagenzien angegriffen.



Schema 25. Diversifizierung funktionalisierter geschützter Aniline durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion.

Die Ergebnisse dieser Umsetzungen sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Abfangprodukte konnten hier in moderaten bis sehr guten Ausbeuten isoliert werden.

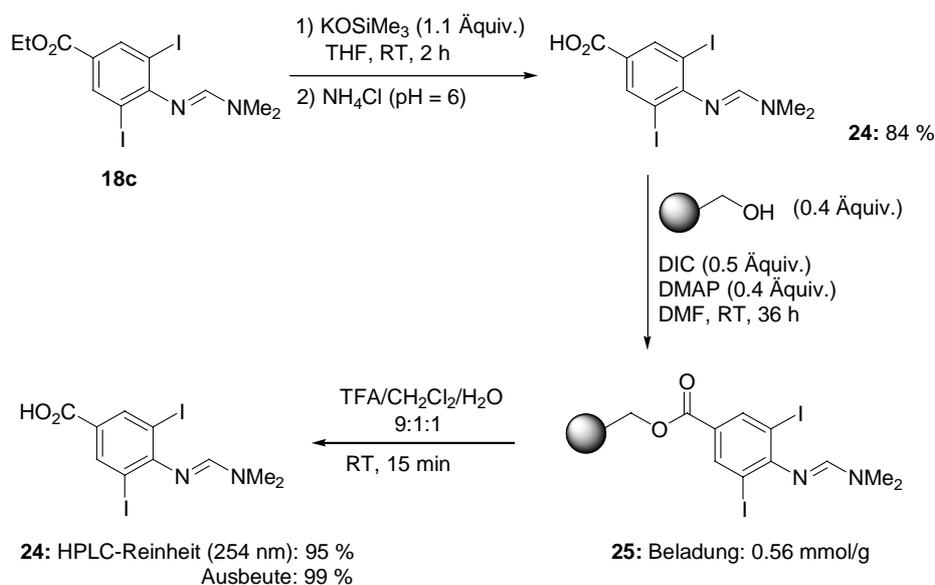
Tabelle 2. Funktionalisierte Aniline durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion.

Eintrag	Magnesiumorganyl des Typs 22	Elektrophil	Funktionalisiertes Anilin des Typs 23	Ausbeute (%)
1	 <p>22a</p>		 <p>23a</p>	53 ^a
2	 <p>22b</p>	TosCN	 <p>23b</p>	50
3	22b		 <p>23c</p>	75 ^a
4	 <p>22c</p>		 <p>23d</p>	87
5	22c		 <p>23e</p>	75 ^a
6	22c	PhCOCl	 <p>23f</p>	68 ^a
7	22c		 <p>23g</p>	62 ^a

^aTransmetallierung mit CuCN·2LiCl (1.1 Äquiv., -20 °C, 30 min) vor Zugabe des Elektrophils.

1.2.7 Darstellung der polymergebundenen Ausgangsverbindung

Zur Durchführung der Reaktionen an der Festphase wurde Verbindung **18c** zunächst in die entsprechende Carbonsäure **24** überführt. Dies gelang unter sehr milden Bedingungen mit Kalium-trimethylsilanoat (1.1 Äquiv.) in THF bei Raumtemperatur innerhalb von 2 h (Schema 26).⁴⁷ Mit halbgesättigter Ammoniumchlorid-Lösung wurde dann der pH-Wert auf etwa pH = 6 eingestellt, um so das Carboxylat in die Carbonsäure **24** zu überführen. Diese wurde unter Standardkupplungsbedingungen mit *N,N*-Diisopropylcarbonyldiimid und 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin in DMF an Wang-Harz gebunden.⁴⁸ Der erforderliche Überschuss an Carbonsäure **24** konnte dabei auf 2.5 Äquivalente bezüglich der am Harz vorhandenen benzylichen Alkoholgruppen reduziert werden. Die meisten Synthesevorschriften legen hier die Verwendung zum Teil erheblich größerer Überschüsse (bis zu 10 Äquivalente) der entsprechenden Carbonsäure nahe, um eine möglichst quantitative Polymerbeladung zu erhalten.



Schema 26. Darstellung der polymergebundenen Ausgangsverbindung.

Nach Waschen und Trocknen des Harzes **25** wurde dessen Beladung sowohl durch Auswaage als auch durch Testabspaltung des Substrates von einer definierten Menge Polymer mit Trifluoressigsäure bestimmt. Die Schutzgruppe war unter den Abspaltbedingungen stabil. Die

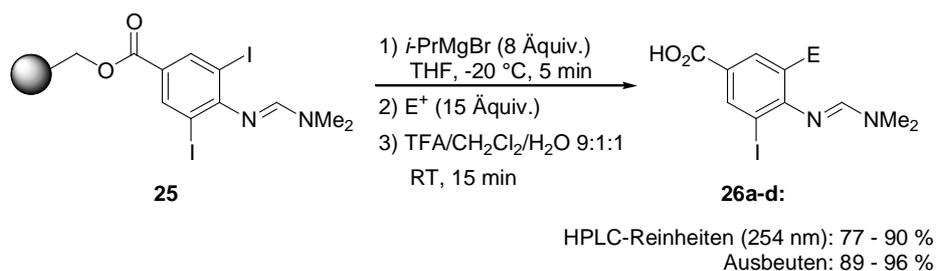
⁴⁷ E. D. Laganis, B. L. Chenard, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5831.

⁴⁸ a) S.-S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 1328; b) J. C. Sheehan, G. P. Hess, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 1067.

Carbonsäure **24** konnte nach Filtration vom Harz und Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum in sehr guter HPLC-Reinheit und nahezu quantitativer Ausbeute bezüglich der maximal möglichen Polymerbeladung isoliert werden.

1.2.8 Reaktionen an der Festphase

Als nächstes wurde die Iod-Magnesium-Austauschreaktion an diesem polymergebundenen diiodierten Anilin-Derivat **25** untersucht. Dazu wurde Polymer **25** zunächst in trockenem THF gequellt und dann bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit einem Überschuss von *i*-PrMgBr (8 Äquiv.) behandelt (Schema 27). Auch hier fand die Austauschreaktion sehr schnell statt. Trotz des großen Überschusses an reaktivem Grignard-Reagenz war der Ester stabil und es wurde keine Abspaltung vom Polymer beobachtet. Bemerkenswerterweise fand hier selektiv nur ein einfacher Iod-Magnesium-Austausch statt. Ein nachfolgender Austausch des zweiten Iodsubstituenten wurde trotz des großen Überschusses an *i*-PrMgBr (8 Äquiv.) nicht beobachtet. Als Grund hierfür lässt sich die dramatische Erhöhung der Elektronendichte am Aromaten anführen, nachdem der erste Iod-Magnesium-Austausch stattgefunden hat. Diese sorgt dafür, dass die zweite Austauschreaktion, welche formal zu einer bimetallischen Organometallspezies führen würde, unter den vorliegenden Reaktionsbedingungen zu stark behindert wird.



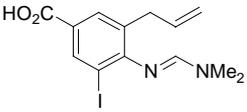
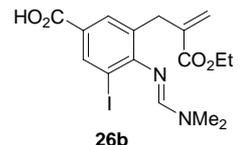
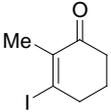
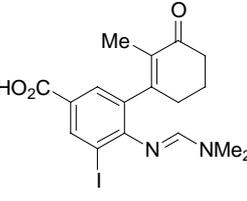
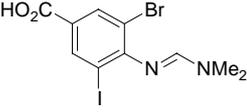
Schema 27. Darstellung polymergebundener funktionalisierter geschützter Aniline durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion.

Die auf diese Weise erzeugten polymergebundenen Organomagnesiumverbindungen konnten mit verschiedenen Elektrophilen abgefangen werden. Leider verliefen an der Festphase lediglich die Allylierungsreaktionen mit Allylbromid und Ethyl-2-brommethylacrylat⁴⁹ und

⁴⁹ J. Villi\u00e9ras, M. Rambaud, *Synthesis*, **1982**, 924.

die 1,4-Addition mit 3-Iod-2-methyl-2-cyclohexen-1-on⁵⁰ (Tabelle 3, Einträge 1-3) sauber. Umsetzungen mit Aldehyden und Säurechloriden lieferten nach Abspaltung mit Trifluoressigsäure ausschließlich Produktgemische.

Tabelle 3. Funktionalisierte Aniline durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion an der Festphase.

Eintrag	Elektrophil	Funktionalisiertes Anilin des Typs 26	HPLC-Reinheit (254 nm) (%)	Ausbeute (%)
1		 26a	88	96 ^a
2		 26b	82	93 ^a
3		 26c	90	92 ^a
4	Br ₂	 26d	77	89

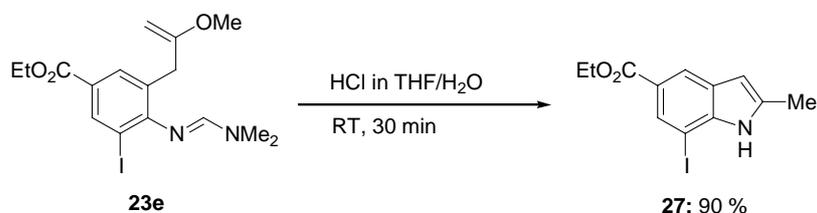
^aTransmetallierung mit CuCN·2LiCl (10 Äquiv.) vor Zugabe des Elektrophils.

1.3 Darstellung funktionalisierter Indol-Derivate durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion

Ein sehr wichtiges Ergebnis im Hinblick auf eine mögliche Darstellung funktionalisierter Heterocyclen war die Möglichkeit der Transmetallierung mit CuCN·2LiCl und die

⁵⁰ E. Piers, J. Grierson, C. Lau, I. Nagakura, *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 210.

anschließende Verwendung von 2-Methoxyallylbromid⁵¹ als Elektrophil (Tabelle 2, Eintrag 5). Der funktionalisierte Vinylether **23e** konnte in guter Ausbeute isoliert werden und in einer nachfolgenden Reaktion mit HCl in wässrigem THF bei Raumtemperatur innerhalb von 30 min in das funktionalisierte Indol-Derivat **27** überführt werden, welches in sehr guter Ausbeute isoliert wurde (Schema 28).



Schema 28. Darstellung funktionalisierter Indole.

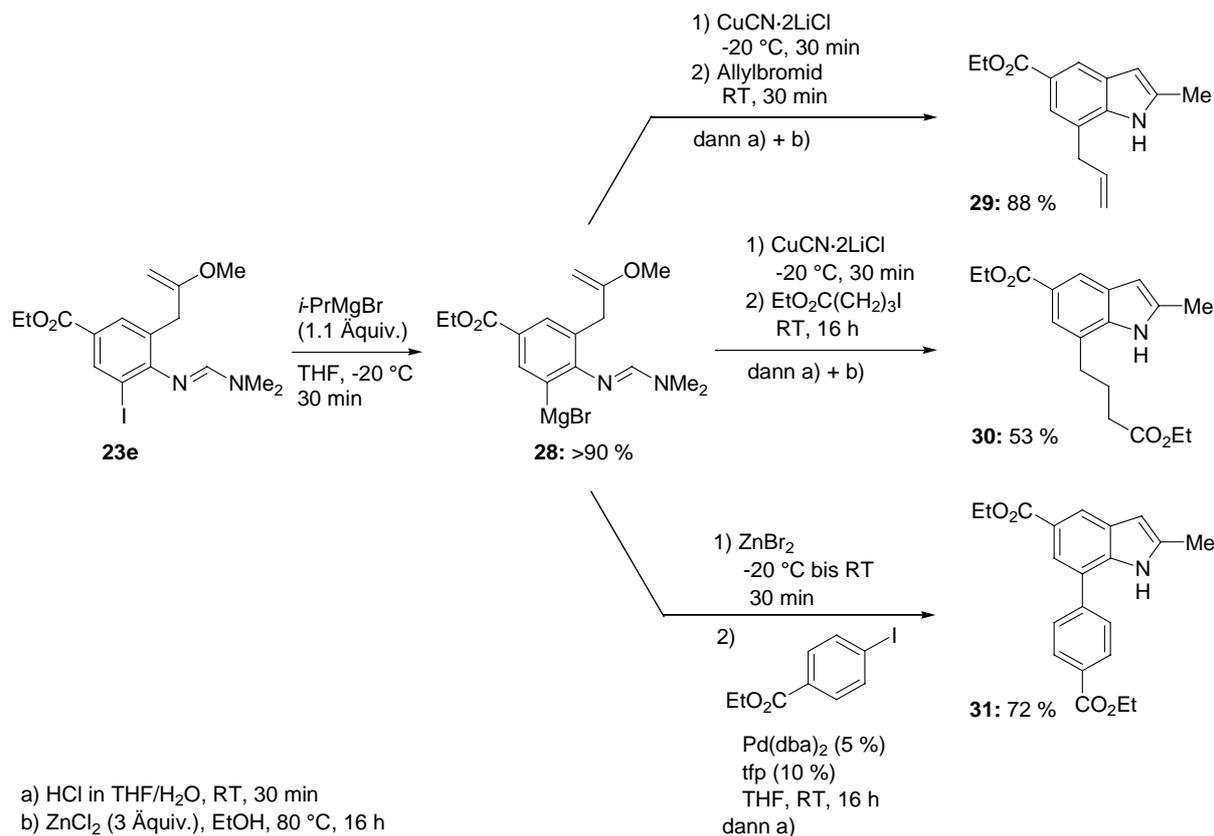
Eine weitere Möglichkeit die Verbindung **23e** zur Darstellung funktionalisierter Indole bot, war einen zweiten Iod-Magnesium-Austausch zu versuchen und verschiedene Elektrophile zu testen. Nach erfolgter Abfangreaktion sollte dann die Entschützung und die Kondensation zum entsprechenden funktionalisierten Indol-Derivat stattfinden. Die Reaktion des Vinylethers **23e** mit *i*-PrMgBr (1.1 Äquiv.) lieferte bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ schon innerhalb von etwa 30 min das funktionalisierte Magnesiumorganyl **28**, welches dann mit verschiedenen Elektrophilen umgesetzt und anschließend direkt in die entsprechenden Indole **29-31** überführt werden konnte (Schema 29). In zwei Reaktionen wurden nach Transmetallierung von Verbindung **28** mit $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (1.2 Äquiv.) zunächst die entsprechenden Organokupferverbindungen erzeugt. Diese wurden dann mit Allylbromid bzw. Ethyl-4-iodbutanoat⁵² umgesetzt. In beiden Fällen ließen sich die Schutzgruppen erst durch Umsetzung mit HCl in wässrigem THF und nachfolgender Behandlung mit ZnCl_2 in Ethanol bei $80\text{ }^\circ\text{C}$ entfernen.⁵³ Die funktionalisierten Indole **29** und **30** wurden dann nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung in 88 % bzw. 53 % Ausbeute isoliert. In einer weiteren Reaktion wurde aus Verbindung **28** durch Transmetallierung mit ZnBr_2 die entsprechende Organozinkverbindung erzeugt, welche dann in einer Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion mit Ethyl-4-iodbenzoat umgesetzt wurde. Zur Darstellung des funktionalisierten Indol-Derivates **31** genügte hier bereits die Behandlung mit

⁵¹ a) G. Greenwood, H. Hoffmann, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 611; b) R. Jacobsen, R. Raths, J. McDonald III, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2545.

⁵² C. M. Tompson, J. A. Frick, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 890.

⁵³ D. Toste, J. McNulty, I. W. J. Still, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 1617.

HCl in wässrigem THF bei Raumtemperatur, was ein Hinweis darauf ist, dass die Säurelabilität der Formamidinschutzgruppe mit zunehmender sterischer Hinderung zunimmt. In diesem Fall war das Produkt **31** sehr viel schlechter löslich als mögliche Verunreinigungen, so dass diese durch Zugabe von Pentan/Diethylether ausgewaschen werden konnten. Das funktionalisierte Indol **31** wurde in 72 % Ausbeute isoliert (Schema 29).

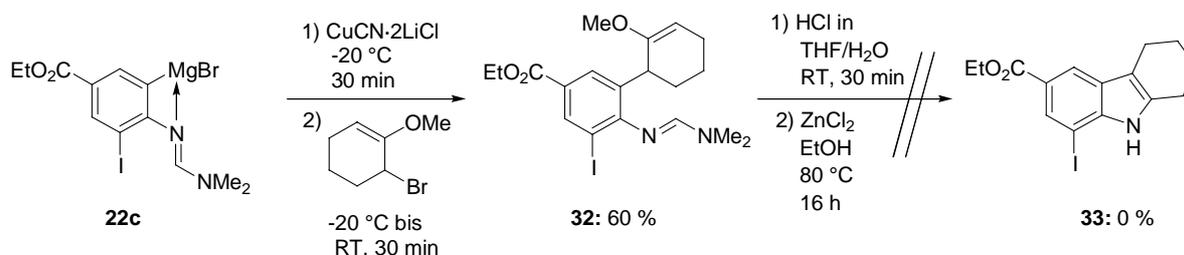


Schema 29. Darstellung funktionalisierter Indole durch eine zweite Iod-Magnesium-Austauschreaktion.

1.4 Versuchte Darstellung funktionalisierter Carbazol-Derivate durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion

Es sollte in diesem Zusammenhang erwähnt werden, dass auch Versuche unternommen wurden funktionalisierte Carbazole auf diese Weise darzustellen. Diese Reaktionen wurden von *D. M. Lindsay* in unserer Arbeitsgruppe untersucht. Dabei wurde das funktionalisierte Magnesiumorganyl **22c**, welches wie bereits beschrieben durch einen sehr schnellen Iod-Magnesium-Austausch zugänglich ist, nach Transmetallierung mit CuCN·2LiCl zunächst mit

6-Brom-1-methoxy-1-cyclohexen⁵⁴ umgesetzt (Schema 30). Der funktionalisierte Vinylether **32** wurde in 60 % Ausbeute erhalten. Als problematisch stellte sich hier jedoch die Entschützung heraus. So gelang es weder durch Behandlung mit HCl in wässrigem THF, noch durch die nachfolgende Verwendung von ZnCl₂ in Ethanol bei 80 °C die Aminofunktion freizusetzen und so das funktionalisierte Carbazol-Derivat **33** darzustellen.



Schema 30. Versuchte Darstellung funktionalisierter Carbazole durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion.

Spätere Versuche haben gezeigt, dass auch ungeschützte Aniline wie Verbindung **18c** für die Iod-Magnesium-Austauschreaktion und anschließende Umsetzung mit Elektrophilen eingesetzt werden können, wenn sie zuvor mit PhMgCl deprotoniert worden waren.⁵⁵ Das oben aufgetretene Problem der Entschützung ließe sich möglicherweise so umgehen.

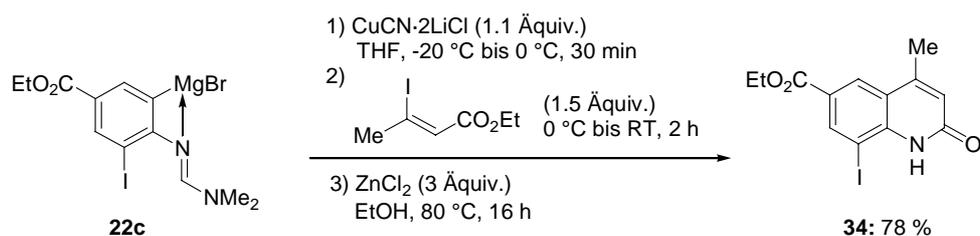
1.5 Darstellung funktionalisierter Chinolin-Derivate durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion

Wurde die funktionalisierte Organomagnesiumverbindung **22c** mit CuCN·2LiCl transmetalliert und (*Z*)-3-Iod-2-butensäureethylester⁵⁶ als Elektrophil verwendet (Schema 31), so konnte zunächst das entsprechende 1,4-Additions-Eliminierungs-Produkt erzeugt werden. Dieses wurde jedoch nicht isoliert. Durch Zugabe von Ethanol wurde die Reaktion beendet und das Lösungsmittel zum größten Teil im Rotationsverdampfer abdestilliert. Behandlung des Rückstandes mit ZnCl₂ (3 Äquiv.) in Ethanol bei 80 °C lieferte innerhalb von 16 h direkt das funktionalisierte Chinolin-Derivat **56**, welches in 78 % Ausbeute isoliert werden konnte.

⁵⁴ E. W. Garbisch, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2109.

⁵⁵ D. M. Lindsay, *Unveröffentlichte Ergebnisse*.

⁵⁶ E. Piers, T. Wong, P. D. Coish, C. Rogers, *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 1816.



Schema 31. Darstellung funktionalisierter Chinoline durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion.

1.6 Darstellung funktionalisierter Chinazolinon-Derivate durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion

Nachdem in den vorangegangenen Kapiteln 1.3 und 1.5 die Darstellung funktionalisierter Indol- und Chinolin-Derivate beschrieben wurde, sollte nun die Möglichkeit untersucht werden, auch andere Klassen von Heterocyclen mit Hilfe der Iod-Magnesium-Austauschreaktion zugänglich zu machen. Obwohl Chinazolinone in Naturstoffen (Abbildung 2) nicht so häufig als Strukturelemente vorkommen wie beispielsweise Indole oder Chinoline, so stellen sie in diesem Zusammenhang doch lohnende Synthesziele dar.⁵⁷ Eine Vielzahl funktionalisierter Chinazolinone wurde bereits hergestellt, um in biologischen Testverfahren ihre Wirksamkeit zu überprüfen.⁵⁸

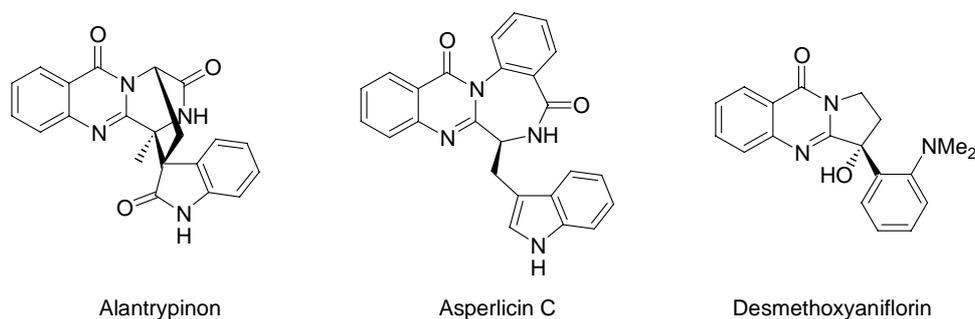
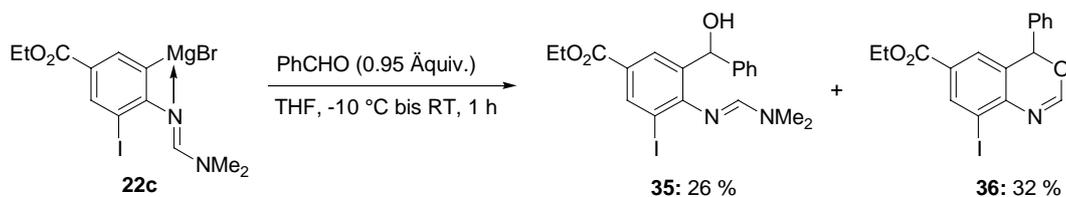


Abbildung 2. Chinazolinone als Strukturelemente in Naturstoffen.

⁵⁷ a) D. J. Hart, N. Magomedov, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5429; b) F. He, B. M. Foxman, B. B. Snider, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6417.

⁵⁸ Zur Übersicht siehe: a) W. L. F. Armarego, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1979**, *24*, 1; b) W. L. F. Armarego, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1963**, *1*, 263; c) G. A. El-Hiti, *Heterocycles*, **2000**, *53*, 1839.

Eine erste wichtige Beobachtung war hierbei die Reaktion der funktionalisierten Organomagnesiumspezies **22c** mit Benzaldehyd (Schema 32).⁵⁹ Ein Teil des Rohproduktes lieferte durch Umkristallisation den entsprechenden funktionalisierten Alkohol **35** in 26 % Ausbeute. Der restliche an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigte Teil hingegen führte zum *N,O*-Heterocyclus **36** in 32 % Ausbeute, bei dem formal Dimethylamin aus dem Molekül eliminiert wurde.



Schema 32. Darstellung funktionalisierter *N,O*-Heterocyclen durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion.

Die Acidität des Kieselgels war hier offensichtlich ausreichend, um diese intramolekulare nukleophile Substitution zu induzieren. Die Anwesenheit einer nukleophilen funktionellen Gruppe in räumlicher Nähe zur Formamidinschutzgruppe hat eine deutlich höhere Säurelabilität zur Folge. Jedoch wird bei der dabei auftretenden Entschützung nicht die freie Aminofunktion erhalten, wie dies bei der Entschützung mit $ZnCl_2$ in Ethanol der Fall ist. Das Ethanol greift dabei mehrfach an dem elektrophilen Kohlenstoffatom der Formamidinschutzgruppe an. Der intramolekulare Angriff des Alkohols am durch Kieselgel aktivierten elektrophilen Kohlenstoffatom kann im Gegensatz dazu nur einfach stattfinden und führt dann zum funktionalisierten *N,O*-Heterocyclus **36**.

Es sollte jedoch an dieser Stelle erwähnt werden, dass im Falle der obigen Umsetzung (Schema 32) die Cyclisierungsreaktion vermutlich sehr stark durch sterische Aspekte begünstigt ist. Bei Substraten, bei denen der zweite Halogensubstituent fehlt, wurde sie nicht beobachtet. Der zweite Iodsubstituent scheint hier für eine bestimmte Vorzugskonformation der Formamidinschutzgruppe verantwortlich zu sein, die den intramolekularen Angriff des Alkohols am elektrophilen Kohlenstoffatom wesentlich erleichtert. Die Röntgenstrukturanalyse des diiodierten formamidingeschützten Anilin-Derivates **18c** zeigt, dass die Doppelbindung der Formamidinschutzgruppe einen Winkel von 90° zum

⁵⁹ M. Wimmer, Diplomarbeit, Ludwig-Maximilians-Universität München, 2000.

Ringsystem des Aromaten aufweist (Abbildung 3), was den enormen sterischen Anspruch der beiden *ortho*-Substituenten widerspiegelt.

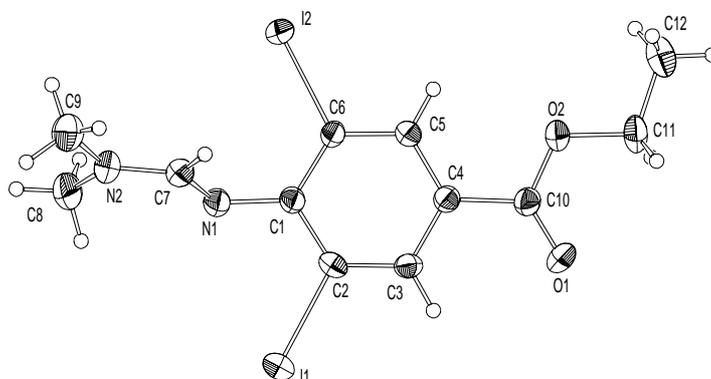
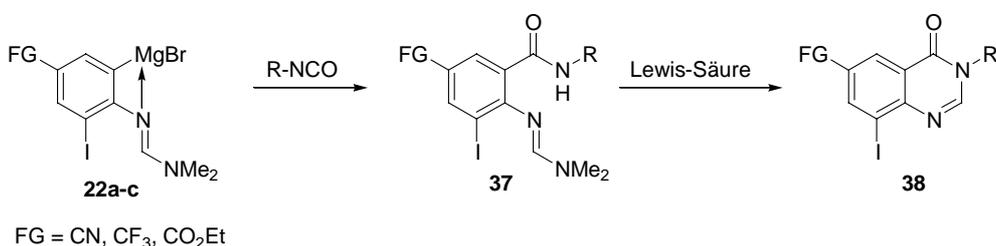


Abbildung 3. Röntgenstrukturanalyse von Ethyl-4-[[*E*)-(dimethylamino)methyliden]-amino}-3,5-diiodobenzoat **18c**.

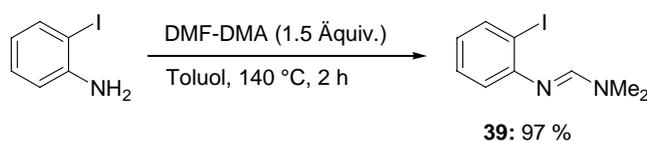
Die Interpretation dieser Ergebnisse führte zu der Fragestellung, ob der Einsatz von Isocyanaten als Elektrophilen zur Darstellung funktionalisierter Chinazolinone **38** geeignet wäre (Schema 33). Das während der Reaktion zunächst gebildete Amid **37** sollte die Cyclisierungsreaktion aufgrund der höheren Nucleophilie des Stickstoffs gegenüber dem Sauerstoff im Prinzip auch leichter eingehen können als der entsprechende Alkohol **35** (Schema 32). Eine weitere Frage, die sich hier anschloss war, in welchem Maße hier die sterische Hinderung für die intramolekulare nucleophile Substitution erforderlich sein würde.



Schema 33. Mögliche Darstellung funktionalisierter Chinazolinone.

1.6.1 Darstellung der Ausgangsverbindung

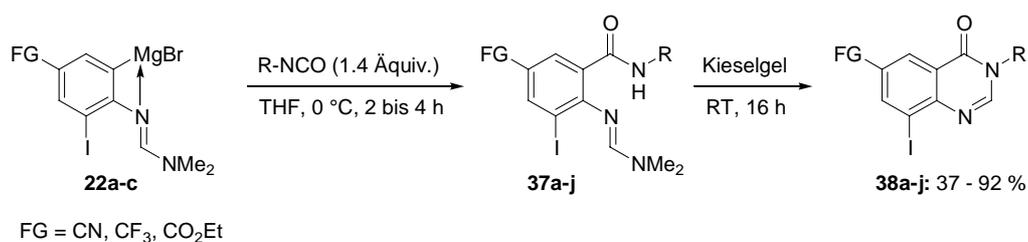
Neben den in Kapitel 1.2.5 beschriebenen Ausgangsmaterialien **22a-c** sollte für diese Reaktionen dann auch Verbindung **39** zum Einsatz kommen, da hier keine sterische Hinderung in Form eines zweiten Halogensubstituenten vorhanden war und zum anderen auch eine Aktivierung durch eine elektronenziehende funktionelle Gruppe völlig fehlte. Die Darstellung der Verbindung **39** erfolgte aus 2-Iodanilin durch die bereits mehrfach beschriebene Umsetzung mit DMF-DMA (1.5 Äquiv.) in Toluol bei 140 °C in nahezu quantitativer Ausbeute (Schema 34).



Schema 34. Darstellung nichtaktivierter und sterisch nichtgeheimerter Ausgangsmaterialien.

1.6.2 Reaktionen in der Lösung

Für die Reaktionen in Lösung wurden zunächst die sterisch gehinderten Substrate **18a-c** verwendet, da hier damit gerechnet werden konnte, dass die säureinduzierte Cyclisierungsreaktion sehr leicht ablaufen würde. Die Organomagnesiumspezies **22a-c** konnten sehr leicht mit funktionalisierten Isocyanaten abgefangen werden (Schema 35). Die Additionsreaktionen zu den entsprechenden Amiden **37a-j** ließen sich unter sehr milden Bedingungen durchführen und waren dabei meist innerhalb von 2 bis 4 h beendet. Als Lewis-Säure, welche die Cyclisierung bewirken sollte, wurde hier Kieselgel gewählt. Die Kontrolle der Cyclisierungsreaktion fand hier ausschließlich per DC statt, da die im GC und GC-MS vorliegenden Bedingungen immer die Cyclisierungsreaktion anzeigten. Die Bildung der funktionalisierten Chinazolinone **38a-j** fand bei Raumtemperatur innerhalb von 16 h statt und lieferte die Produkte meist in guten bis sehr guten Ausbeuten. Zur Isolierung der Produkte war es hier in den meisten Fällen möglich, das Kieselgel einfach nur abzufiltrieren, das Filtrat bis zur Trockne einzuengen und dann durch Zugabe von Methanol die löslichen Nebenprodukte aus dem Feststoff zu waschen.

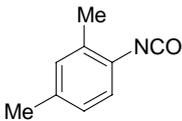
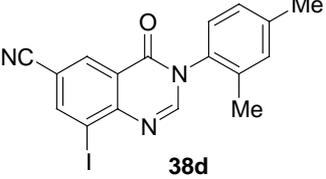
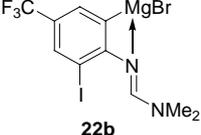
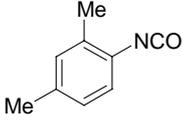
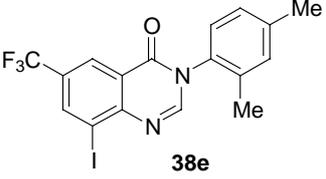
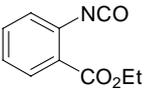
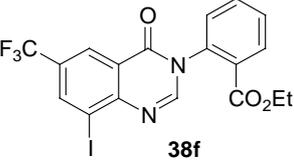
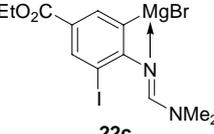
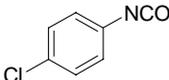
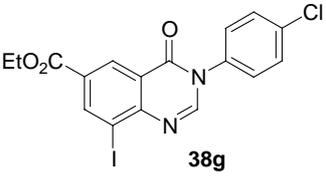
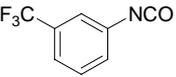
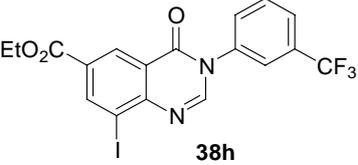
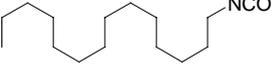
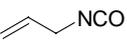
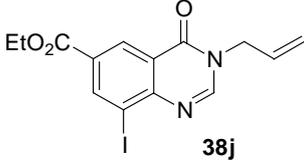


Schema 35. Darstellung funktionalisierter Chinazolinone durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion.

Für die Umsetzung von **22c** mit Tetradecylisocyanat (Tabelle 4, Eintrag 9) war eine chromatographische Reinigung erforderlich, da das Produkt **38i** aufgrund des langen aliphatischen Restes nicht kristallin ist. Von den Umsetzungen mit aromatischen Isocyanaten war lediglich die von **22b** mit *ortho*-Ethoxycarbonylphenylisocyanat (Tabelle 4, Eintrag 6) nicht sauber und führte schon während der Additionsreaktion zu einer Vielzahl von unidentifizierbaren Nebenprodukten, so dass hier die Ausbeute von **38f** nach chromatographischer Reinigung mit 37 % vergleichsweise niedrig war. Die Ergebnisse dieser Umsetzungen sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

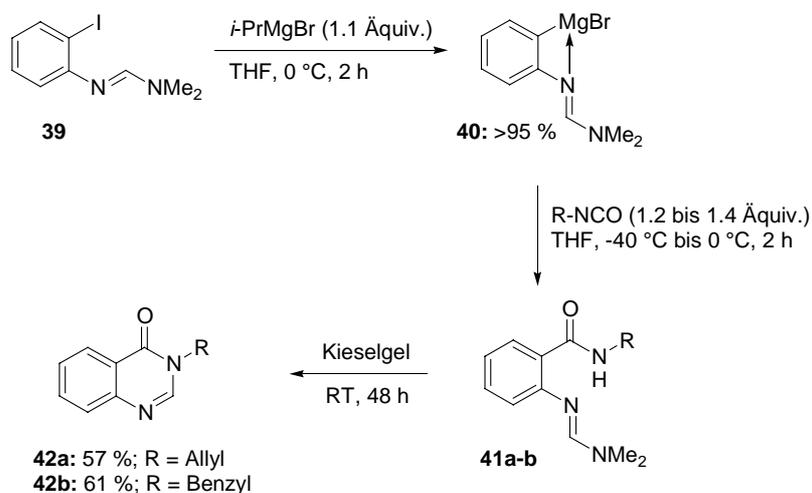
Tabelle 4. Funktionalisierte Chinazolinone durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion.

Eintrag	Magnesiumorganyl des Typs 22	Isocyanat R-NCO	Chinazolinon des Typs 38	Ausbeute (%)
1				92
2	22a			91
3	22a			86

4	22a			79
5				84
6	22b			37
7				88
8	22c			90
9	22c			72
10	22c			75

Als nächstes wurde Verbindung **39** für die Darstellung funktionalisierter Chinazolinone untersucht. Die Iod-Magnesium-Austauschreaktion ist auch hier bei milden Reaktionsbedingungen möglich (Schema 36). Jedoch war hier wegen der nicht vorhandenen zusätzlichen Aktivierung durch eine elektronenziehende funktionelle Gruppe eine längere Reaktionszeit zur Bildung der Organomagnesiumverbindung **40** erforderlich. Die Abfangreaktionen mit funktionalisierten Isocyanaten zu den entsprechenden Amiden **41a-b** fanden auch hier unter milden Reaktionsbedingungen statt und ebenso die säureinduzierten Cyclisierungsreaktionen, welche auch hier durch Zugabe von Kieselgel bei Raumtemperatur

erfolgten. Die fehlende sterische Hinderung in *ortho*-Position zur Formamidinschutzgruppe machte sich dabei lediglich durch die längeren Reaktionszeiten bemerkbar.



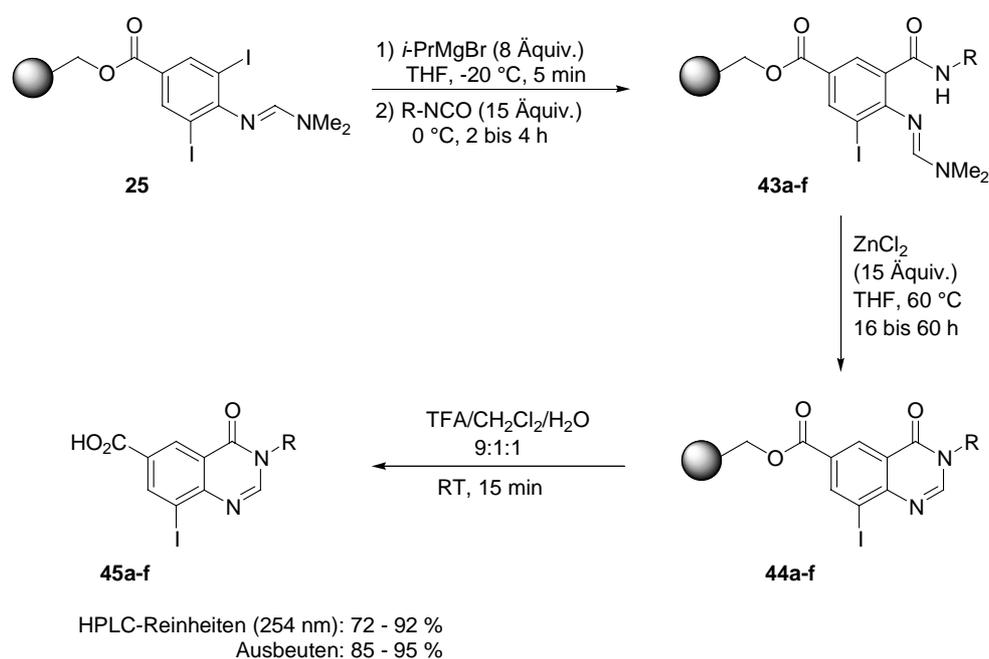
Schema 36. Darstellung funktionalisierter Chinazolinone durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion an nicht aktivierten gesch\u00fctzten Anilinen.

Die so erhaltenen funktionalisierten Chinazolinone **42a-b** wurden in moderaten Ausbeuten isoliert (Schema 36). Anstatt aromatischer Reste konnten am Stickstoff des Isocyanates auch verschiedene Schutzgruppen (Allyl, Benzyl) eingef\u00fchrt werden.

1.6.3 Reaktionen an der Festphase

F\u00fcr Reaktionen an der Festphase erschien die Verwendung des harzgebundenen Esters **25** besonders attraktiv. Wie bereits in Kapitel 1.2.8 beschrieben, kann f\u00fcr den selektiven einfachen Iod-Magnesium-Austausch auch ein gro\u00dfes \u00dcberschuss von *i*-PrMgBr (8 \u00c4quiv.) verwendet werden, ohne dass ein zweiter Austausch stattfindet. Dieser Umstand er\u00f6ffnete nun auch die M\u00f6glichkeit, funktionalisierte Chinazolinone an der Festphase zu synthetisieren. Die festphasengebundenen Amide **43a-f** konnten durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion des Polymers **25** mit *i*-PrMgBr (8 \u00c4quiv.) und anschließender Umsetzung mit verschiedenen funktionalisierten Isocyanaten (15 \u00c4quiv.) unter milden Reaktionsbedingungen erzeugt werden (Schema 37). Testabspaltungen mit Trifluoressigs\u00e4ure auf dieser Stufe konnten nur daf\u00fcr verwendet werden, um die Vollst\u00e4ndigkeit der Additionsreaktion zu \u00fcberpr\u00fcfen. Sie f\u00fchrte in einigen F\u00e4llen (R = elektronenarme Aromaten) bereits direkt und fast vollst\u00e4ndig zu

den freien Chinazolinonen **45**. Jedoch lieferte sie in anderen Fällen Gemische (R = *t*-Bu, elektronenreiche Aromaten) aus den freien Chinazolinonen **45** und den entsprechenden formamidingeschützten freien Amiden. Da diese Methode natürlich auch nicht geeignet war, um die Cyclisierungsreaktion ohne Abspaltung von der Festphase durchzuführen, musste eine Lewis-Säure gefunden werden, die dies bewerkstelligen konnte. Als naheliegendste Lösung wurde hier ZnCl₂ ausprobiert. Die erfolgreiche Entschützung der Formamidinschutzgruppe, welche in den Kapiteln 1.3 und 1.5 beschrieben wurde, legte zumindest den Schluss nahe, dass diese Lewis-Säure in der Lage ist, die nukleofuge Abgangsgruppe ausreichend gut zu aktivieren.

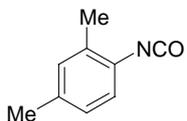
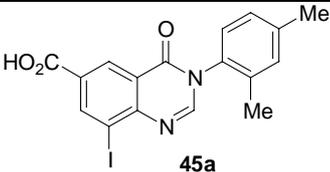
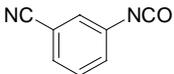
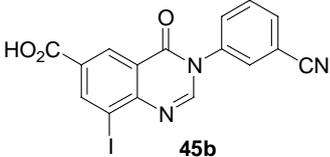
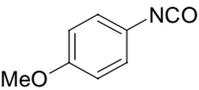
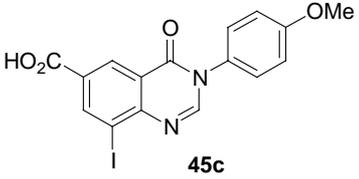
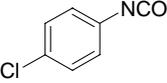
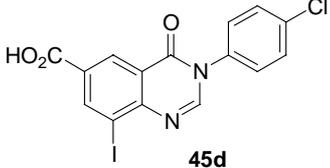
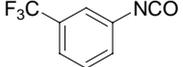
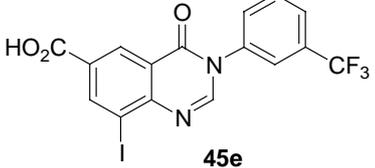
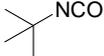
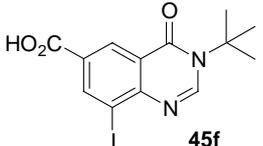


Schema 37. Darstellung polymergebundener funktionalisierter Chinazolinone durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion.

Jedoch schied Ethanol als Lösungsmittel aus zweierlei Gründen aus. Zum einen sollte die nukleofuge Abgangsgruppe intramolekular substituiert und nicht die ungeschützte Aminofunktion erzeugt werden. Zum anderen ist bekannt, dass Esterfunktionen unter den literaturbeschriebenen Entschütungsbedingungen nicht stabil sind, sondern eine Umesterung eingehen, was in diesem Falle gleichbedeutend mit einer Substratabspaltung vom Polymer gewesen wäre. Die Behandlung der polymergebundenen Amide **43a-f** mit ZnCl₂ (15 Äquiv.) wurde daher in THF bei 60 °C durchgeführt und lieferte innerhalb von 16 h die polymergebundenen Chinazolinone **44a-e** (Schema 37). Um Verbindung **44f** (R = *t*-Bu) zu

erhalten war hier vermutlich auch aufgrund sterischer Hinderung eine Reaktionszeit von 60 h erforderlich. Die freien Chinazolinone **45a-e** konnten anschließend durch Abspaltung vom Polymer mit Trifluoressigsäure in guten bis sehr guten Ausbeuten und HPLC-Reinheiten erhalten werden. Lediglich für das Chinazolinon **45f** (R = *t*-Bu) war die erhaltene Produktreinheit mit 72 % vergleichsweise niedrig.

Tabelle 5. Funktionalisierte Chinazolinon-Derivate durch Iod-Magnesium-Austausch an der Festphase.

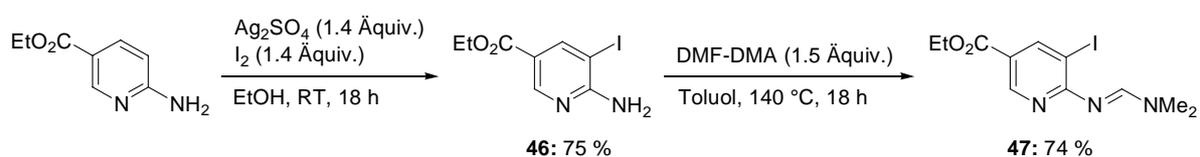
Eintrag	Isocyanat R-NCO	Chinazolinon des Typs 45	HPLC-Reinheit (254 nm) (%)	Ausbeute (%)
1			90	93
2			89	93
3			84	91
4			92	95
5			81	88
6			72	85

1.7 Darstellung funktionalisierter Azaindol- und Azachinazolinon-Derivate durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion

Neben funktionalisierten Indolen sind auch entsprechende Azaindole von besonderem Interesse für die Wirkstoffsuche in der pharmazeutischen Industrie. Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Iod-Magnesium-Austausch auch an funktionalisierten geschützten Aminopyridin-Derivaten untersucht. Ziel war hierbei die Darstellung funktionalisierter Azaindol- und Azachinazolinon-Derivate.

1.7.1 Darstellung der Ausgangsverbindung

Als ein geeignetes Ausgangsmaterial für die Untersuchung des Iod-Magnesium-Austausches erschien das esterfunktionalisierte formamidingschutzte Aminopyridin-Derivat **47**. Dieses wurde in zwei Stufen zugänglich. 6-Aminonicotinsäureethylester⁶⁰ wurde mit Iod in Gegenwart von Silbersulfat umgesetzt und anschließend mit DMF-DMA (1.5 Äquiv.) in Toluol bei 140° C in das für die Austauschreaktion benötigte Ausgangsmaterial **47** überführt (Schema 38), welches nach einmaliger Umkristallisation aus Ethanol in 74 % Ausbeute erhalten wurde.



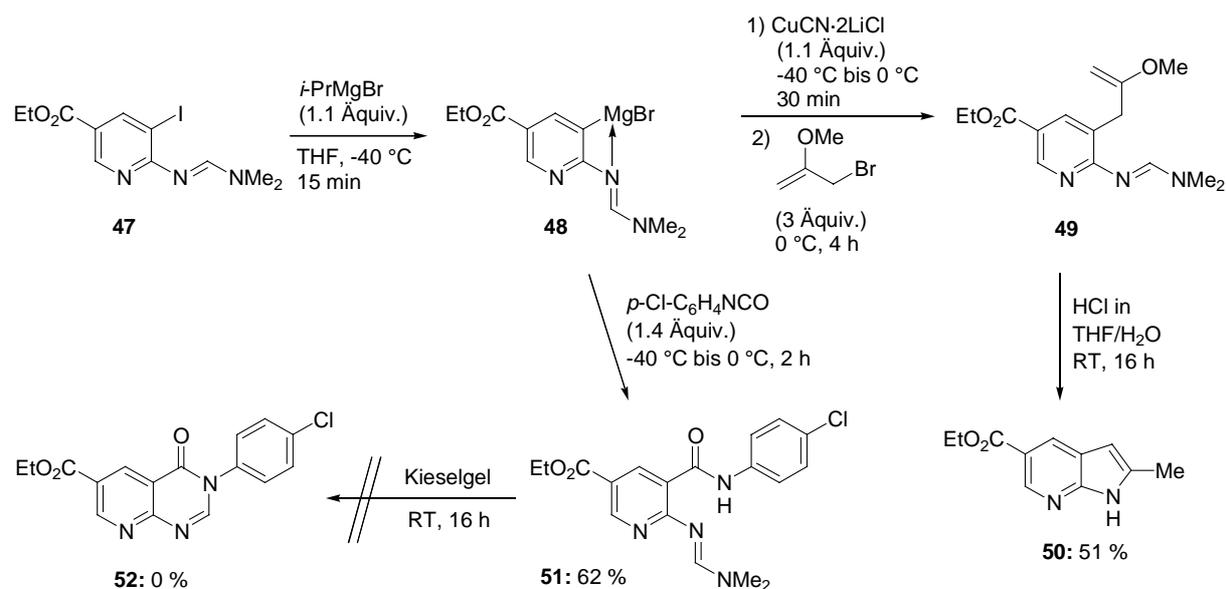
Schema 38. Darstellung funktionalisierter geschützter Aminopyridine.

1.7.2 Darstellung der Produkte

Bei Durchführung der Iod-Magnesium-Austauschreaktion am Aminopyridin-Derivat **47** stellte sich heraus, dass es in diesem Falle von Vorteil war die Reaktionstemperatur auf etwa

⁶⁰ a) Saikachi et. al. *Chem. Pharm. Bull.* **1955**, 3, 194; b) G. Ferrari, C. Casagrande, *Farm. Ed. Sci.* **1962**, 17, 611; c) T. Zawisza, W. Malinka, *Acta Pol. Pharm.* **1987**, 44, 32.

–40 °C abzusenken. Bei höheren Reaktionstemperaturen um –10 °C schien die gebildete Organomagnesiumverbindung **48** weniger stabil zu sein, was durch Iodolyse-Experimente per GC nachgewiesen werden konnte. Der Iod-Magnesium-Austausch gelang mit *i*-PrMgBr (1.1 Äquiv.) bei –40 °C innerhalb von 15 min und führte zum gewünschten heterocyclischen Magnesiumorganyl **48**, welches dann nach Transmetallierung mit CuCN·2LiCl mit 2-Methoxyallylbromid zum funktionalisierten Vinylether **49** umgesetzt wurde (Schema 39).



Schema 39. Darstellung funktionalisierter Azaindol-Derivate durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion.

Dieser wurde jedoch nicht isoliert. Die Reaktion wurde hier durch Zugabe von Ethanol beendet und die Lösungsmittel im Rotationsverdampfer weitgehend abdestilliert. Durch Behandlung mit HCl in wässrigem THF bei Raumtemperatur konnten beide Schutzgruppen innerhalb von 16 h entfernt werden, wobei das funktionalisierte Azaindol-Derivat **50** in 51 % Ausbeute isoliert werden konnte (Schema 39). In einer weiteren Reaktion wurde die heterocyclische Magnesiumverbindung **48** mit *para*-Chlorphenylisocyanat bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ umgesetzt. Das Amid **51** konnte nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel in 62 % Ausbeute isoliert werden. Während bei den in Kapitel 1.6.2 beschriebenen Substraten die Cyclisierungsreaktion bereits durch Behandlung der Reaktionslösung mit Kieselgel bei Raumtemperatur erfolgte, fand bei dem heterocyclischen arylsubstituierten Amid **51** unter diesen Bedingungen keine Cyclisierung zum Azachinazolinon-Derivat **52** statt.

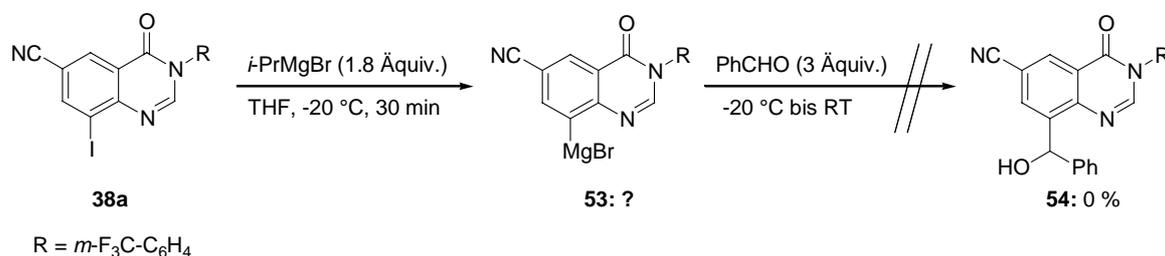
Möglicherweise ist die Dimethylaminogruppe in diesem Fall als Abgangsgruppe aufgrund des Stickstoffatoms in *ortho*-Stellung zur geschützten Aminogruppe weniger gut aktiviert.

1.8 Diversifizierung funktionalisierter Chinazolinone

Die erfolgreiche Darstellung funktionalisierter Chinazolinone des Typs **38** in Kapitel 1.6.2 eröffnete prinzipiell die Möglichkeit, die zweite Iodfunktion zur weiteren Diversifizierung zu nutzen. Als Umsetzungsmöglichkeiten wurden hier eine zweite Iod-Magnesium-Austauschreaktion und eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion gewählt.

1.8.1 Versuchte Diversifizierung funktionalisierter Chinazolinone durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion

Für die Untersuchung der Diversifizierungsmöglichkeit durch einen Iod-Magnesium-Austausch wurde willkürlich das funktionalisierte Chinazolinon **38a** gewählt. Dieses wurde mit *i*-PrMgBr in THF bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ umgesetzt und die Reaktion per GC verfolgt (Schema 42). Ein vollständiger Iod-Magnesium-Austausch wurde nach 30 min beobachtet, wenn mindestens 1.8 Äquivalente *i*-PrMgBr eingesetzt wurden. Bei Iodolyse der vermeintlichen Organomagnesiumspezies **53** konnte jedoch kein Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden. Auch die Zugabe von Benzaldehyd (3 Äquivalente) als Elektrophil lieferte keinen Umsatz zum funktionalisierten Alkohol **54**.

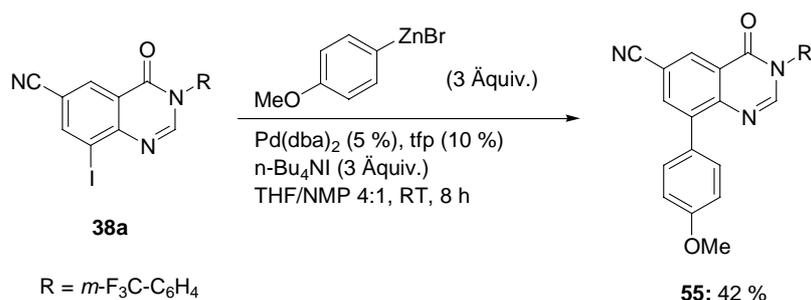


Schema 40. Versuchte Diversifizierung funktionalisierter Chinazolinone durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion.

Die Organomagnesiumverbindung **53** war offensichtlich bereits hydrolysiert. Eine mögliche Ursache hierfür könnte das Vorhandensein des aciden Protons in Position 2 des Ausgangsmaterials **38a** selbst sein, welches die gebildete Organometallspezies **53** praktisch sofort nach deren Bildung hydrolysiert hat. Weitere Untersuchungen wurden hier nicht durchgeführt.

1.8.2 Diversifizierung funktionalisierter Chinazolinone durch Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen

Auch für die zweite Diversifizierungsmöglichkeit wurde das funktionalisierte Chinazolinon **38a** gewählt. Dieses wurde mit *para*-Methoxyphenylzinkbromid in THF unter Palladium-Katalyse umgesetzt (Schema 43). Als Katalysatorsystem wurde hier Palladium-bis-dibenzylidenaceton⁶¹ [Pd(dba)₂] und Tri-2-furylphosphan⁶² (tfp) gewählt, welches dafür bekannt ist, diese Art von Kreuzkupplungsreaktionen hervorragend zu katalysieren. Bei Raumtemperatur fand hier keine Reaktion statt. Auch die Zugabe polarer Lösungsmittel wie NMP bewirkte keinen Umsatz. Erst die Verwendung von *n*-Bu₄NI (3 Äquiv.) in THF/NMP 4:1 führte zum gewünschten Kreuzkupplungsprodukt **55**. Diese Beobachtung lässt sich möglicherweise durch die Bildung von Palladium-at-Komplexen⁶³ erklären, welche offensichtlich reaktiv genug sind, die Kupplungsreaktion an diesem Substrat zu katalysieren.



Schema 41. Diversifizierung funktionalisierter Chinazolinone durch Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen.

⁶¹ Y. Takahashi, T. Ito, S. Sakai, Y. Ishii, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1970**, 1065.

⁶² a) D. W. Allen, B. G. Hutley, M. T. J. Mellor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1972**, 63; b) V. J. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585.

⁶³ a) C. Amatore, M. Azzabi, A. Jutand, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8375; b) C. Amatore, A. Jutand, A. Suarez, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9531.

Leider wurde jedoch kein vollständiger Umsatz in dieser Reaktion erzielt. Dieses Problem konnte bislang auch nicht durch Verwendung größerer Katalysatormengen gelöst werden. Weitere Untersuchungen wurden hier nicht durchgeführt. Jedoch sollte eine erhebliche Verbesserung der Reaktionsbedingungen prinzipiell möglich sein.

2 Reaktionen nitrofunktionalisierter geschützter Anilin-Derivate mit Organomagnesiumreagenzien

Die erfolgreiche Darstellung funktionalisierter Chinazolinone führte unter anderem auch zu der Fragestellung, ob es ebenso möglich wäre, nitrofunktionalisierte Organomagnesiumverbindungen des Typs **57** (Abbildung 4) durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion darzustellen. In Abbildung 4 sind die jeweilige Bildungsdauer verschiedener Grignard-Reagenzien angegeben, die durch Umsetzung des entsprechenden Iodaromaten mit *i*-PrMgBr entstanden sind. Wie bereits erwähnt, wird der Halogen-Magnesium-Austausch sehr stark durch elektronenziehende funktionelle Gruppen beschleunigt. Zusätzlich können in *ortho*-Position zum Halogen befindliche geeignete funktionelle Gruppen den Iod-Magnesium-Austausch durch einen auftretenden Chelateffekt sehr stark beschleunigen. Dies wird besonders beim Vergleich der Magnesiumorganyle **56** und **23c** deutlich. Obwohl es sich bei der formamidingschützten Aminogruppe um eine elektronenschiebende Funktion handelt, bildet sich die Verbindung **23c** um ein vielfaches schneller als Verbindung **56** (Abbildung 4).

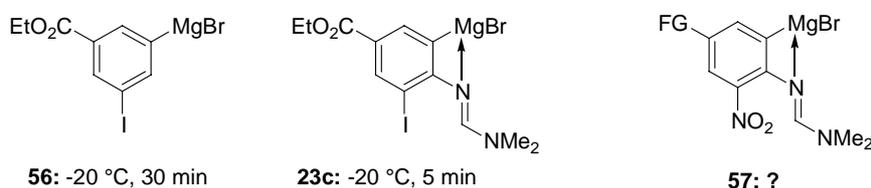
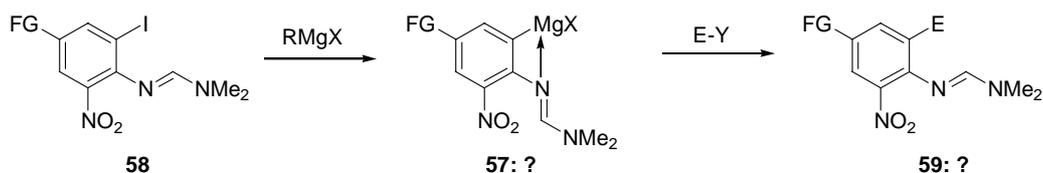


Abbildung 4. Chelateffekt bei der Darstellung funktionalisierter Grignard-Reagenzien.

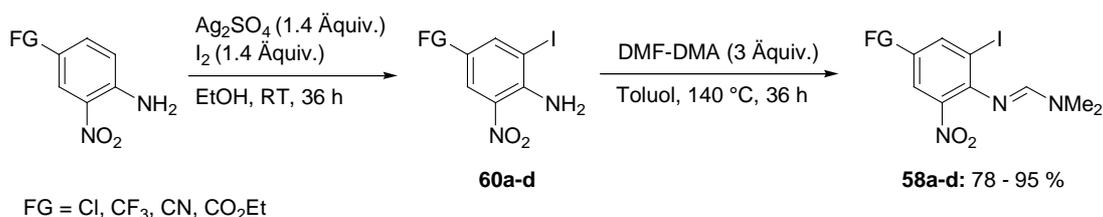
Da es sich bei der Nitrofunktion ebenfalls um eine sehr stark elektronenziehende funktionelle Gruppe handelt, sollte die Möglichkeit untersucht werden, das Magnesiumorganyl **57** durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion aus Verbindungen des Typs **58** darzustellen, um es dann in Abfangreaktionen mit verschiedenen Elektrophilen zu den entsprechenden funktionalisierten Produkten **59** umzusetzen (Schema 42). Falls dies gelingen würde, so sollten danach auch Isocyanate eingesetzt werden, um funktionalisierte nitrosubstituierte Chinazolinone herzustellen.



Schema 42. Mögliche Funktionalisierung nitrosubstituierter geschützter Aniline durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion.

2.1 Darstellung der Ausgangsverbindungen

Die Ausgangsverbindungen **58a-d** wurden durch Umsetzung funktionalisierter *ortho*-Nitroaniline mit Silbersulfat und Iod in Ethanol und anschließender Schützung mit DMF-DMA in Toluol bei 140 °C dargestellt (Schema 43).



Schema 43. Darstellung der Ausgangsverbindungen.

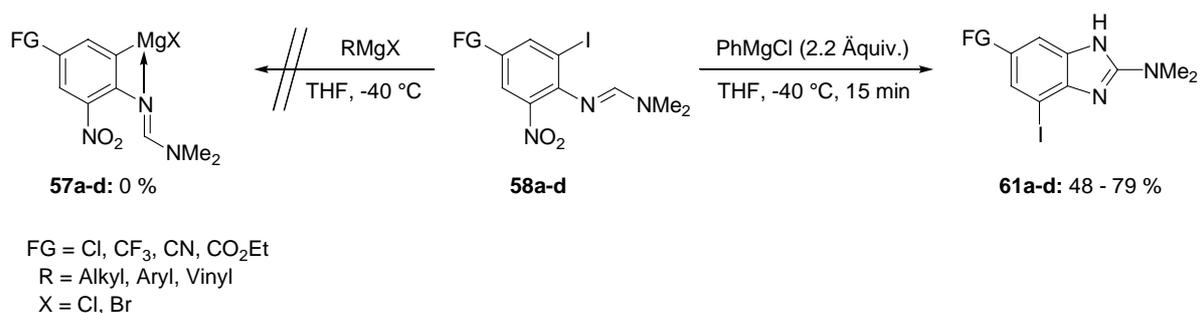
Die Ausbeuten der Ausgangsverbindungen sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6. Darstellung der geschützten Nitroaniline.

Eintrag	FG	Freies Anilin des Typs 60 Ausbeute (%)	Geschütztes Anilin des Typs 58 Ausbeute (%)
1	Cl	60a : 70	58a : 78
2	CF ₃	60b : 80	58b : 95
3	CN	60c : 42	58c : 83
4	CO ₂ Et	60d : 81	58d : 91

2.2 Versuchte Iod-Magnesium-Austauschreaktion an funktionalisierten Nitroaromaten

Die Anwesenheit von Nitrofunktionen gilt als problematisch, wenn es um die Verwendung sehr reaktiver Organometallreagenzien geht.⁶⁴ Besonders Alkylmagnesium- und Alkylolithiumreagenzien sind bei Anwesenheit von Nitrofunktionen für die Halogen-Metall-Austauschreaktionen offensichtlich völlig ungeeignet. Ihr Einsatz führt hier immer zu komplexen Produktgemischen und Polymerisationsreaktionen, wobei fast immer auch die Nitrofunktion angegriffen wird.⁶⁵ Bis heute sind nur einige wenige Beispiele bekannt, in denen Nitrofunktionen bei Halogen-Metall-Austauschreaktionen toleriert werden. Meist wurde hier als Reagenz Phenyllithium verwendet.⁶⁶ Da die Anwesenheit sehr empfindlicher funktioneller Gruppen den Einsatz dieses Reagenzes jedoch sehr fraglich erscheinen ließ, wurde erstmals Phenylmagnesiumchlorid verwendet. Die Verbindungen **58a-d** wurden daher bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ in THF mit PhMgCl umgesetzt und der Fortgang der Reaktion per GC überprüft (Schema 46). In keiner der durchgeführten Reaktionen konnte ein Iod-Magnesium-Austausch beobachtet werden. Vollständige Reaktionen wurden erst beim Einsatz von mehr als zwei Äquivalenten PhMgCl beobachtet. Jedoch handelte es sich dabei um eine Reduktion der Nitrogruppe und anschließende Cyclisierung zu den entsprechenden funktionalisierten Benzimidazolen **61a-d**, die in moderaten bis guten Ausbeuten isoliert werden konnten.



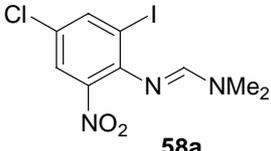
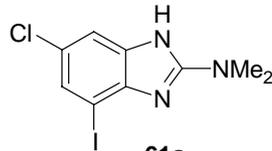
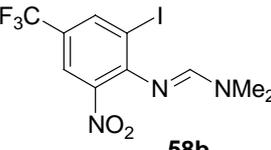
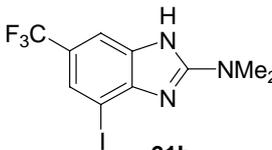
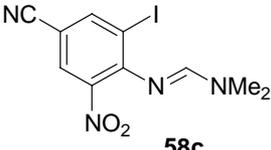
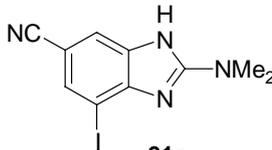
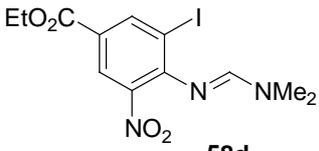
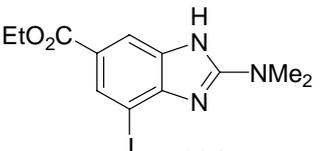
Schema 44. Versuchte Iod-Magnesium-Austauschreaktionen an nitrosubstituierten geschützten Anilinen - Darstellung funktionalisierter Benzimidazole.

⁶⁴ a) H. S. Karasch, O. Reinmund, *Grignard Reactions of Non-metallic Substances*, Prentice-Hall: New York, **1954**, p. 384; b) P. Buck, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 136; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 120.

⁶⁵ a) G. Bartoli, M. Bosco, G. Cantagalli, R. Dalpozzo, F. Ciminale, *Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1985**, 773; b) G. Bartoli, *Acc. Chem. Res.* **1984**, 17, 109.

⁶⁶ a) C. E. Tucker, T. N. Majid, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3983. b) J. F. Cameron, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4303.

Tabelle 7. Darstellung funktionalisierter Benzimidazole.

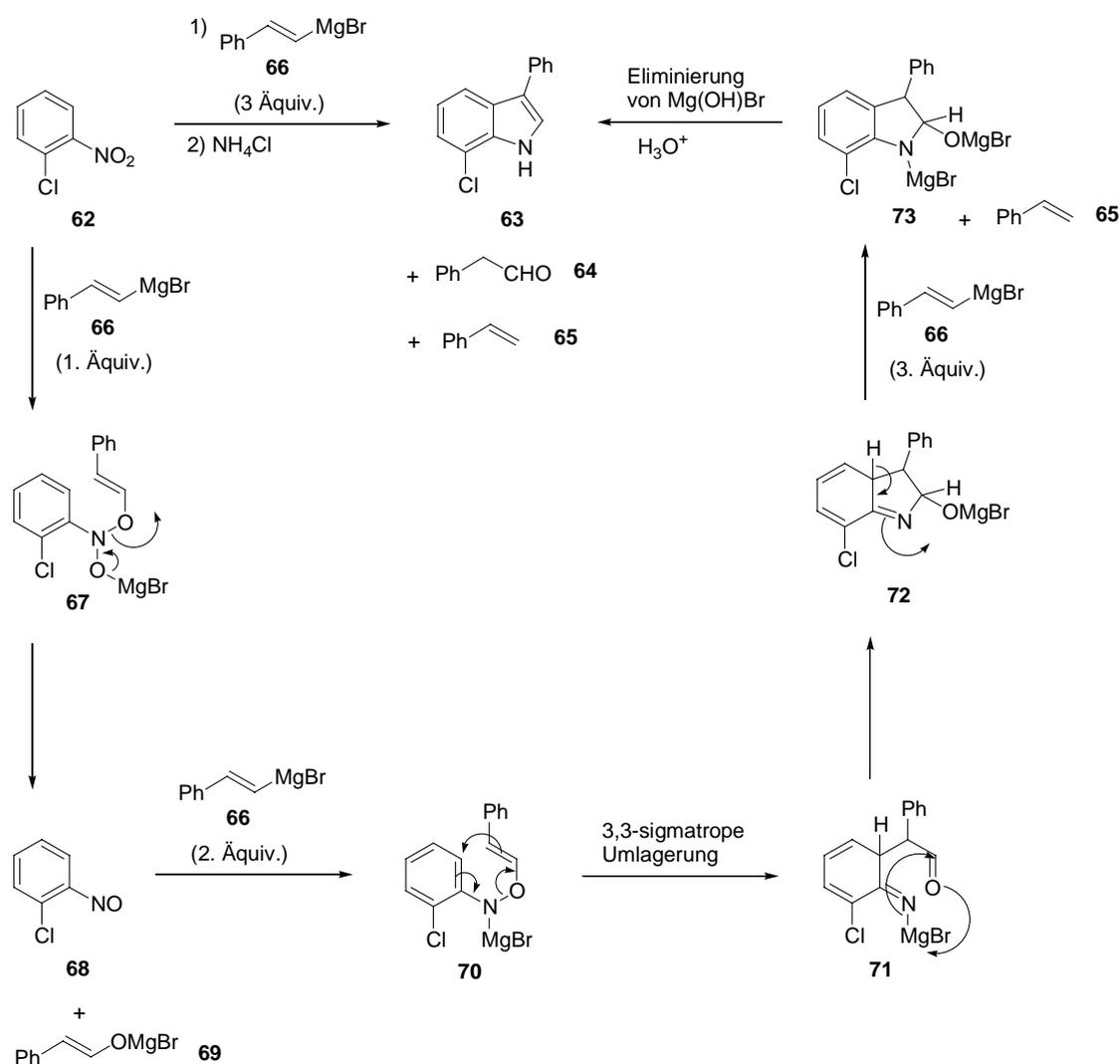
Eintrag	Geschütztes Anilin des Typs 58	Funktionalisiertes Benzimidazol des Typs 61	Ausbeute (%)
1	 58a	 61a	61
2	 58b	 61b	75
3	 58c	 61c	48
4	 58d	 61d	79

Das Auftreten dieser neuartigen intramolekularen reduktiven Cyclisierung überraschte zunächst, da sie in der Literatur in dieser Form bislang nicht bekannt war. Auffällig war jedoch, dass etwas mehr als zwei Äquivalente PhMgCl für eine vollständige Reaktion benötigt wurden und dass keine Zwischenprodukte im GC bzw. GC-MS nachgewiesen werden konnten. Das einzige Nebenprodukt, welches in signifikanten Mengen auftrat war Phenol. Dieses Nebenprodukt war ein sicheres Anzeichen dafür, dass die Organomagnesiumverbindung in dieser Reaktion lediglich als Reduktionsmittel gedient hatte.

2.3 Die Bartoli-Indol-Synthese

Wenn man in der Literatur nach Reaktionen sucht, in der aromatische Nitroverbindungen erfolgreich mit Organomagnesiumverbindungen umgesetzt wurden, so findet man die Bartoli-Indol-Synthese. In dieser Reaktion werden *ortho*-substituierte Nitroaromaten mit vinylichen Grignard-Reagenzien zu funktionalisierten Indol-Derivaten umgesetzt. Obwohl der

Mechanismus der Bartoli-Indol-Synthese noch nicht zweifelsfrei bewiesen wurde, so geben doch die organischen Nebenprodukte Hinweise auf einen möglichen Reaktionsmechanismus. Die Reaktion von 2-Chlornitrobenzol **62** mit 2-Phenylethenylmagnesiumbromid **66** (3 Äquiv.) soll hier als Beispiel dienen (Schema 47).⁶⁷ Das Produkt 7-Chlor-3-phenylindol **63** wurde dabei in moderaten 44 % Ausbeute erhalten. Als Nebenprodukte wurden je ein Äquivalent Phenylacetaldehyd **64** und Styrol **65** pro isoliertem Äquivalent Indol **63** erhalten. Betrachtet man die Nebenprodukte, so scheint der von *Bartoli et al.* formulierte Reaktionsmechanismus sehr plausibel zu sein. Im ersten Schritt wird die Nitroverbindung **62** zur Nitrosoverbindung **67** reduziert, wobei das erste Äquivalent der Organomagnesiumverbindung **66** verbraucht wird. Das dabei entstehende vinyliche Alkoholat **69** liefert nach wässriger Aufarbeitung den



Schema 45. Möglicher Reaktionsmechanismus der Bartoli-Indol-Synthese.

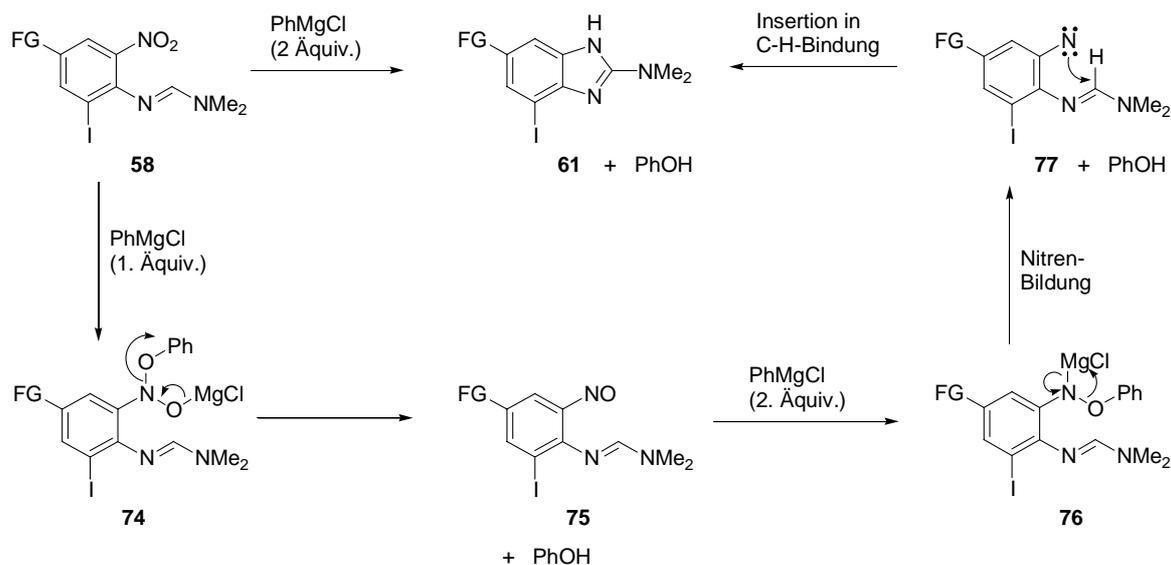
⁶⁷ a) G. Bartoli, G. Palmieri, M. Bosco, R. Dalpozzo, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2129; b) M. Bosco, R. Dalpozzo, G. Bartoli, G. Palmieri, M. Petrini, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1991**, 657.

Aldehyd **64**. Das zweite Äquivalent der Organometallverbindung **66** geht eine 1,2-Addition mit der Nitrosoverbindung **68** ein, wobei der organische Rest nukleophil am Sauerstoffatom der NO-Funktion angreift. Die gebildete Zwischenstufe **70** geht dann eine 3,3-sigmatrope Umlagerung ein, wobei im gleichen Molekül ein Imin und ein Aldehyd gebildet werden. Das Imin addiert im Folgeschritt an den Aldehyd, wobei Verbindung **72** entsteht. Das dritte Äquivalent des Magnesiumorganyls **66** dient nun als Base und liefert das Styrol **65** und die aromatische Zwischenstufe **73**, aus welcher nach saurer Hydrolyse Mg(OH)Br eliminiert und das Endprodukt **63** freigesetzt wird.

Allerdings ist diese Synthese sehr stark von sterischen Aspekten abhängig. So werden nur gute Ausbeuten erzielt, wenn ein sterisch anspruchsvoller Substituent in *ortho*-Position zur Nitrofunktion angeordnet ist. Ohne einen solchen Substituenten in dieser Position werden in dieser Indol-Synthese die gewünschten Produkte immer in sehr schlechten Ausbeuten (meist < 15 %) isoliert. Als Hauptprodukte treten dann immer die entsprechenden Aniline auf. Diese kommen offensichtlich durch eine 1,2-Addition der Vinylmagnesiumspezies an die Nitrosfunktion zustande, welche in umgekehrter Weise stattfindet, wie zuvor (Schema 45) beschrieben. Die daraus resultierenden Enamine liefern dann nach Hydrolyse die entsprechenden Aniline.

2.4 Darstellung funktionalisierter Benzimidazole

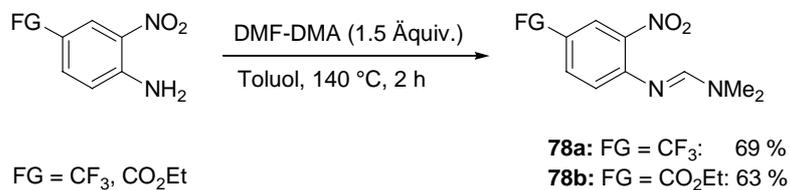
Wenn man nun nach einem Reaktionsmechanismus für unsere neue Darstellungsmethode funktionalisierter Benzimidazole sucht, so sollten einige Unterschiede zur Bartoli-Indol-Synthese auftreten. Als wahrscheinlichster Reaktionsmechanismus erscheint dabei der nachfolgend beschriebene (Schema 46). Im ersten Schritt wird die Nitroverbindung **58** zur Nitrosoverbindung **75** reduziert, wobei das erste Äquivalent PhMgCl verbraucht wird. Als nächstes erfolgt eine 1,2-Addition des zweiten Äquivalents PhMgCl an die Nitrosfunktion, wobei der organische Rest am Sauerstoff der NO-Funktion nukleophil angreift. Im Gegensatz zur Bartoli-Indol-Synthese findet hier nun keine sigmatrope Umlagerung statt, da sich kein vinyliischer, sondern ein aromatischer Rest am Sauerstoff befindet. Jedoch kann es im nächsten Schritt dann unter Eliminierung von MgClOPh zur Bildung des Nitrens **77** kommen. Die räumlich sehr nahe C-H-Bindung der Formamidinschutzgruppe kann nun an dieses oxidativ addieren und liefert dann das Benzimidazol **61** als Endprodukt (Schema 46).



Schema 46. M\u00f6glicher Reaktionsmechanismus der Benzimidazol-Synthese.

2.4.1 Darstellung *ortho*-unsubstituierter Edukte

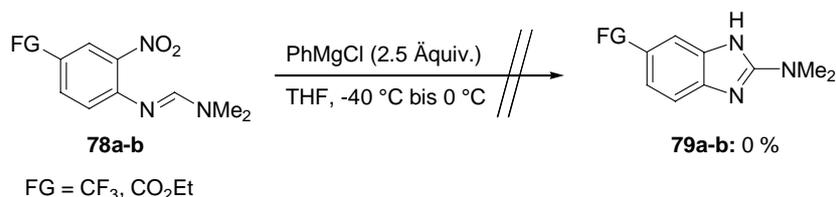
Um zu pr\u00fcfen, ob dem Halogensubstituenten \u00fcberhaupt irgend eine Bedeutung in dieser Reaktion zukommt, wurden zun\u00e4chst formamidingschutzte *ortho*-Nitroanilin-Derivate **78a-b** hergestellt, in denen der Iodsubstituent durch einen Wasserstoffsubstituenten ersetzt war (Schema 47). Die elektronenziehende funktionelle Gruppe in *meta*-Stellung zur Nitrofunktion wurde beibehalten.



Schema 47. Darstellung *ortho*-unsubstituierter Ausgangsverbindungen.

2.4.2 Versuchte Darstellung funktionalisierter Benzimidazole

Als nächstes wurden die Verbindungen **78a-b** bei -40 °C in THF mit PhMgCl (2.5 Äquiv.) umgesetzt. In diesen Fällen fand keine Bildung der funktionalisierten Benzimidazole **79a-b** statt (Schema 48).



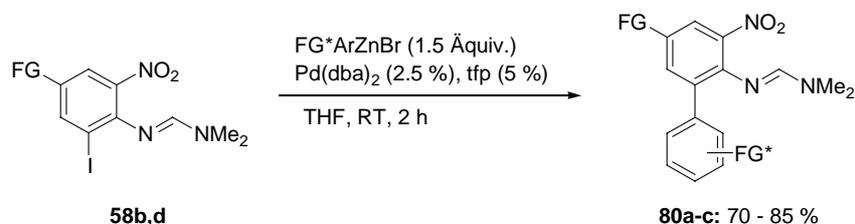
Schema 48. Versuchte Darstellung funktionalisierter Benzimidazole.

Aus den Produktgemischen konnten im GC-MS aber die entsprechenden Biarylamine detektiert werden, was in diesem Fall für eine 1,2-Addition des PhMgCl an die NO-Funktion spricht, die im Einklang zur normalen Polarität stattfindet.

2.4.3 Darstellung *ortho*-arylsubstituierter Edukte

Um nun zu untersuchen, ob hauptsächlich sterische oder elektronische Faktoren für den Ablauf dieser Reaktion verantwortlich sind, konnten nun prinzipiell zwei Vorgehensweisen zum Ziel bzw. zu Schlussfolgerungen führen. Zum einen konnten verschiedene funktionelle Gruppen bzw. Substituenten anstatt des Iodsubstituenten eingeführt werden, welche sich in ihrem Raumanpruch voneinander unterscheiden. Diese Vorgehensweise hätte jedoch den Nachteil gehabt, dass elektronische Einflüsse auf den Nitroaromaten, welche mit den Substituenten zwangsläufig einhergehen würden, nicht ausgeschaltet werden könnten. Es würden also beide Parameter gleichzeitig geändert. So wurde dann für weitere Untersuchungen eine zweite Möglichkeit gewählt. Anstatt des Iodsubstituenten wurden nun Substituenten eingeführt, die sich in ihrem sterischen Raumanpruch praktisch nicht voneinander unterscheiden, wohl aber in ihren elektronischen Eigenschaften bezüglich des Nitroaromaten. Als Substituenten wurden daher *meta*- bzw. *para*-substituierte funktionalisierte Arylsubstituenten an Stelle des Iodsubstituenten eingeführt.

Diese Wahl hatte nicht zuletzt auch praktische Gründe, denn die Umsetzung der iodierten Nitroverbindungen **58b,d** mit verschiedenen funktionalisierten Arylzinkverbindungen war unter Palladium-Katalyse hier sehr einfach durchführbar (Schema 49). Die für die Untersuchungen benötigten Ausgangsverbindungen **80a-c** konnten unter milden Reaktionsbedingungen in zumeist guten Ausbeuten hergestellt werden.



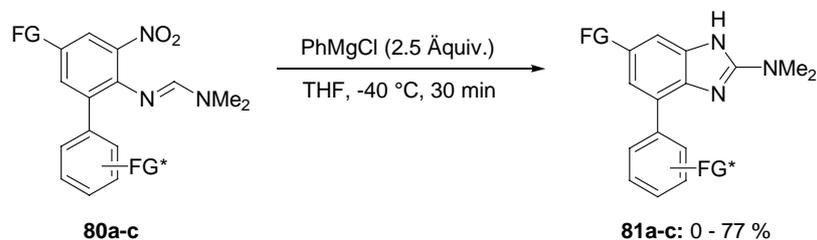
Schema 49. Darstellung der Ausgangsverbindungen durch Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen.

Tabelle 8. Darstellung der Ausgangsverbindungen.

Eintrag	Geschütztes Anilin des Typs 58	Funktionalisierte Arylzinkverbindung	Kreuzkupplungsprodukt des Typs 80	Ausbeute (%)
1	<p style="text-align: center;">58b</p>		<p style="text-align: center;">80a</p>	80
2	<p style="text-align: center;">58d</p>		<p style="text-align: center;">80b</p>	85
3	<p style="text-align: center;">58d</p>		<p style="text-align: center;">80c</p>	70

2.4.4 Darstellung arylsubstituierter Benzimidazole

Die Ausgangsverbindungen **80a-c** wurden nun mit PhMgCl (2.5 Äquiv.) in THF bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ umgesetzt (Schema 50). In allen untersuchten Fällen war die Reaktion nach 30 min beendet.



Schema 50. Darstellung arylsubstituierter Benzimidazole.

Die Ergebnisse dieser Umsetzungen sind in Tabelle 9 aufgeführt.

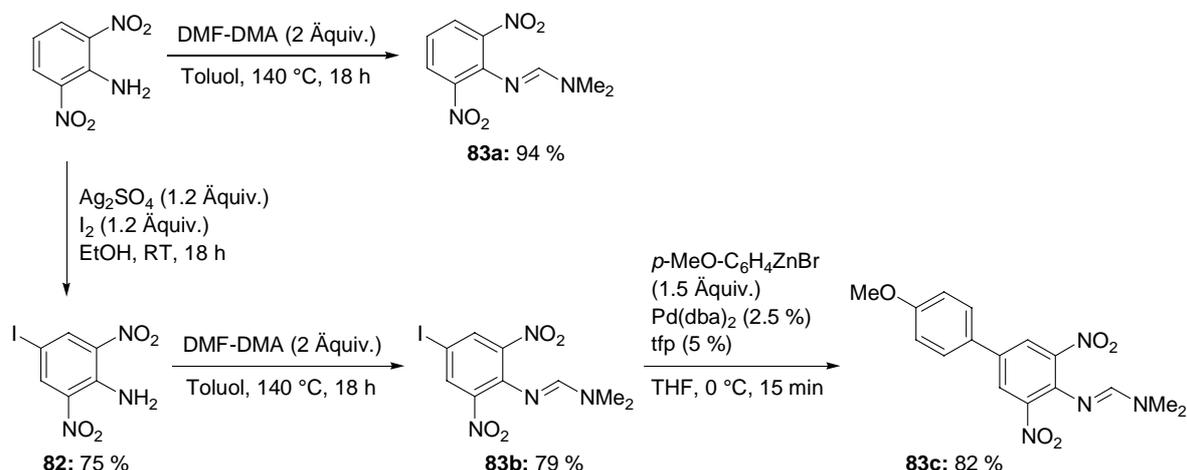
Tabelle 9. Darstellung arylsubstituierter Benzimidazole.

Eintrag	Kreuzkupplungsprodukt des Typs 80	Benzimidazol des Typs 81	Ausbeute (%)
1	<p style="text-align: center;">80a</p>	<p style="text-align: center;">81a</p>	77
2	<p style="text-align: center;">80b</p>	<p style="text-align: center;">81b</p>	56
3	<p style="text-align: center;">80c</p>	<p style="text-align: center;">81c</p>	0

Die letzte Umsetzung, die hier durchgeführt wurde, war auch gleichzeitig die einzige, die nicht das funktionalisierte Benzimidazol **81c** (FG =CO₂Et, FG* = H) als Produkt lieferte (Tabelle 9, Eintrag 3). In diesem Fall konnten aber Biarylamine im GC bzw. GC-MS detektiert werden. Dies spricht für eine 1,2-Addition des Magnesiumorganyls an die NO-Funktion im Einklang mit der normalen Polarität dieser funktionellen Gruppe. Waren zuvor jedoch elektronenziehende Substituenten als funktionelle Gruppe mit dem Arylzinkreagenz in die Ausgangsverbindung eingebracht worden (FG* = CN, CO₂Et), so konnten die funktionalisierten Benzimidazole **81a-b** in moderaten bis guten Ausbeuten isoliert werden (Tabelle 9, Einträge 1-2).

2.4.5 Darstellung *ortho*-nitrosubstituierter Edukte

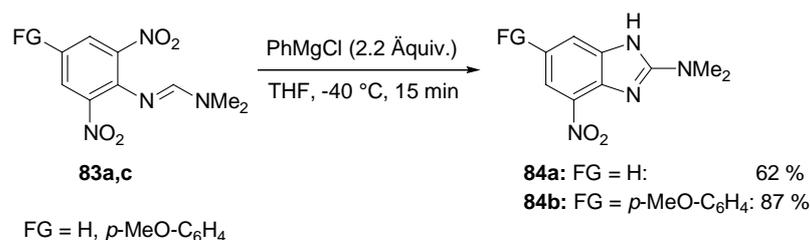
Als nächstes sollte nun untersucht werden, ob im Fall zweier chemisch äquivalenter Nitrosubstituenten eine saubere Reaktion zu den entsprechenden nitrosubstituierten Benzimidazolen stattfinden würde. Eine wichtige Frage war hier, inwiefern verstärkt nicht Neben- bzw. Folgereaktionen auftreten würden. Ausgehend von 2,6-Dinitroanilin wurden die geschützten Anilin-Derivate **83a-c** als Ausgangsmaterialien hergestellt (Schema 51).



Schema 51. Darstellung *ortho*-nitrofunktionalisierter Ausgangsverbindungen.

2.4.6 Darstellung funktionalisierter nitrosubstituierter Benzimidazole

Diese wurden nun mit PhMgCl in THF bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ umgesetzt (Schema 52). Alle durchgeführten Reaktionen waren nach 15 min vollständig. Im Fall von **83a** trat als Nebenprodukt bereits nitrososubstituiertes Benzimidazol auf, welches durch Reduktion der Nitrogruppe von **84a** entstanden war.

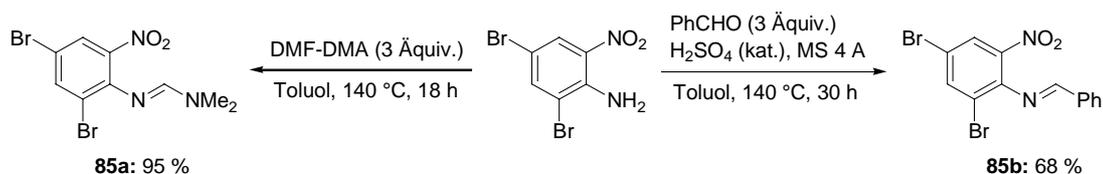


Schema 52. Darstellung funktionalisierter nitrosubstituierter Benzimidazole.

In der Umsetzung von Verbindung **83c** trat besonders die stark elektronenziehende Wirkung der zweiten Nitrofunktion in Erscheinung. Diese war in der Lage den Donoreffekt des *para*-Methoxyphenylsubstituenten vollständig auszugleichen. Andererseits unterdrückte eben dieser zuvor in das Molekül eingeführte elektronenschiebende Rest die Reduktion der zweiten Nitrofunktion als Folgereaktion vollständig. Das nitrosubstituierte Benzimidazol **84b** wurde daher in sehr viel besserer Ausbeute isoliert als Verbindung **84a**.

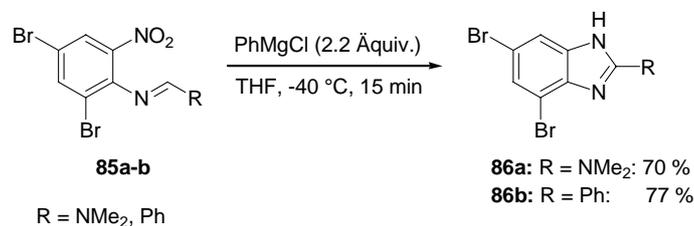
2.4.8 Darstellung funktionalisierter Benzimidazole unter Variation der Aminoschutzgruppe

Ein Aspekt der bislang nicht berücksichtigt wurde, ist die Abhängigkeit der Reaktion von der Aminoschutzgruppe. Hierzu wurden jedoch keine sehr eingehenden Untersuchungen durchgeführt. Ein wichtiger Punkt, der dazu führte, war im wesentlichen die Tatsache, dass in *ortho*-Nitroanilin-Derivate nur zwei verschiedene Schutzgruppen erfolgreich eingeführt werden konnten. So wurde 2,4-Dibrom-6-nitroanilin zum einen in bereits mehrfach erwähnter Weise formamidingeschützt (Schema 53). Die zweite Schutzungsreaktion, die hier gelang war die säurekatalysierte Umsetzung mit Benzaldehyd zum entsprechenden Benzimin **85b**.



Schema 53. Variation der Aminoschutzgruppe.

Diese Ausgangsverbindungen wurden nun mit PhMgCl bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ umgesetzt (Schema 54). Beide Reaktionen waren wie bereits die meisten zuvor auch nach 15 min beendet. Die funktionalisierten Benzimidazole **86a-b** konnten dabei in vergleichbar guten Ausbeuten erhalten werden.



Schema 54. Darstellung funktionalisierter Benzimidazole unter Variation der Aminoschutzgruppe.

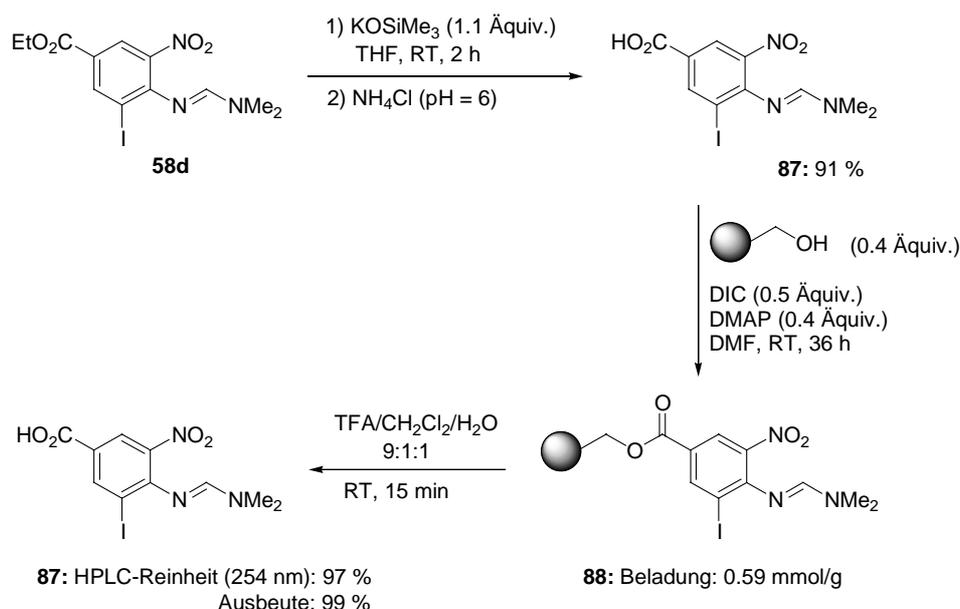
2.5 Reaktionen an der Festphase

Im folgenden sollte untersucht werden, inwiefern diese neue Darstellung funktionalisierter Benzimidazole auf die Festphase übertragbar ist. Dazu musste zunächst ein geeignete Ausgangsverbindung an ein Polymer angebunden werden.

2.5.1 Darstellung der polymergebundenen Ausgangsverbindung

Eine geeignete Verbindung schien uns in diesem Zusammenhang die polymergebundene Verbindung **88** zu sein. Durch Umsetzung des Esters **58d** mit Kalium-trimethylsilanoat (1.1 Äquiv.) in THF bei Raumtemperatur wurde zunächst das Carboxylat gebildet, welches bei einem pH-Wert von etwa $\text{pH} = 6$ in sehr guter Ausbeute in die Carbonsäure **87** überführt werden konnte (Schema 55). Die Anbindung an Wang-Harz gelang unter den in Kapitel 1.2.5

ausgearbeiteten Kupplungsbedingungen. Auch hier genügten 2.5 Äquivalente der Carbonsäure **87** völlig, um das Polymer nahezu quantitativ zu beladen. Die Harzbeladung wurde sowohl durch Auswaage als auch durch Testabspaltung des Substrates von einer definierten Menge des Polymers **88** bestimmt. Die HPLC-Reinheit der vom Polymer abgespaltenen Carbonsäure **87** betrug 97 %. Auch hier war die Formamidinschutzgruppe unter den Abspaltbedingungen völlig stabil.

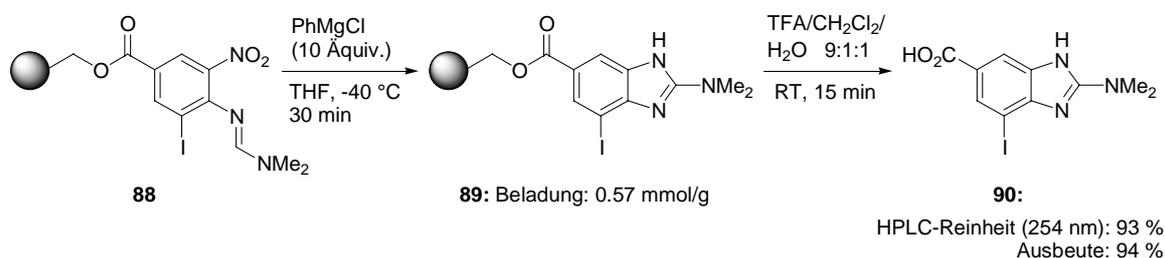


Schema 55. Darstellung des polymergebundenen Ausgangsverbindungs.

2.5.2 Darstellung polymergebundener funktionalisierter Benzimidazole

Bevor die Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen zur Darstellung festphasengebundener *ortho*-arylsubstituierter Verbindungen **91** in Angriff genommen wurden, musste zunächst sichergestellt werden, dass diese reduktiven Cyclisierungsreaktionen auch bei Verwendung größerer Reagenzienüberschüsse wie sie in der organischen Festphasensynthese üblich sind, noch sauber ablaufen. Dazu wurde das Ausgangspolymer **88** in THF gequell und bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit PhMgCl (10 Äquiv.) umgesetzt (Schema 56). Nach 30 min wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol beendet. Nach Abwaschen der Reagenzienüberschüsse vom Polymer **89** und Abspaltung mit Trifluoressigsäure wurde das funktionalisierte Benzimidazol-Derivat **90** in sehr guter Ausbeute und HPLC-Reinheit

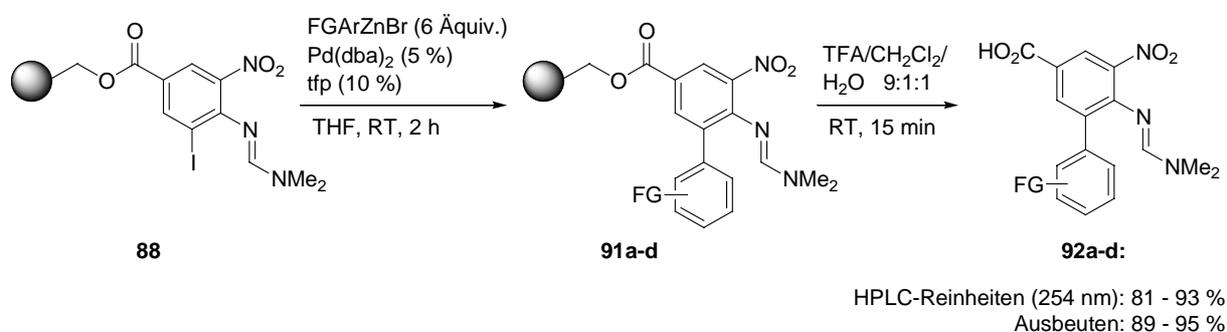
erhalten. Somit konnten hier nun weitere Untersuchungen an polymergebundenen Substraten folgen.



Schema 56. Darstellung polymergebundener funktionalisierter Benzimidazole.

2.5.3 Darstellung polymergebundener funktionalisierter Ausgangsverbindungen durch Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen

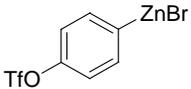
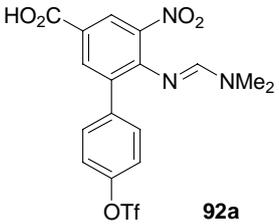
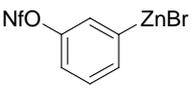
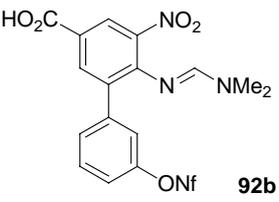
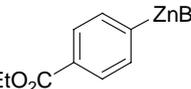
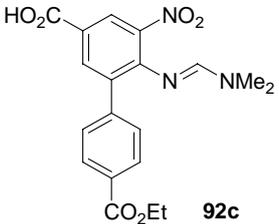
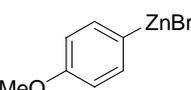
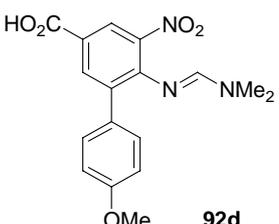
Um die reduktive Cyclisierungsreaktion zu funktionalisierten Benzimidazolen an der Festphase zu untersuchen, wurde zun\u00e4chst das Eduktharz **88** mit verschiedenen funktionalisierten Arylzinkverbindungen umgesetzt. Als funktionelle Gruppen wurden sowohl elektronenziehende (FG = OTf, ONf, CO₂Et) als auch elektronenschiebende Funktionalit\u00e4ten (FG = OMe) verwendet. Wie bei den Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen in L\u00f6sung gen\u00fcgten auch f\u00fcr die Festphasensynthese die gleichen Katalysatormengen (Pd(dba)₂ 5 %, tfp 10 %). Die Arylzinkreagenzien dagegen wurden in gr\u00f6\u00dfere\u00fcmberschuss (6 \u00c4quiv.) eingesetzt, um eine vollst\u00e4ndige Umsetzung zu den polymergebundenen Kupplungsprodukten **91a-d** zu gew\u00e4hrleisten (Schema 57).



Schema 57. Darstellung polymergebundener *ortho*-arylsubstituierter Edukte.

Die freien Kreuzkupplungsprodukte **92a-d** konnten nach Testabspaltung vom Polymer in guten HPLC-Reinheiten und guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten werden. Die Ergebnisse dieser Umsetzungen sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

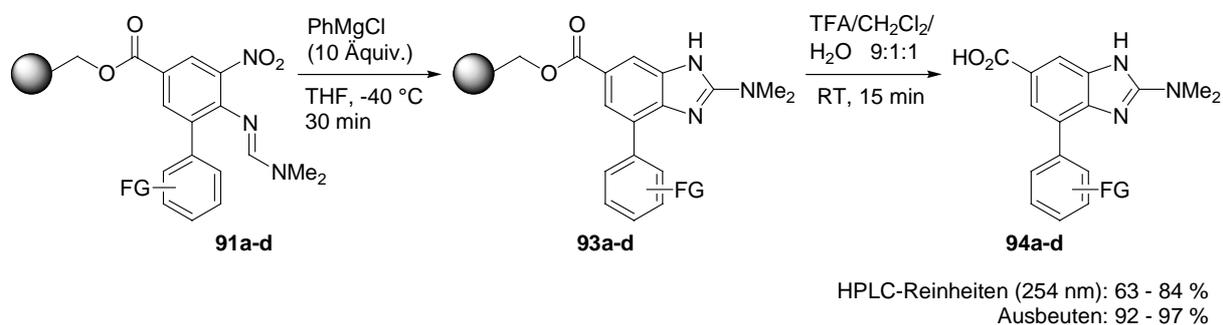
Tabelle 10. Funktionalisierte Kreuzkupplungsprodukte.

Eintrag	Funktionalisierte Arylzinkverbindung	Kreuzkupplungsprodukt des Typs 92	HPLC-Reinheit (254 nm) (%)	Ausbeute (%)
1		 92a	81	91
2		 92b	87	89
3		 92c	86	95
4		 92d	93	93

2.5.4 Darstellung polymergebundener arylsubstituierter Benzimidazole

Ausgehend von den polymergebundenen funktionalisierten Biarylverbindungen **91a-d** wurde nun die Darstellung polymergebundener funktionalisierter Benzimidazole **93a-d** durch Umsetzung mit PhMgCl (10 Äquiv.) bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ in THF untersucht (Schema 58). Die

Umsetzungen an der Festphase wurden nach Testabspaltungen mit Trifluoressigsäure per analytischer HPLC überprüft.

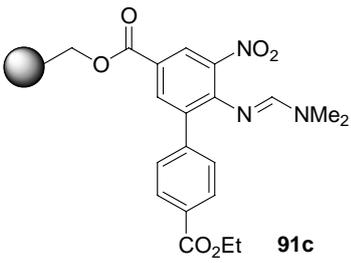
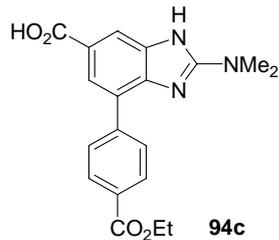
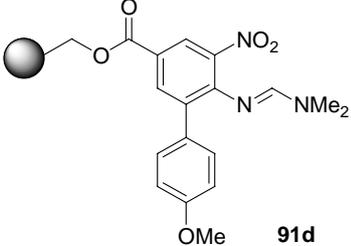
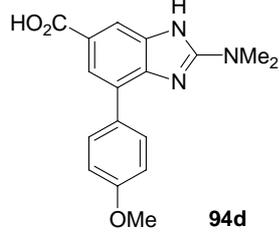


Schema 58. Polymergebundene arylsubstituierte Benzimidazole.

Bei diesen Umsetzungen ist ein relativ eindeutiger Trend erkennbar. Wurden im Kreuzkupplungsschritt elektronenziehende Funktionalitäten mit dem Arylsubstituenten eingeführt, so verliefen die reduktiven Cyclisierungsreaktionen zu den gewünschten funktionalisierten Benzimidazolen **94a-c** sehr sauber (Tabelle 11, Einträge 1-3). Der durchschnittliche Verlust an Produktreinheit gegenüber dem Kreuzkupplungsschritt betrug hier nur etwa 5 %. Bei Einführung von elektronenschiebenden Funktionalitäten (Tabelle 11, Eintrag 4) betrug der Verlust an Produktreinheit 30 %.

Tabelle 11. Darstellung arylsubstituierter Benzimidazole.

Eintrag	Funktionalisiertes Polymer des Typs 91	Benzimidazol des Typs 94	HPLC-Reinheit (254 nm) (%)	Ausbeute (%)
1	 91a	 94a	84	93
2	 91b	 94b	79	92

3	 <p style="text-align: right;">91c</p>	 <p style="text-align: right;">94c</p>	80	95
4	 <p style="text-align: right;">91d</p>	 <p style="text-align: right;">94d</p>	63	97

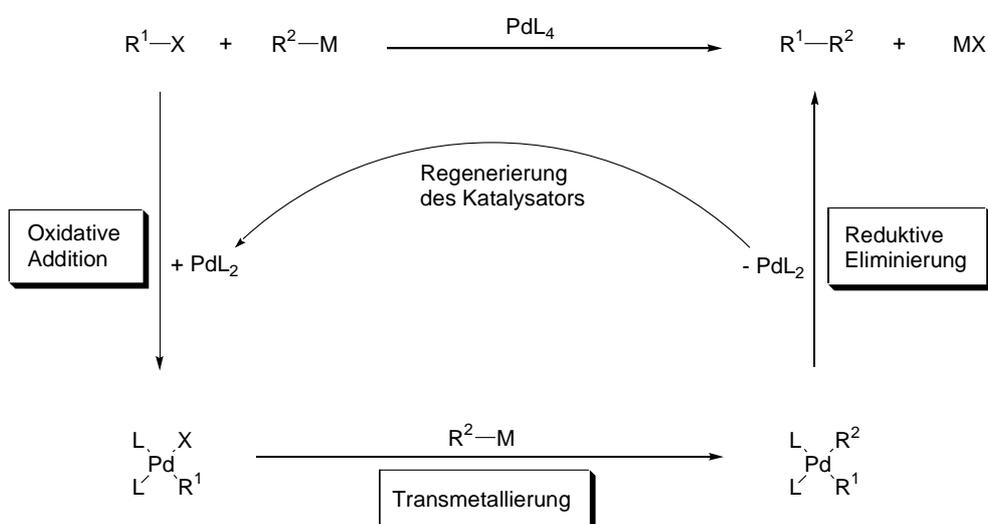
Die Ergebnisse der Umsetzungen in Lösung als auch an der Festphase ergeben ein ähnliches Bild. Sie lassen den in Kapitel 2.4 formulierten Reaktionsmechanismus plausibel erscheinen. Beweise in Form isolierter Zwischenprodukte konnten hierfür aber bislang nicht erbracht werden. Allen bisherigen Untersuchungen zur Folge sind sterische Faktoren in weitaus stärkerem Maße für den Verlauf der Reaktion verantwortlich als elektronische Faktoren. Jedoch begünstigen elektronenziehende Gruppen den Ablauf der Reaktion zusätzlich. Bei Abwesenheit elektronenziehender Funktionalitäten am Aromaten in *ortho*-Stellung zur Formamidinschutzgruppe wurden im GC-MS bzw. LC-MS immer größere Mengen der entsprechenden Biarylamine oder andere Nebenprodukte beobachtet.

Vergleicht man den von Bartoli et al. vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus ihrer Indol-Synthese mit dem unserer Benzimidazol-Synthese, so fällt besonders die 1,2-Addition des Magnesiumorganyls an die Nitrosoverbindung auf. In beiden Fällen scheinen sterische Faktoren dafür zu sorgen, dass die 1,2-Addition an die Nitrosfunktion entgegen der normalen Polariät der NO-Funktion stattfindet. Die Folgereaktionen (3,3-sigmatrope Umlagerung bzw. Nitrenbildung und folgende C-H-Aktivierung) laufen offenbar in beiden Fällen sehr schnell ab und werden durch Substituenten mit großer sterischer Hinderung in *ortho*-Stellung zur Nitrofunktion bzw. Formamidinschutzgruppe entscheidend begünstigt. Im Fall der Benzimidazol-Synthese wird das planare N=C-N-Fragment der Schutzgruppe wahrscheinlich sehr stark aus der Aromatenebene ausgelenkt, was zur Folge hätte, dass die Orientierung der C-H-Bindung für die oxidative Addition an das Nitren nahezu optimal wäre.

3 Funktionalisierte Magnesiumorganyle für Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen

3.1 Einleitung

Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungen sind wichtige Reaktionen zur Knüpfung von C-C-Bindungen und werden häufig in der Naturstoffsynthese eingesetzt.⁶⁸ Als ein Vertreter der Übergangsmetalle soll im folgenden das Palladium dienen.



Schema 59. Mechanismus Übergangsmetall-katalysierter Kreuzkupplungsreaktionen.⁶⁹

Mechanistisch lassen sich Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen in drei wesentliche Schritte unterteilen (Schema 59). Sie beginnen mit einer oxidativen Addition einer ungesättigten Halogen- oder Pseudohalogenverbindung R^1-X an einen Übergangsmetall-Komplex wie z. B. den 14-Elektronen-Komplex PdL_2 . Im folgenden Schritt kommt es zu einer Transmetallierung durch ein nukleophiles metallorganisches Reagenz R^2-M gefolgt von einer reductiven Eliminierung unter Bildung des Kreuzkupplungsproduktes R^1-R^2 und Regenerierung des Katalysators.

⁶⁸ a) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley: New York, **1995**; b) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH: Weinheim, **1996**.

⁶⁹ a) E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340; b) M. Kumada, *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52*, 669.

Vergleicht man die gängigsten Kupplungsmethoden miteinander, so unterschieden sie sich hauptsächlich in der Wahl des Nukleophils. So sind Arylboronester, Arylzinn- und Arylzinkverbindungen viel weniger reaktiv als Lithium- und Magnesiumorganyle. Wie bereits erwähnt, sind letztere daher meist wenig geeignet, weil sie unter den Kupplungsbedingungen meist funktionelle Gruppen nicht tolerieren. Dieses Problem lässt sich zwar durch eine Transmetallierung zu einem weniger reaktivem Organometallreagenz lösen, jedoch ist dies aus atomökonomischen Gründen wenig wünschenswert, da hierzu stöchiometrische Mengen des entsprechenden Metallsalzes zum Einsatz gelangen müssen.

Wie bereits gezeigt, ist der Halogen-Magnesium-Austausch eine effiziente Methode zur Darstellung funktionalisierter Grignard-Reagenzien. Direkte Kreuzkupplungsreaktionen mit diesen Reagenzien wären von großem Interesse, weil auf den Transmetallierungsschritt verzichtet werden könnte (Schema 60).

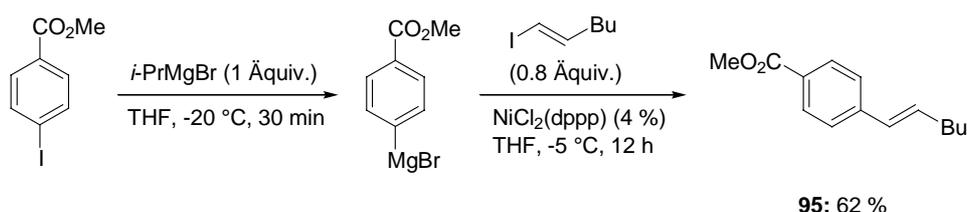


Schema 60. Mögliche Kreuzkupplungsreaktionen funktionalisierter Grignard-Verbindungen.

3.2 Aryl-Alkenyl-Kreuzkupplungsreaktionen

Grignard-Reagenzien sind sehr reaktive Zwischenstufen und führen in Kreuzkupplungsreaktionen sehr oft zur Bildung von Homokupplungsprodukten. Viele Forschungsanstrengungen wurden unternommen, um für $\text{Csp}^2\text{-Csp}^2$ -Bindungsknüpfungen geeignete Reaktionsbedingungen und Katalysatorsysteme zu finden. Dies gilt sowohl für Aryl-Aryl- als auch für Aryl-Alkenyl-Kupplungsreaktionen. Im Gegensatz zur Kupplung von weniger reaktiven Organometallspezies, wo meist Pd-Katalysatoren zum Einsatz kommen, so sind für die Kupplungsreaktionen von Organomagnesiumreagenzien meist Ni-Katalysatoren besser geeignet. Viele solcher Reaktionen mit unterschiedlichen Metall-Liganden-Systemen

sind auch bereits literaturbekannt.⁷⁰ Ein Problem, was jedoch bei vielen dieser Reaktionen auftaucht ist, dass die Verwendung funktionalisierter Grignard-Reagenzien durch die Reaktionsbedingungen sehr stark eingeschränkt ist. Meist finden diese Kupplungsreaktionen erst ab Raumtemperatur statt. Daher sind auch in unserer Arbeitsgruppe bereits Versuche unternommen worden, mildere Kupplungsbedingungen für funktionalisierte Grignard-Reagenzien zu finden. Für Aryl-Alkenyl-Kupplungsreaktionen führten hier bislang nur Katalysatorsysteme auf Ni-Basis zu den gewünschten Kreuzkupplungsprodukten.



Schema 61. Funktionalisierte Grignard-Reagenzien in Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen.

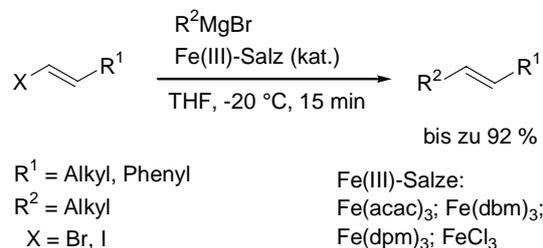
Der Erfolg dieser Kreuzkupplungsreaktionen war jedoch sehr stark vom eingesetzten Metall-Liganden-System abhängig und so war bislang unter mehreren getesteten Systemen nur das oben aufgeführte geeignet, um die Kupplungsreaktion überhaupt zu bewerkstelligen. Daher sollte nach anderen generelleren Möglichkeiten gesucht werden, Kreuzkupplungsreaktionen funktionalisierter aromatischer Organomagnesiumverbindungen mit Alkenylhalogeniden durchzuführen.

Vor einiger Zeit publizierten Cahiez et al. den Einsatz von Fe(III)-Salzen für die Kupplung von Alkenylhalogeniden mit Alkylmagnesiumreagenzien.⁷¹ Mehrere gewichtige Gründe veranlassten uns dazu, diese Reaktion auch auf funktionalisierte Grignard-Reagenzien zu übertragen. Die Bildung der entsprechenden Kupplungsprodukte erfolgte unter extrem milden Reaktionsbedingungen meist schon nach nur 15 min Reaktionszeit in sehr hohen Ausbeuten. Auch schien die Reaktion sehr generell zu sein und nur wenig vom eingesetzten Fe(III)-Salz

⁷⁰ a) J. Leder, H. Fujioka, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1463; b) K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374; c) S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9889; d) W. A. Herrmann, C. Köcher, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2256; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2162; e) V. P. Böhm, T. Weskamp, C. W. K. Gstöttmayr, W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1672; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 1602; f) K. C. Eapen, S. S. Dua, C. Tamborski, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 478; g) T. Hayashi, K. Hayashizaki, T. Kiyoi, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8153.

⁷¹ a) G. Cahiez, S. Marquais, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 669; b) G. Cahiez, S. Marquais, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1773; c) G. Cahiez, H. Avedissian, *Synthesis* **1998**, 1199.

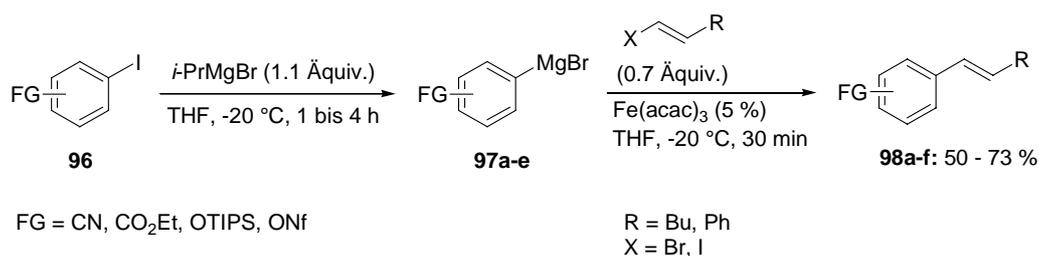
abzuhängen. So führte eine ganze Reihe verschiedener Fe(III)-Salze zu den gewünschten Kreuzkupplungsprodukten (Schema 62). Im Gegensatz zu Ni-katalysierten Aryl-Alkenyl-Kupplungsreaktionen mussten hier keine Liganden zugesetzt werden.



Schema 62. Unfunktionalisierte Grignard-Reagenzien in Eisen-katalysierten Alkenyl-Kreuzkupplungsreaktionen.

3.2.1 Funktionalisierte Grignard-Reagenzien in Eisen-katalysierten Aryl-Alkenyl-Kreuzkupplungsreaktionen

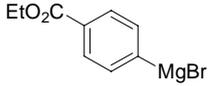
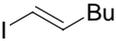
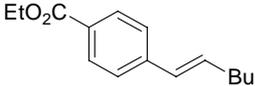
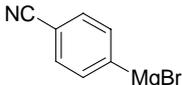
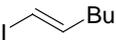
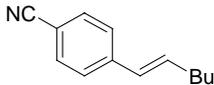
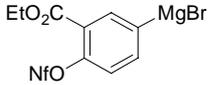
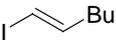
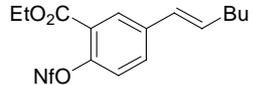
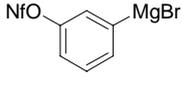
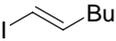
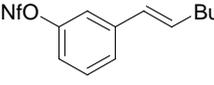
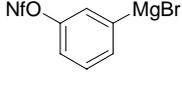
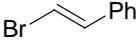
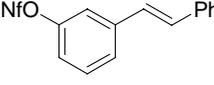
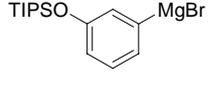
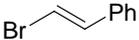
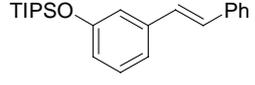
So wurden nun mehrere funktionalisierte Grignard-Reagenzien durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion in THF erzeugt und unter Fe(III)-Katalyse mit verschiedenen Alkenylhalogeniden bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ umgesetzt (Schema 63). Als Fe(III)-Salz wurde hierbei das in THF gut lösliche Eisen(III)acetylacetonat (5 %) verwendet.



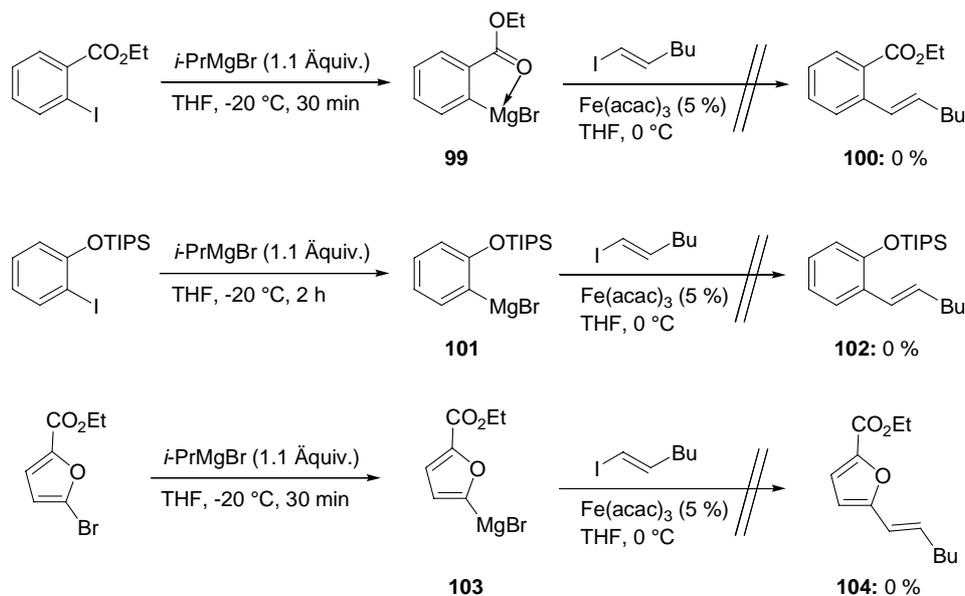
Schema 63. Funktionalisierte Grignard-Reagenzien für Fe-katalysierte Aryl-Alkenyl-Kreuzkupplungsreaktionen.

Die meisten dieser Kupplungsreaktionen waren nach weniger als 30 min vollständig. Sowohl der Einsatz elektronenschiebender als auch elektronenziehender funktioneller Gruppen am Aromaten führte zu den gewünschten Kreuzkupplungsprodukten. Diese konnten dabei in moderaten bis guten Ausbeuten isoliert werden (Tabelle 12).

Tabelle 12. Funktionalisierte Aryl-Alkenyl-Kupplungsprodukte.

Eintrag	Magnesiumorganyl des Typs 97	Elektrophil	Kreuzkupplungsprodukt des Typs 98	Ausbeute (%)
1	 97a		 98a	60
2	 97b		 98b	60
3	 97c		 98c	73
4	 97d		 98d	50
5	 97d		 98e	62
6	 97e		 98f	62

Als Nebenprodukte traten hier trotz der sehr milden Reaktionsbedingungen bevorzugt die entsprechenden funktionalisierten homgekuppelten Biaryle auf. Dieser Effekt konnte auch bei tieferen Reaktionstemperaturen nicht unterdrückt werden. Interessanterweise sind diese Fe(III)-katalysierten Reaktionen jedoch selektiv nur zur Kupplung von Alkenylhalogeniden geeignet. Mehrere Versuche Iodaromaten mit funktionalisierten Grignard-Reagenzien umzusetzen scheiterten. Auch hier konnten im GC-MS nur die aus den Organomagnesiumverbindungen hervorgegangenen Homokupplungsprodukte beobachtet werden, während der eingesetzte Iodaromat keinerlei Reaktion einging.



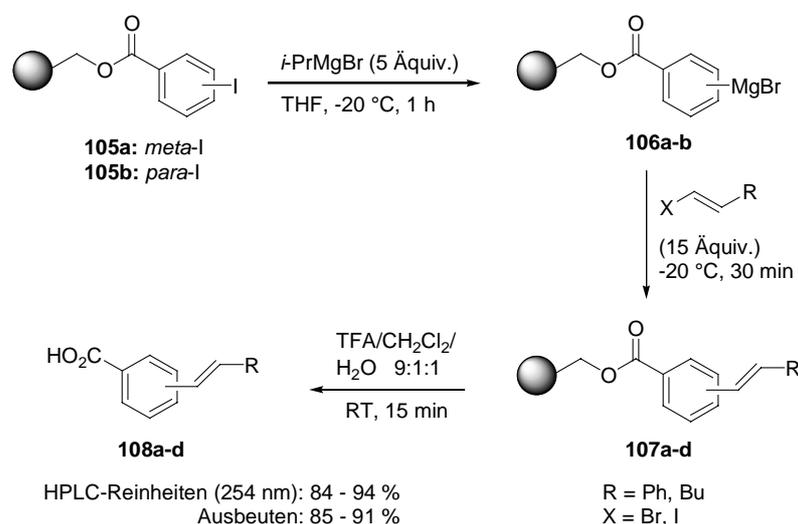
Schema 64. Versuchte Eisen-katalysierte Aryl-Alkenyl-Kreuzkupplungsreaktionen.

Während *meta*- und *para*-substituierte aromatische Organomagnesiumverbindungen meist in moderaten bis guten Ausbeuten zu den gewünschten Kupplungsprodukten führten, so konnten entsprechende *ortho*-substituierte Organomagnesiumverbindungen nicht durch Eisen-Katalyse mit Alkenylhalogeniden gekuppelt werden (Schema 64). Im Falle der estersubstituierten Verbindung **99** ist die plausibelste Erklärung die Bildung eines fünfgliedrigen Chelatringes, welcher die Organomagnesiumverbindung zu gut stabilisiert. Auch für das silylgeschützte magnesiierte Phenolderivat **101** ist diese Möglichkeit der Stabilisierung nicht völlig auszuschließen, andererseits kann hier auch die zu große sterische Abschirmung für die zu geringe Reaktivität verantwortlich sein. Ebenso scheiterte der Versuch das heterocyclische Grignard-Reagenz **103** unter Eisen-Katalyse in das Kupplungsprodukt **104** zu überführen.

3.2.2 Reaktionen an der Festphase

Diese Eisen-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen wurden auch an der Festphase durchgeführt. Dabei gab es prinzipiell zwei mögliche Vorgehensweisen. Zum einen war es denkbar die Alkenylhalogenverbindung an die Festphase zu binden und unter Eisen-Katalyse mit entsprechenden funktionalisierten aromatischen Grignard-Reagenzien umzusetzen. Die andere Möglichkeit war, die entsprechenden funktionalisierten Magnesiumorganyle wie bereits im Einleitungskapitel erwähnt, durch einen Iod-Magnesium-Austausch an der

Festphase zu erzeugen und dann mit Alkenylhalogeniden zu den gewünschten Kupplungsprodukten umzusetzen. Letztere Möglichkeit wurde gewählt, um diese Reaktion in der organischen Festphasensynthese zu testen. Eine interessante Fragestellung war, inwiefern hier die einzelnen festphasengebundenen reaktiven Organometallspezies aufgrund des sogenannten Pseudoverdünnungseffektes⁷² als unabhängig voneinander angesehen werden konnten. Wenn dies der Fall ist, so sollte die Bildung des aromatischen Homokupplungsproduktes als Nebenprodukt hier praktisch nicht stattfinden. Zwei literaturbekannte polymergebundene Iodbenzoesäureester **105a-b**^{22,34} wurden mit *i*-PrMgBr (5 Äquiv.) bei –20 °C zunächst in die entsprechenden polymergebundenen Magnesiumorganyle **106a-b** überführt (Schema 65). Diese wurden dann unter Eisen-Katalyse mit (*E*)-1-Iod-1-hexen bzw. (*E*)-1-Brom-2-phenylethylen umgesetzt.

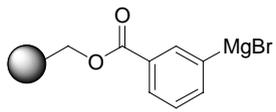
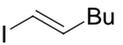
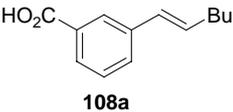
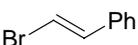
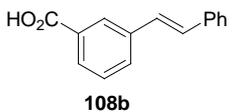
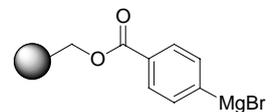
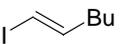
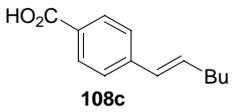
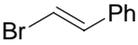
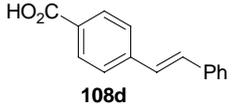


Schema 65. Polymergebundene funktionalisierte Grignard-Verbindungen für Eisen-katalysierte Aryl-Alkenyl-Kreuzkupplungsreaktionen.

Der Fortgang der Reaktionen wurde durch Testabspaltungen mit Trifluoressigsäure und Detektion der Abspaltprodukte per analytischer HPLC verfolgt. Die gewünschten polymergebundenen Aryl-Alkenyl-Kreuzkupplungsprodukte bildeten sich hier innerhalb von 30 min bei –20 °C. Nach Waschen und Trocknen der Polymere konnten die entsprechenden Abspaltprodukte **108a-d** durch Behandlung mit Trifluoressigsäure in sehr guten Ausbeuten und HPLC-Reinheiten isoliert werden (Tabelle 13).

⁷² P. Jayalekshmy, S. Mazur, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6710.

Tabelle 13. Aryl-Alkenyl-Kupplungsprodukte aus der Festphasensynthese.

Eintrag	Polymergebundenes Magnesiumorganyl des Typs 106	Elektrophil	Kreuzkupplungsprodukt des Typs 108	HPLC-Reinheit (254 nm) (%)	Ausbeute (%)
1	 106a		 108a	90	89
2	106a		 108b	84	85
3	 106b		 108c	94	87
4	106b		 108d	86	91

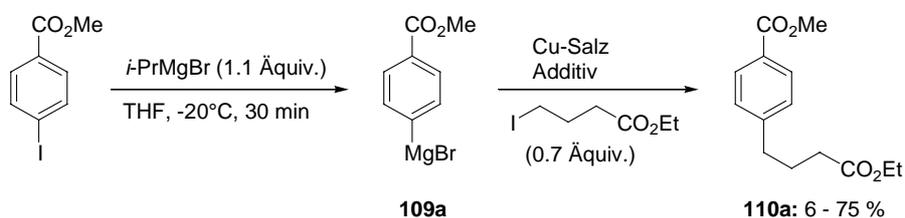
3.3 Aryl-Alkyl-Kreuzkupplungsreaktionen

Einige Kreuzkupplungsreaktionen aromatischer Grignard-Reagenzien mit Halogenalkanen sind bereits in der Literatur beschrieben und sehr oft kommen dabei Kupfer-Salze als Katalysatoren zum Einsatz.⁷³ In den meisten Fällen ist jedoch nur der Einsatz unfunctionalisierter Grignard-Reagenzien beschrieben, da unter den meisten dort angegebenen Reaktionsbedingungen (> 0 °C) empfindliche funktionelle Gruppen wie Cyano- oder Esterfunktionen nicht toleriert werden.

⁷³ a) B. H. Lipshutz, S. Sengupta, *Org. React.* **1992**, *41*, 135; b) J. Novak, C.A. Salemin, *Synthesis* **1983**, 597; c) K. Onuma, H. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 2582; d) J. F. Normant, J. Villieras, F. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 3263; e) L. Friedman, A. Shani, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7101; f) G. Fouquet, M. Schlosser, *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 50; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 82; g) F. Derguini-Boumechal, G. Linstrumelle, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3225; h) M. Tamura, J. K. Kochi, *J. Organomet. Chem.* **1972**, *42*, 205; i) M. Tamura, J. K. Kochi, *Synthesis* **1971**, 303.

3.3.1 Funktionalisierte Grignard-Reagenzien in Kupfer-katalysierten Aryl-Alkyl-Kreuzkupplungsreaktionen

Während der Forschungsarbeiten über funktionalisierte aromatische Grignard-Reagenzien zeigte sich, dass $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ nicht nur als Transmetallierungsreagenz für allylische Substitutionsreaktionen und 1,4-Additionen dienen kann, sondern auch als Katalysator für Aryl-Alkyl-Kreuzkupplungsreaktionen funktionalisierter Kupplungspartner. Die erste Reaktion anhand derer eine Optimierung erfolgte war die Reaktion der Organomagnesiumverbindung **109a** mit Ethyl-4-iodbutanoat (Schema 66).



Schema 66. Reaktion zur Bedingungsoptimierung.

Die verschiedenen Versuchsbedingungen sind in Tabelle 14 aufgeführt. Die besten Ausbeuten wurden bei Verwendung stöchiometrischer Mengen $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ erzielt. Hier konnte das Auftreten des aromatischen Homokupplungsproduktes durch Trimethylphosphit⁷⁴ (1.9 Äquiv.) als Additiv sehr stark unterdrückt werden (Eintrag 2). Der Zusatz von Dialkylschwefelverbindungen hatte hingegen keinen positiven Einfluss auf die Kupplungsreaktion (Eintrag 3). Dies gilt ebenso für die Verwendung polarer Kosolvenzien wie NMP oder DMPU (Einträge 4-5). Bei Verwendung des literaturbekannten *Kochi*-Salzes Li_2CuCl_4 fand hingegen keine Reaktion statt (Eintrag 6). Auch die Verwendung substöchiometrischer Mengen des Cu(I)-Salzes war in dieser Kupplungsreaktion möglich. Hier wurde neben dem bereits erwähnten $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ auch $\text{Cu}(\text{OAc})$ und $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ verwendet. Letzteres wurde bereits von Masada et al. für Kreuzkupplungsreaktionen von unfunctionalisierten Arylmagnesiumverbindungen mit unfunctionalisierten Iodalkanen verwendet.⁷⁵ Bei Verwendung von nur 20 mol-% $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ als Katalysator verlief die Reaktion sehr viel langsamer, da sie bei niedrigen Temperaturen durchgeführt werden musste.

⁷⁴ J. F. Normant, G. Cahiez, C. Chuit, *J. Organomet. Chem.* **1974**, 77, 269.

⁷⁵ H. Masada, Y. Yasunishi, N. Kikuchi, *Nippon Kagaku Kaishi* **1995**, 10, 844.

Jedoch wurden unter diesen Bedingungen nur sehr kleine Mengen des biarylischen Homokupplungsproduktes gefunden, so dass auf Trimethylphosphit als Additiv verzichtet werden konnte. Die Reaktion von Verbindung **109a** mit 4-Iodbutansäureethylester war bei -5 °C nach 24 h vollständig und lieferte das gewünschte Produkt **110a** in guter Ausbeute (Eintrag 7). Im Vergleich dazu führte die Verwendung von Cu(OAc) und Cu(OAc)₂ zu niedrigeren Produktausbeuten (Einträge 8-9). Bei Abwesenheit jeglicher Cu-Spezies war die Reaktion bei -5 °C sehr langsam. Nach 72 h wurde die Reaktion abgebrochen und aufgearbeitet. Es konnten lediglich 6 % des gewünschten Kreuzkupplungsproduktes **110a** isoliert werden.

Tabelle 14. Optimierung der Reaktionsbedingungen.

Eintrag	Cu-Salz (Menge)	Additiv	Reaktionsbedingungen	Ausbeute von 110a
1	CuCN·2LiCl (1.1 Äquiv.)	kein	THF, 20 °C, 12 h	52 %
2	CuCN·2LiCl (1.1 Äquiv.)	P(OMe) ₃	THF, 20 °C, 2 h	75 %
3	CuCN·2LiCl (1.1 Äquiv.)	Et ₂ S	THF, 20 °C, 4 h	48 %
4	CuCN·2LiCl (1.1 Äquiv.)	NMP	THF, 20 °C, 2 h	54 %
5	CuCN·2LiCl (1.1 Äquiv.)	DMPU	THF, 20 °C, 2 h	55 %
6	Li ₂ CuCl ₄ (1 Äquiv.)	kein	THF, 20 °C	keine Reaktion
7	CuCN·2LiCl (20 mol-%)	kein	THF, -5 °C, 24 h	60 %
8	Cu(OAc) ₂ (20 mol-%)	kein	THF, -5 °C, 24 h	20 %
9	Cu(OAc) (20 mol-%)	kein	THF, -5 °C, 24 h	46 %
10	kein	kein	THF, -5 °C, 72 h	6 %

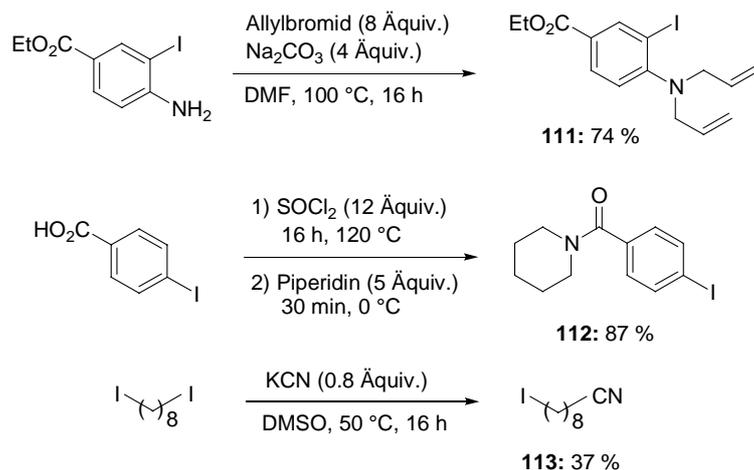
Mit den so optimierten Reaktionsbedingungen konnte nun eine ganze Reihe funktionalisierter Grignard-Verbindungen unter milden Reaktionsbedingungen mit verschiedenen funktionalisierten primären Iodalkanen FG^{*}-(CH₂)_n-I umgesetzt werden (Schema 68).⁷⁶ Die Ergebnisse dieser Umsetzungen sind in Tabelle 15 zusammengefasst. Zuvor wurden noch einige Ausgangsmaterialien dargestellt (Schema 67). Neben kommerziell erhältlichen Reagenzien wurden 4-Iodbutansäureethylester, 4-Iodbutylpivaloat⁷⁷, 3-Iod-1-phenylpropan-1-on⁷⁸ und *N,N*-Dimethyl-2-iodanilin⁷⁹ in diesen Reaktionen eingesetzt.

⁷⁶ W. Dohle, D. M. Lindsay, P. Knochel, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2871.

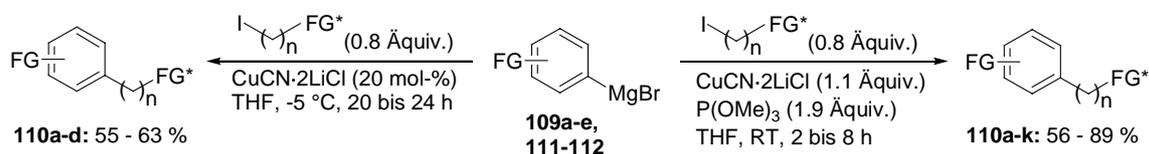
⁷⁷ Y. Wu, P. Ahlberg, *Acta Chem. Scand.* **1995**, *49*, 364.

⁷⁸ S. Sakuraba, N. Nakajima, K. Achiwa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1457.

⁷⁹ J. F. Bunnett, E. Mitchel, C. Galli, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4119.



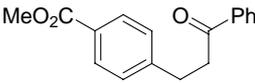
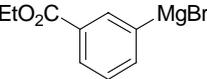
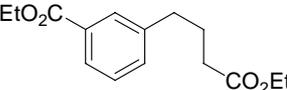
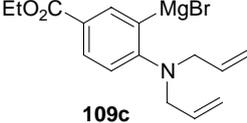
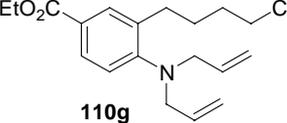
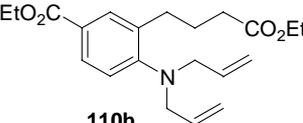
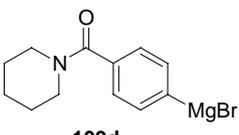
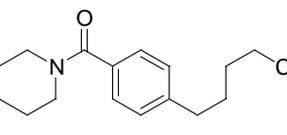
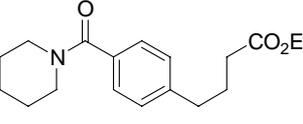
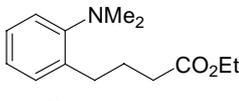
Schema 67. Darstellung von Ausgangsverbindungen.



Schema 68. Optimierte Reaktionsbedingungen für die Kupfer-katalysierte Aryl-Alkyl-Kupplungsreaktionen.

Tabelle 15. Funktionalisierte Aryl-Alkyl-Kupplungsprodukte.

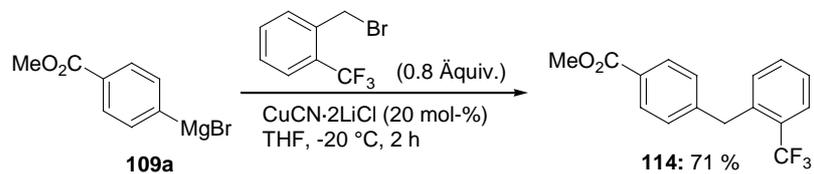
Eintrag	FGArMgBr	FG [*] -(CH ₂) _n -I (n, FG [*])	Methode ^a	Kupplungsprodukt des Typs 110	Ausbeute (%)
1	 109a	(4, Cl)	A	 110b	81
2			B		63
3	109a	(4, OPiv)	A	 110c	89
4			B		57
5	109a	113 (8, CN)	A	 110d	81
6			B		55

7	109a	(2, COPh)	A		56
8	 109b	(3, CO ₂ Et)	A		71
9	 109c	(4, Cl)	A		69
10	109c	(3, CO ₂ Et)	A		65
11	 109d	(4, Cl)	A		69
12	109d	(3, CO ₂ Et)	A		63
13	 109e	(3, CO ₂ Et)	A		73

^a Methode A: CuCN·2LiCl (1.1 Äquiv.), P(OMe)₃ (1.9 Äquiv.), 20 °C, 2 bis 8 h. Methode B: CuCN·2LiCl (20 mol-%), -5 °C, 20 bis 24 h.

Sowohl die Verwendung stöchiometrischer als auch substöchiometrischer Mengen von CuCN·2LiCl führte in guten bis sehr guten Ausbeuten zu den entsprechenden Produkten. Dabei lieferten die vergleichbaren katalytischen Reaktionen (Einträge 2, 4, 6) jedoch durchschnittlich etwa 25 % weniger Ausbeute. Für Reaktionen in denen stöchiometrische Mengen des Cu-Salzes verwendet wurden, waren meist nur etwa 2 bis 3 h Reaktionszeit erforderlich. Nur in den Kupplungsreaktionen des allylgeschützten magnesiumierten Anilin-Derivates **109c** waren 8 h für einen vollständigen Umsatz nötig (Einträge 9-10). Die Reaktion findet selektiv mit primären Iodalkanen statt. Eine Kreuzkupplung mit dem aus der Iod-Magnesium-Austauschreaktion hervorgegangenen 2-Iodpropan wurde nicht beobachtet. Leider scheiterten hier auch Versuche primäre Bromalkane oder Alkyltosylate als Elektrophile

einzusetzen. *D. M. Lindsay* konnte diese Reaktion auf funktionalisierte benzyliche Bromide erweitern und zeigen, dass diese reaktiv genug sind, um die Kreuzkupplung schon bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ innerhalb von 2 h einzugehen (Schema 69).

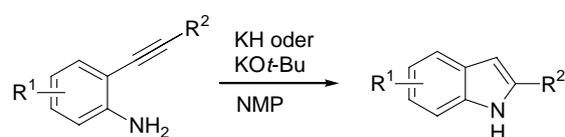


Schema 69. Kupfer-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen funktionalisierter Grignard-Reagenzien mit funktionalisierten benzylichen Bromiden.

4 Darstellung funktionalisierter Indol-Derivate durch intramolekulare nukleophile Addition von Aminen an Alkine

4.1 Einleitung

Indol und seine unzähligen Derivate nehmen in der Heterocyclenchemie eine ganz besondere Stellung ein. Das Indol-Grundgerüst ist in einer Vielzahl von Naturstoffen, pharmazeutischen Präparaten und sogar in Polymeren vorhanden. So ist es nicht verwunderlich, dass neben der Fischer-Indol-Synthese⁵ und der Bartoli-Indol-Synthese⁶⁷, welche bereits in früheren Kapiteln erwähnt wurden, eine Vielzahl von Darstellungsmöglichkeiten existiert.⁸⁰ In unserer Arbeitsgruppe konnten C. Koradin und A. L. Rodriguez zeigen, dass *ortho*-Ethinylaniline unter Verwendung sehr starker Basen, wie KO*t*-Bu oder KH in NMP bereits bei Raumtemperatur eine 5-*endo*-dig-Cyclisierung⁸¹ eingehen und dabei die entsprechenden Indol-Derivate in guten Ausbeuten gebildet werden (Schema 70).⁸²



Schema 70. Darstellung funktionalisierter Indole durch baseninduzierte intramolekulare nukleophile Addition von Aminen an Alkine.

Vergleicht man diese neue Darstellungsmethode mit denen bis dahin in der Literatur bekannten, so lassen sich eine ganze Reihe gewichtiger Vorteile anführen. Zum einen können sehr leicht zugängliche *ortho*-Ethinylaniline als Ausgangsverbindungen verwendet werden. Auf eine Aktivierung des Amins durch eine geeignete Schutzgruppe, wie sie in vielen anderen Indol-Synthesen erforderlich ist, kann hier verzichtet werden. Ein weiterer Aspekt sind die sehr milden Reaktionsbedingungen, unter denen eine ganze Reihe funktioneller Gruppen toleriert werden. In vielen literaturbekannten Synthesen kommen teure Übergangsmetall-

⁸⁰ a) J. J. Li, G. W. Gribble, *Palladium in Heterocyclic Chemistry*, Elsevier Science: Oxford, **2000**; b) J. A. Joule, K. Mills, G. F. Smith, *Heterocyclic Chemistry*, Stanley Thornes: Cheltenham, **1998**.

⁸¹ a) J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734; b) J. E. Baldwin, R. C. Thomas, L. I. Kruse, L. Silberman, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3846; c) C. D. Johnson, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 476.

⁸² a) C. Koradin, Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München, **2002**; b) A. L. Rodriguez, C. Koradin, W. Dohle, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2607; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 2488.

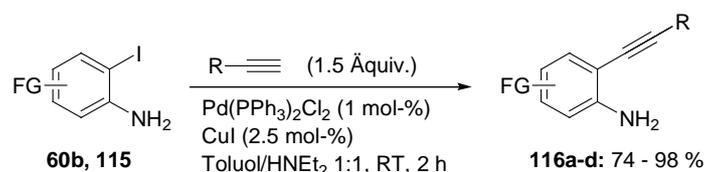
Katalysatoren wie beispielsweise Palladium-Salze sowohl für die den Aufbau der Indol-Vorläufer als auch für die Cyclisierungsreaktion selbst in zwei aufeinander folgenden Reaktionen zum Einsatz.⁸³ Im Gegensatz dazu sind KO*t*-Bu und Kaliumhydrid relativ preiswerte Reagenzien, welche jedoch mindestens in stöchiometrischen Mengen zum Einsatz kommen müssen, um einen vollständigen Umsatz zu erzielen. Diese neue Darstellungsmöglichkeit funktionalisierter Indole sollte nun ebenso Anwendung in der organischen Festphasensynthese finden. Zunächst wurden jedoch einige Reaktionen in der Lösung durchgeführt.

4.2 Reaktionen in der Lösung

Um die Reaktion auf die Festphase übertragen zu können, wurde zunächst in der Lösung überprüft, welche Möglichkeit der Anbindung an ein Polymer bestand.

4.2.1 Darstellung funktionalisierter *ortho*-Ethynylaniline

Die Indol-Vorläufer waren hier problemlos durch Sonogashira-Kupplung⁸⁴ von *ortho*-Iodanilinen mit den entsprechenden terminalen Alkinen zugänglich (Schema 71).

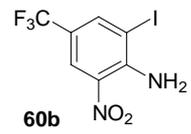
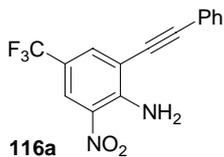
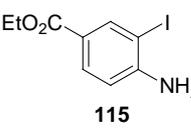
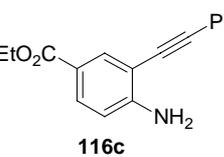
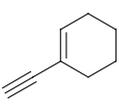
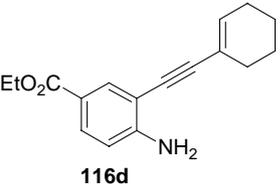


Schema 71. Darstellung funktionalisierter *ortho*-Ethynylaniline.

⁸³ a) E. C. Taylor, A. H. Katz, H. Salgado-Zamora, A. McKillop, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5963; b) A. Arcadi, S. Cacchi, F. Marinelli, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2581; c) A. Arcadi, S. Cacchi, V. Carnicelli, F. Marinelli, *Tetrahedron* **1994**, 50, 437; d) S. Cacchi, V. Carnicelli, F. Marinelli, *J. Organomet. Chem.* **1994**, 475, 289; e) S. Cacchi, G. Fabrizi, F. Marinelli, L. Moro, P. Pace, *Synlett* **1997**, 1363.

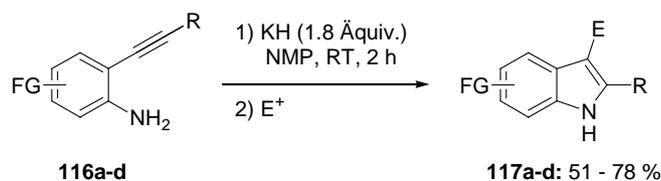
⁸⁴ a) K. Sonogashira, *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press: New York, **1991**, Vol. 3, 521; b) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 50, 4467; c) S. Takahashi, Y. Kuroyama, K. Sonogashira, N. Hagihara, *Synthesis* **1980**, 627; d) S. Thorand, N. Krause, *J. Org. Chem.* **1998**, 31, 8551; e) D. Villemin, D. Goussu, *Heterocycles*, **1989**, 29, 1255.

Tabelle 16. Darstellung der *ortho*-Ethinylaniline.

Eintrag	<i>ortho</i> -Iodanilin-Derivat	Alkin	<i>ortho</i> -Ethinylanilin-Derivat des Typs 116	Ausbeute (%)
1	 <p>60b</p>		 <p>116a</p>	86
2	 <p>115</p>		 <p>116c</p>	98
3	115		 <p>116d</p>	74

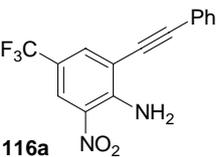
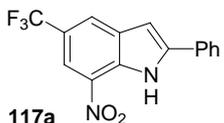
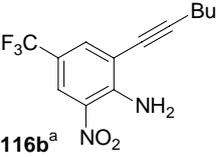
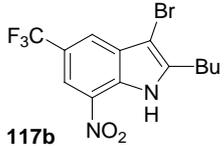
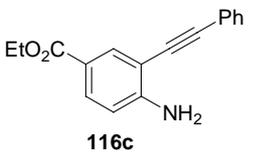
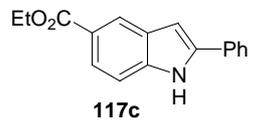
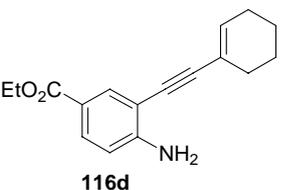
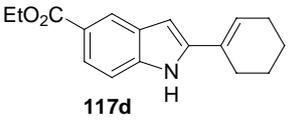
4.2.2 Darstellung funktionalisierter Indol-Derivate

Die Umsetzung der *ortho*-Ethinylaniline erfolgte nun mit einem Überschuss von Kaliumhydrid in NMP bei Raumtemperatur. Die wenigen durchgeführten Reaktionen waren auch unter diesen milden Reaktionsbedingungen schon nach 2 h beendet und lieferten die gewünschten Indol-Derivate in guten Ausbeuten (Schema 72). Die Indole werden erst durch Hydrolyse der entsprechenden Indolanionen freigesetzt. Wurde 1,2-Dibromtetrachlorethan als Elektrophil eingesetzt, so wurde eine Bromierung in der 3-Position beobachtet (Tabelle 17, Eintrag 2).



Schema 72. Darstellung funktionalisierter Indole.

Tabelle 17. Darstellung funktionalisierter Indole.

Eintrag	<i>ortho</i> -Ethynylanilin-Derivat des Typs 116	Elektrophil	Indol-Derivat des Typs 117	Ausbeute (%)
1	 <p>116a</p>	EtOH	 <p>117a</p>	51
2	 <p>116b^a</p>	C ₂ Cl ₄ Br ₂	 <p>117b</p>	58
3	 <p>116c</p>	EtOH	 <p>117c</p>	78
4	 <p>116d</p>	EtOH	 <p>117d</p>	72

^avon A. L. Rodriguez dargestellte Verbindung.

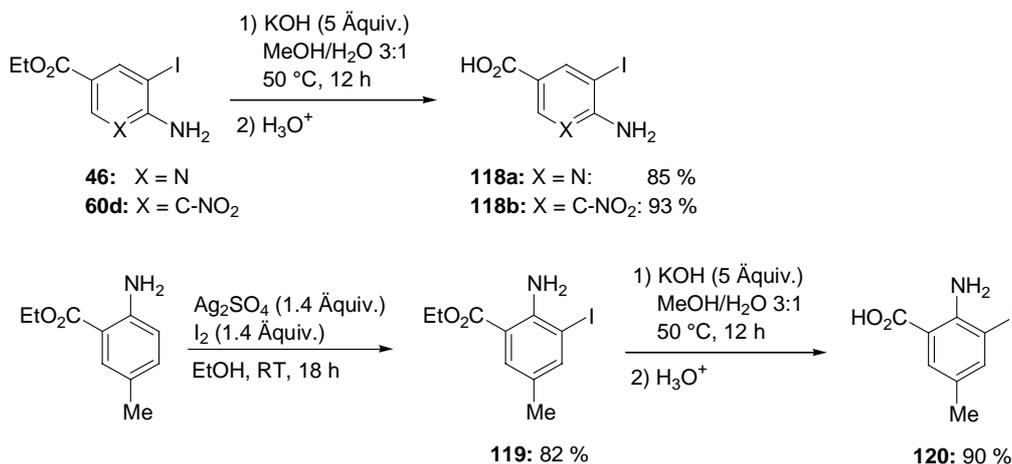
Besonders die Tolerierung der Esterfunktion ist hier hervorzuheben, da sie für eine Anbindung an ein Polymer möglicherweise in Frage kam. Bei Verwendung von KO*t*-Bu als Base wurde jedoch in kurzer Zeit neben der Cyclisierungsreaktion zum Indol auch eine schnelle Esterspaltung zum Carboxylat beobachtet.

4.3 Reaktionen an der Festphase

Aufgrund dieser Beobachtung sollten nun die funktionalisierten Indol-Vorläufer über eine Amidfunktion an das Polymer angebunden werden, da diese weit weniger empfindlich gegen diese Reaktionsbedingungen sein sollte.

4.3.1 Darstellung der Ausgangsverbindungen

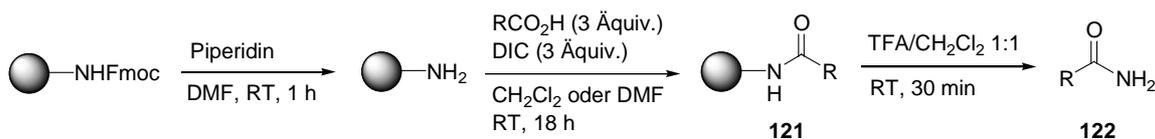
Einige esterfunktionalisierte *ortho*-Iodanilin-Derivate wurden durch Umsetzung mit Kaliumhydroxid in wässrigem Methanol bei 50 °C zu den entsprechenden Carbonsäuren verseift, welche dann an ein Polymer gebunden werden sollten.



Schema 73. Darstellung der Ausgangsverbindungen.

4.3.2 Anbindung an die Festphase

Die Carbonsäuren wurden nun unter Bildung einer Amidbindung an ein Amin-Harz gebunden. Die meisten kommerziell erhältlichen Amin-Harze sind jedoch mit einer Schutzgruppe versehen, die vor der eigentlichen Kupplungsreaktion entfernt werden muss. Auch beim Rink-MBHA-Harz⁸⁵ ist dies der Fall. Es trägt eine 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-Schutzgruppe, welche durch Behandlung mit Piperidin in DMF abgespalten wurde.⁸⁶ Das polymergebundene freie Amin wurde nun mit einem Überschuss der entsprechenden Carbon-



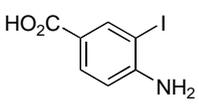
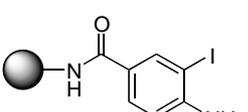
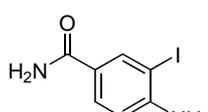
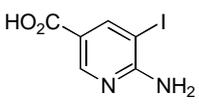
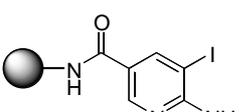
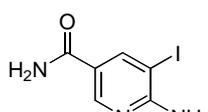
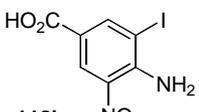
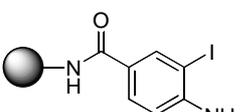
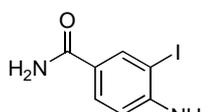
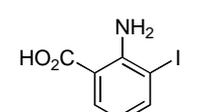
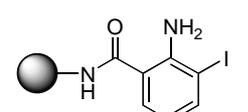
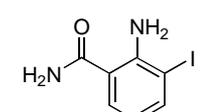
Schema 74. Darstellung polymergebundener Amide.

⁸⁵ H. Rink, *Tetrahedron* **1987**, 28, 3787.

⁸⁶ Novabiochem, *Peptide Synthesis Handbook*, **1995**.

säure und DIC in Dichlormethan bei Raumtemperatur umgesetzt und lieferte die polymergebundenen Amide **121** (Schema 74). Die Polymerbeladung wurde auf die gleiche Art und Weise bestimmt, wie in Kapitel 1.2.7 erstmals beschrieben. Die HPLC-Reinheiten und Ausbeuten der Abspaltprodukte des Typs **122** sind in Tabelle 18 aufgeführt.

Tabelle 18. Darstellung polymergebundener Amide.

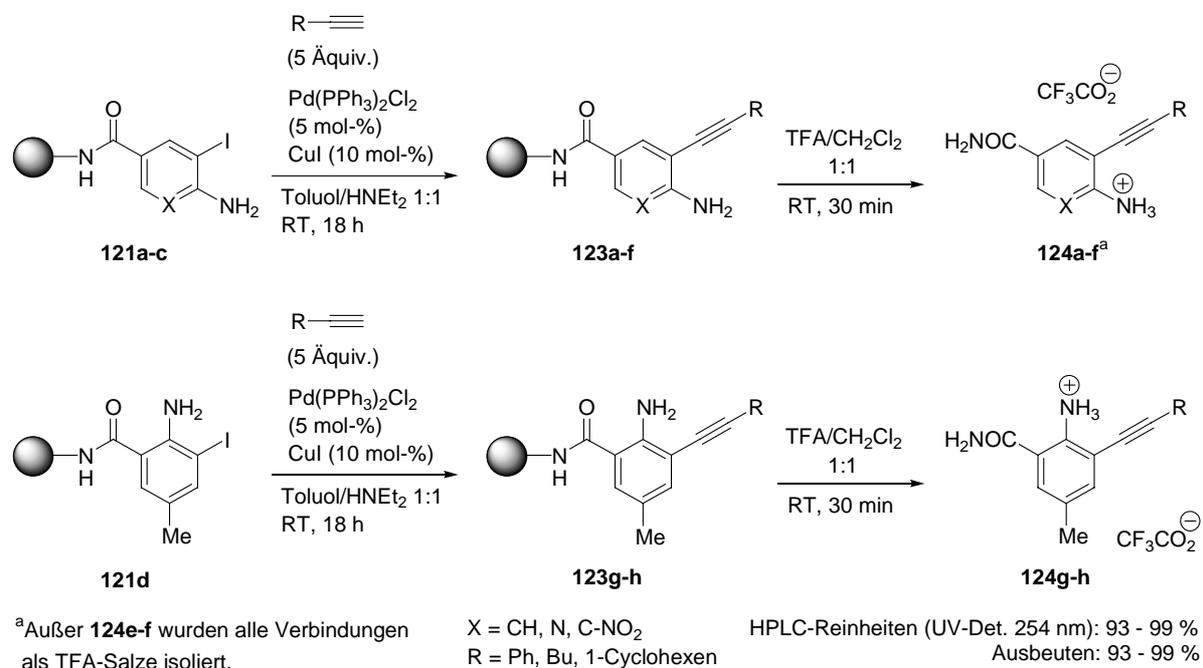
Eintrag	Carbonsäure	Polymergebundenes Amid des Typs 121	Freies Amid des Typs 122	HPLC-Reinheit (254 nm) (%)	Ausbeute (%)
1				96 ^a	95 ^a
2				98 ^a	79 ^a
3				98	94
4				97 ^a	98 ^a

^aProdukt wurde als TFA-Salz isoliert.

4.3.3 Darstellung funktionalisierter polymergebundener *ortho*-Ethinylaniline

Durch Sonogashira-Kupplung wurden nun die polymergebundenen *ortho*-Iodaniline in die entsprechenden polymergebundenen *ortho*-Ethinylaniline überführt (Schema 75). Als terminale Alkine wurden hier die kommerziell erhältlichen 1-Hexin, 1-Ethynylcyclohexen und Phenylacetylen verwendet, welche im Überschuss eingesetzt wurden. Behandlung der

polymergebundenen *ortho*-Ethylnilane mit TFA in Dichlormethan bei Raumtemperatur lieferte nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum die entsprechenden freien *ortho*-Ethylnilane als TFA-Salze in sehr guten HPLC-Reinheiten und Ausbeuten.



Schema 75. Darstellung funktionalisierter polymergebundener *ortho*-Ethylnilane.

Tabelle 19. Darstellung funktionalisierter polymergebundener *ortho*-Ethylnilane.

Eintrag	Polymergebundenes Amid des Typs 121	Polymergebundenes <i>ortho</i> -Ethylnilamin des Typs 123	Freies <i>ortho</i> -Ethylnilamin des Typs 124	HPLC-Reinheit (254 nm) (%)	Ausbeute (%)
1				94 ^a	95 ^a
2	121a			93 ^{a,b}	93 ^{a,b}

3	 121b	 123c	 124c	98 ^a	94 ^a
4	121b	 123d	 124d	96 ^a	95 ^a
5	 121c	 123e	 124e	99	98
6	121c	 123f	 124f	99	97
7	 121d	 123g	 124g	97 ^a	99 ^a
8	121d	 123h	 124h	99 ^a	96 ^a

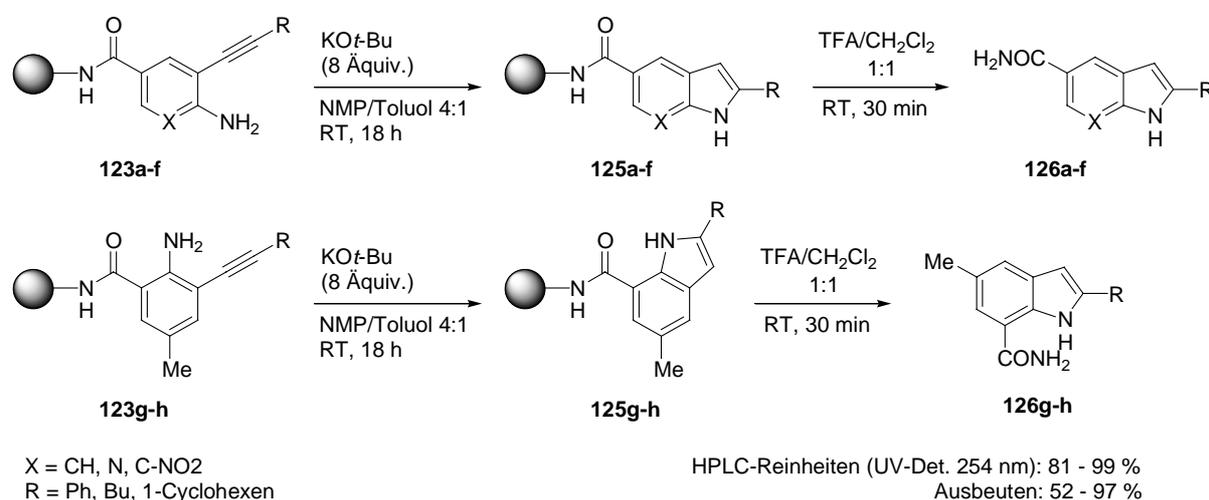
^aProdukt wurde als TFA-Salz isoliert.

^bR = 1-Cyclohexen.

4.3.4 Darstellung funktionalisierter polymergebundener Indol-Derivate

Nachdem die polymergebundenen Indol-Vorläufer in sehr guten HPLC-Reinheiten und Ausbeuten zugänglich waren, wurde nun die Darstellung der funktionalisierten polymergebundenen Indole in Angriff genommen. Ebenso wie bei den Reaktionen in der Lösung, so wurde auch hier zunächst nur NMP als Lösungsmittel verwendet. Es zeigte sich jedoch sehr schnell, dass dieses Lösungsmittel allein nicht zur Durchführung der Cyclisierungsreaktion geeignet war. Das Polymer, welches auf einem quervernetzten Polystyrol-Grundgerüst basiert, musste zunächst in einem anderen viel unpolaren Lösungsmittel gequell werden, um die reaktiven Zentren für die Base zugänglich zu machen.

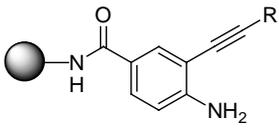
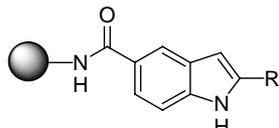
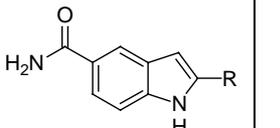
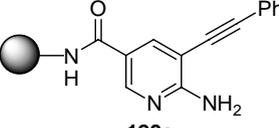
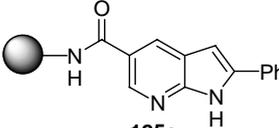
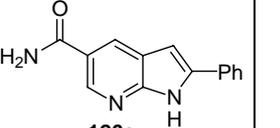
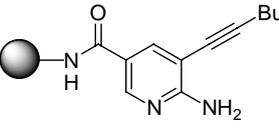
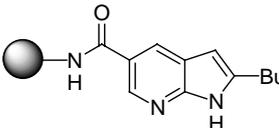
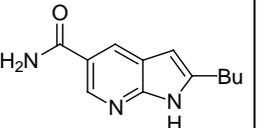
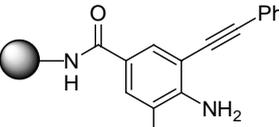
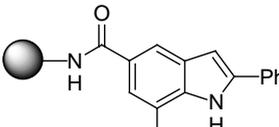
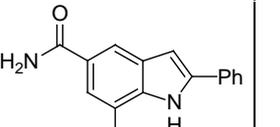
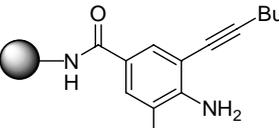
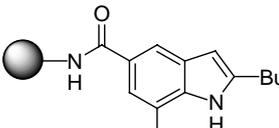
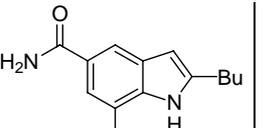
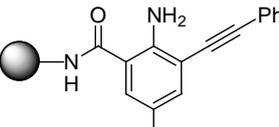
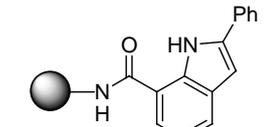
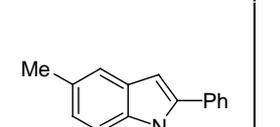
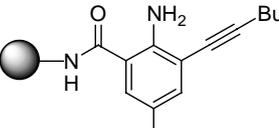
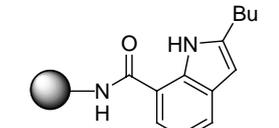
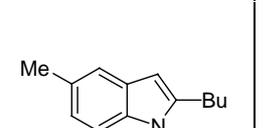
Danach erst konnte die Base in NMP zugegeben werden, um die Reaktion in Gang zu bringen. Die Wahl fiel hier sehr schnell auf Toluol, da es das Rink-MBHA-Harz gut zu quellen vermochte und unter den Reaktionsbedingungen stabil genug sein sollte. So wurden die polymergebundenen *ortho*-Ethinylaniline mit einem Überschuss von KO*t*-Bu in NMP/Toluol 4:1 behandelt. Auch hier war in allen Fällen lediglich Raumtemperatur erforderlich, um die 5-*endo*-dig-Cyclisierung zu den polymergebundenen Indolen zu bewirken. Sowohl die HPLC-Reinheiten als auch die Ausbeuten der Produkte waren nach Abspaltung vom Polymer in den meisten Fällen sehr gut. Lediglich im Falle der nitrofunktionalisierten Derivate fanden verstärkt Nebenreaktionen statt, so dass hier die Abspaltprodukte einer Festphasenextraktion (Kieselgel, CH₂Cl₂/EtOAc 1:1) unterzogen wurden.



Schema 76. Darstellung funktionalisierter polymergebundener Indole.

Tabelle 20. Darstellung funktionalisierter polymergebundener Indole.

Eintrag	Polymergebundenes <i>ortho</i> -Ethinylanilin des Typs 123	Polymergebundenes Indol des Typs 125	Freies Indol des Typs 126	HPLC-Reinheit (254 nm) (%)	Ausbeute (%)
1				85	93

2	 <p>123b</p>	 <p>125b</p>	 <p>126b</p>	92 ^b	92 ^b
3	 <p>123c</p>	 <p>125c</p>	 <p>126c</p>	99	96
4	 <p>123d</p>	 <p>125d</p>	 <p>126d</p>	93	97
5	 <p>123e</p>	 <p>125e</p>	 <p>126e</p>	94 ^a	52 ^a
6	 <p>123f</p>	 <p>125f</p>	 <p>126f</p>	89 ^a	54 ^a
7	 <p>123g</p>	 <p>125g</p>	 <p>126g</p>	88	86
8	 <p>123h</p>	 <p>125h</p>	 <p>126h</p>	81	88

^anach Filtration (Kieselgel, CH₂Cl₂/EtOAc 1:1).

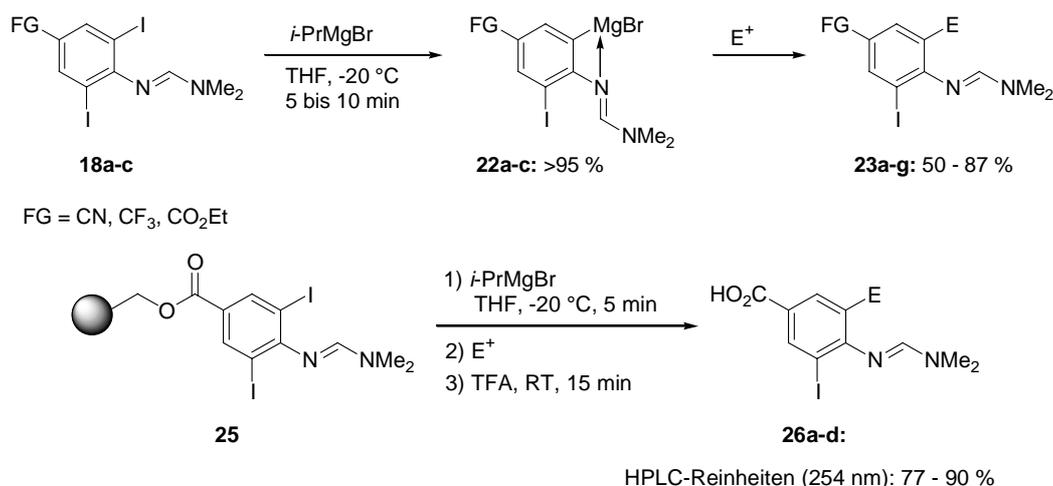
^bR = 1-Cyclohexen.

5 Zusammenfassung und Ausblick

5.1 Darstellung funktionalisierter Heterocyklen durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion

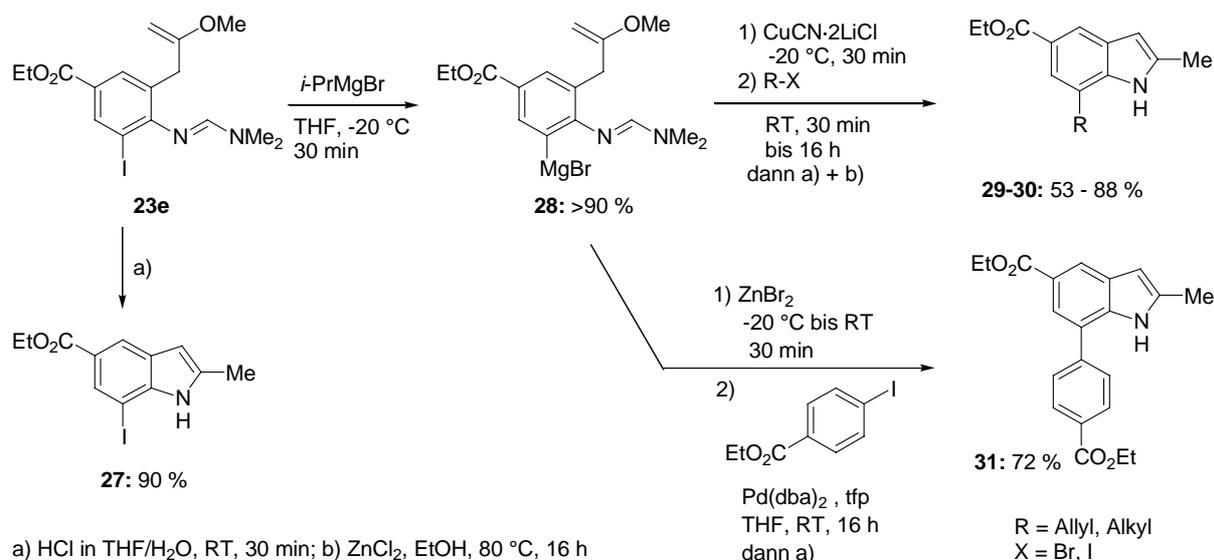
Gegenstand dieser mehrteiligen Arbeit war im ersten Teil die Halogen-Magnesium-Austauschreaktion zur Darstellung funktionalisierter Heterocyklen.

Als erste Testreaktion diente hier die Iod-Magnesium-Austauschreaktion an funktionalisierten Anilinen des Typs **18**, welche schnell und selektiv in Magnesiumorganyle des Typs **22** überführt und mit verschiedenen Elektrophilen abgefangen werden konnten. (Schema 77). Auch die Übertragung auf die Festphase wurde realisiert, wobei allerdings nur mit wenigen Elektrophilen nach Abspaltung vom Polymer gute Produktreinheiten erzielt wurden.



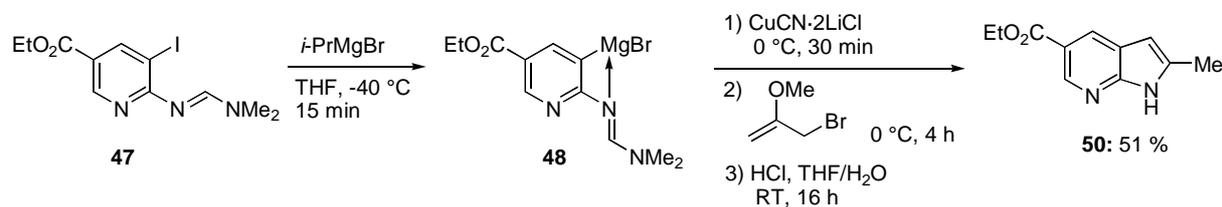
Schema 77. Darstellung funktionalisierter Aniline in Lösung und an der Festphase.

Der Einsatz von 2-Methoxyallylbromid als Elektrophil führte nach Entfernung beider Schutzgruppen direkt zu den funktionalisierten Indolen **27** und **29-31**. Dabei konnte vor der Entschützung auch die zweite Iod-Magnesium-Austauschreaktion an diesem System durchgeführt werden (Schema 78). Das intermediär gebildete Magnesiumorganyl **28** konnte problemlos auf Kupfer oder Zink transmetalliert und als Nukleophil in Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen eingesetzt werden.



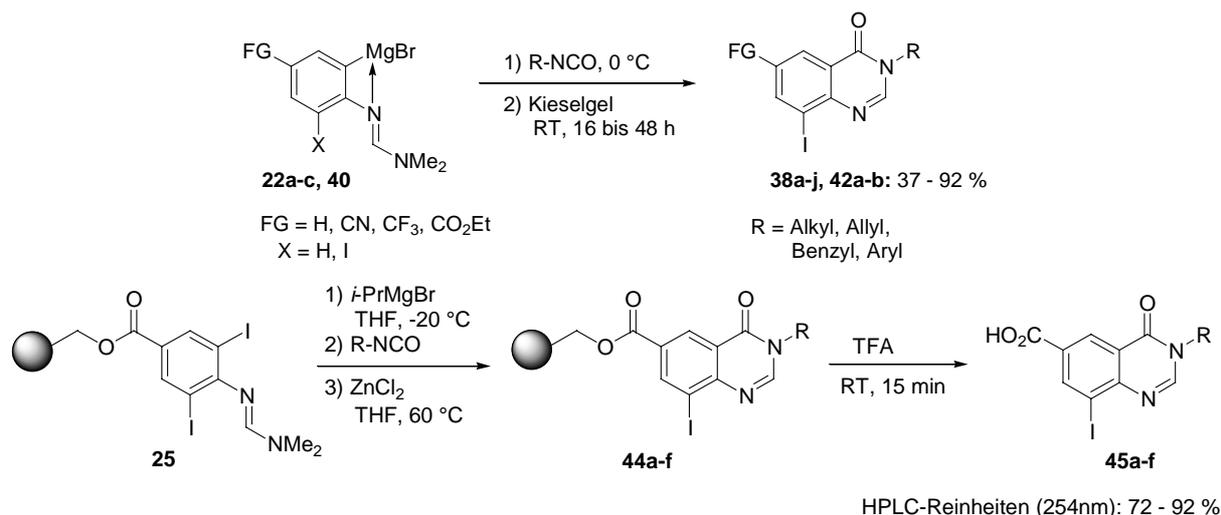
Schema 78. Darstellung funktionalisierter Indole durch eine zweite Iod-Magnesium-Austauschreaktion.

Auch heteroaromatische Ausgangsmaterialien konnten für die analogen Umsetzungen verwendet werden (Schema 79).



Schema 79. Darstellung funktionalisierter Azaindole.

Durch den Einsatz von Isocyanaten als Elektrophile konnte eine neuartige und effektive Synthese funktionalisierter Chinazolinone entwickelt werden (Schema 80), wobei die Schutzgruppe in die säureinduzierte Cyclisierungsreaktion involviert war. Neben aromatischen und aliphatischen Resten am Stickstoff des Isocyanates konnten auch Schutzgruppen (Allyl, Benzyl) in das Zielmolekül eingeführt werden. Unter Verwendung von Zinkchlorid in THF als Lewis-Säure konnte auch die Darstellung polymergebundener funktionalisierter Chinazolinone verwirklicht werden. Nach Abspaltung vom Polymer konnten hier zumeist sehr gute Produktreinheiten erzielt werden.

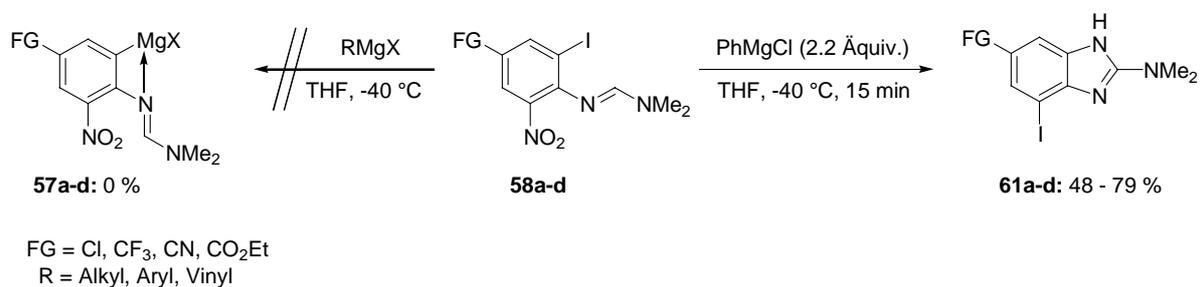


Schema 80. Darstellung funktionalisierter Chinazolinone in Lösung und an der Festphase.

5.2 Reaktionen nitrofunktionalisierter geschützter Anilin-Derivate mit Organomagnesiumreagenzien

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurden Reaktionen nitrofunktionalisierter Aniline mit Grignard-Reagenzien untersucht.

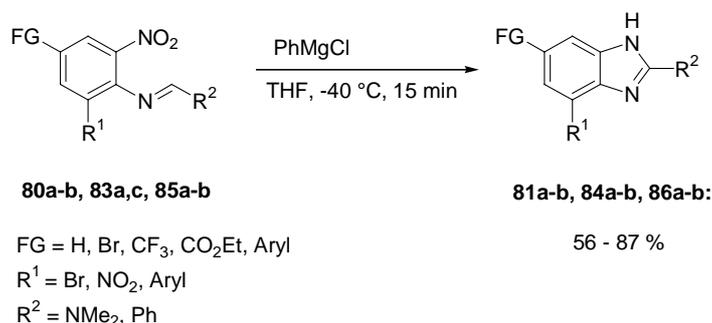
Der versuchte Iod-Magnesium-Austausch an nitrofunktionalisierten Anilinen führte zu einer neuartigen Darstellung funktionalisierter Benzimidazole (Schema 81), in welcher Phenylmagnesiumchlorid als Reduktionsmittel verwendet wurde.



Schema 81. Darstellung funktionalisierter Benzimidazole.

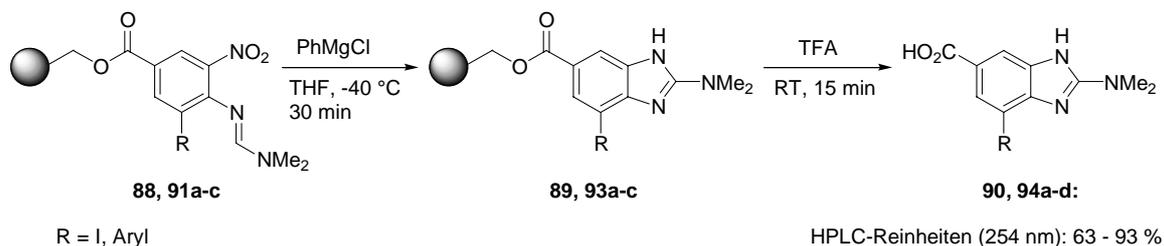
Diese Reaktion ließ sich auch unter Variation der Reste und funktionellen Gruppen durchführen und lieferte zumeist gute Ausbeuten der entsprechenden Benzimidazole (Schema

82). Eine ganze Reihe funktioneller Gruppen wurden unter den milden Reaktionsbedingungen toleriert, auch eine zweite chemisch äquivalente Nitrofunktion.



Schema 82. Variation der Reste und funktionellen Gruppen.

Auch diese Reaktion konnte auf die Festphase übertragen werden und lieferte die polymergebundenen Benzimidazole. Nach Abspaltung vom Polymer wurden hier moderate bis sehr gute Produktreinheiten und Ausbeuten erzielt werden.

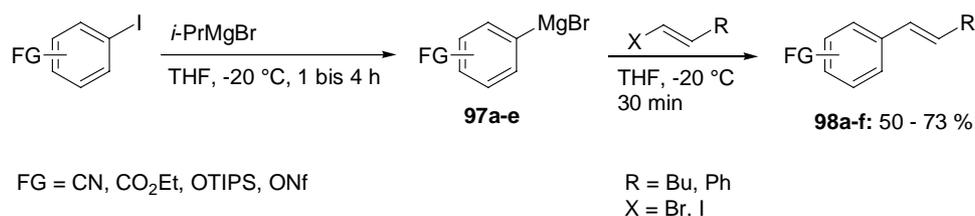


Schema 83. Darstellung polymergebundener funktionalisierter Benzimidazole.

5.3 Funktionalisierte Magnesiumorganyle für Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen

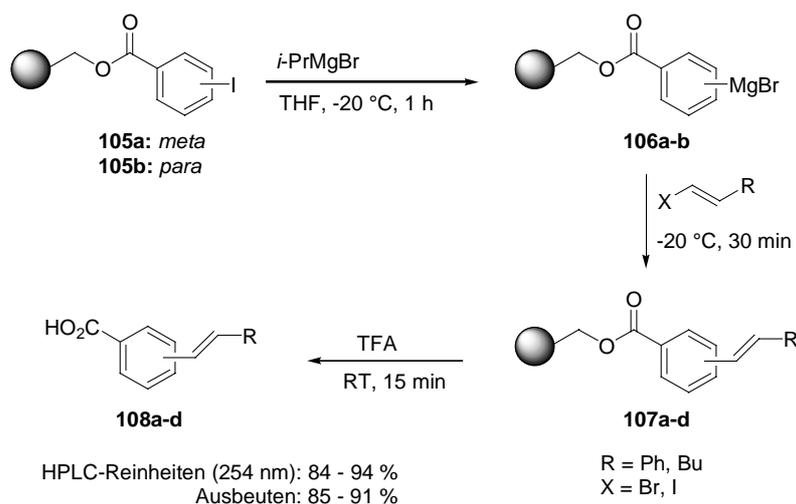
Im dritten Teil dieser Arbeit wurden Kreuzkupplungsreaktionen funktionalisierter Magnesiumorganyle untersucht.

Funktionalisierte Organomagnesiumreagenzien konnten mit Alkenylhalogeniden unter Eisen-Katalyse umgesetzt werden. In dieser sehr schnellen Kupplungsreaktion wurden bis jetzt jedoch meist nur moderate Ausbeuten erzielt.



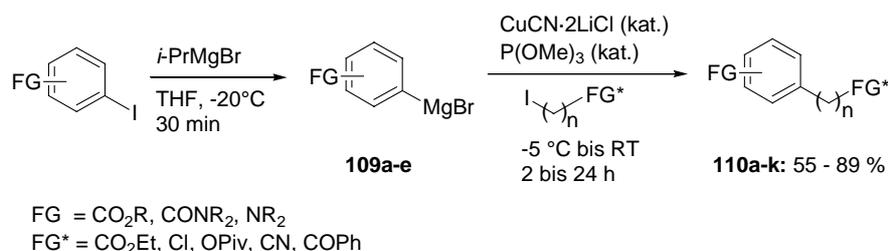
Schema 84. Funktionalisierte Grignard-Reagenzien für Eisen-katalysierte Aryl-Alkenyl-Kreuzkupplungsreaktionen.

Diese Reaktion ließ sich sehr gut auf die Festphase übertragen, wobei das funktionalisierte Organomagnesiumreagenz polymergebunden war. Die Produktreinheiten der abgespaltenen Olefine waren hier sehr gut.



Schema 85. Polymergebundene Grignard-Reagenzien für Eisen-katalysierte Aryl-Alkenyl-Kreuzkupplungsreaktionen.

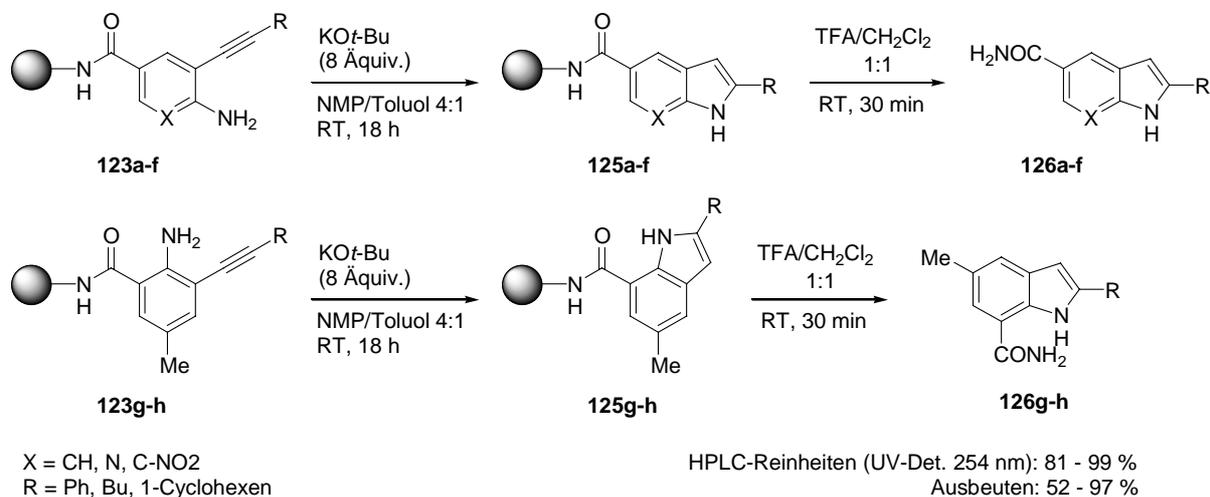
Ebenso gelangen Kreuzkupplungsreaktionen funktionalisierter Arylmagnesiumverbindungen mit funktionalisierten primären Iodalkanen unter Kupfer-Katalyse, wobei ein breites Spektrum funktioneller Gruppen toleriert wurde. Die Kupplungsreaktion erfolgte selektiv nur mit primären Iodalkanen. Das in der Iod-Magnesium-Austauschreaktion erzeugte sekundäre 2-Iodpropan reagierte nicht zum entsprechenden *iso*-propylsubstituierten Kupplungsprodukt.



Schema 86. Funktionalisierte Grignard-Reagenzien für Kupfer-katalysierte Aryl-Alkyl-Kreuzkupplungsreaktionen.

5.4 Darstellung funktionalisierter Indol-Derivate durch intramolekulare nukleophile Addition von Aminen an Alkine

Eine von *C. Koradin* und *A. L. Rodriguez* in Lösung entwickelte Synthese funktionalisierter Indole konnte auf die Festphase übertragen werden. Die polymergebundenen *ortho*-Ethynylalkine konnten auch hier unter den gleichen milden Reaktionsbedingungen in die entsprechenden polymergebundenen Indole überführt werden.



Schema 87. Darstellung polymergebundener funktionalisierter Indole.

Experimenteller Teil

1 Vorbemerkungen

Allgemeines

Bei allen Reaktionen mit hydrolyse- bzw. sauerstoffempfindlichen Reagenzien bzw. Produkten wurden die hierbei benötigten Glasapparaturen im Ölpumpenvakuum ausgeheizt und nach dem Abkühlen mit Argon befüllt. Die zum Transfer der Lösungsmittel und Reagenzien benutzten Spritzen und Kanülen wurden zuvor mehrmals mit Argon gespült.

Lösungsmittel

Alle für die Reaktionen mit hydrolyseempfindlichen Substanzen benötigten trockenen Lösungsmittel wurden nach folgenden üblichen Standardverfahren getrocknet, destilliert und unter Schutzgas (Argon, Stickstoff) aufbewahrt.

Dichlormethan wurde über Calciumhydrid vorgetrocknet und anschließend von frischem Calciumhydrid abdestilliert.

Diethylether wurde zuerst über Calciumchlorid, dann über Natrium vorgetrocknet und anschließend in einer Umlaufapparatur über Natrium/Benzophenon getrocknet und abdestilliert.

Dimethylformamid wurde 12 h über Calciumhydrid unter Rückfluss gekocht und anschließend im Membranpumpenvakuum destilliert.

N-Methyl-2-pyrrolidinon wurde 12 h über Calciumhydrid gerührt und dann im Membranpumpenvakuum destilliert.

Pyridin wurde 12 h über Kaliumhydroxid gerührt und dann bei Normaldruck destilliert.

Tetrahydrofuran wurde zuerst über Calciumhydrid, dann über Natrium vorgetrocknet, und anschließend in einer Umlaufapparatur über Natrium/Benzophenon getrocknet und abdestilliert.

Toluol wurde über Kaliumhydroxid vorgetrocknet und in einer Umlaufapparatur über Natrium abdestilliert.

Lösungsmittel für säulenchromatographische Trennungen und das Waschen von Harzen (Pentan, Diethylether, Ethylacetat, Dichlormethan, Tetrahydrofuran und Methanol) wurden vor Gebrauch im Rotationsverdampfer abdestilliert.

Vakuum

Die folgenden Enddrücke wurden für die verwendeten Vakuumpumpen gemessen:

Membranpumpenvakuum (MPV): 6 mbar; Ölpumpenvakuum (ÖPV): 0.1 mbar.

Reagenzien

Handelsübliche Reagenzien wurden bei einer Reinheit > 97 % ohne weitere Reinigung direkt eingesetzt. Kalium-trimethylsilanolat (90 %-ig) der Fa. Aldrich und 2,3-Dibrompropen (80 %-ig) der Fa. Lancaster wurden in technischer Qualität verwendet.

Folgende Verbindungen wurden nach Literaturvorschriften hergestellt:

Ethyl-2-brommethylacrylat,⁴⁹ 3-Iod-2-methyl-2-cyclohexen-1-on,⁵⁰ 2-Methoxyallylbromid,⁵¹ Ethyl-4-iodbutanoat,⁵² 6-Brom-1-methoxy-1-cyclohexen,⁵⁴ (Z)-3-Iod-2-butensäureethylester,⁵⁶ 6-Aminonicotinsäureethylester,⁶⁰ Palladium-bis-dibenzylidenaceton,⁶¹ Tri-2-furylphosphan,⁶² Ethyl-4-amino-3-nitrobenzoat,⁸⁷ (E)-1-Iod-1-hexen,⁸⁸ 4-Iodbenzonitril,¹² Ethyl-5-iod-2-[[[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluor-butyl)sulfonyl]oxy]benzoat,³⁴ 3-Iodphenylnonafluorbutylsulfonat,³⁴ 3-Iodphenoxytriisopropylsilan,³⁴ Ethyl-4-amino-3-iodbenzoat,⁸⁹ 4-Amino-3-iodbenzoesäure,^{89,90} 4-Iodbutylpivaloat,⁷⁷ 3-Iod-1-phenylpropan-1-on,⁷⁸ N,N-Dimethyl-2-iodanilin,⁷⁹ Ethyl-2-amino-5-methylbenzoat.⁹¹

⁸⁷ a) A. Einhorn, E. Uhlfelder, *Ann. Chem.* **1909**, 371, 162; b) S. S. Naim, S. K. Singh, S. Sharma, S. Gupta, N. Fatma, R. K. Chatterjee, J. C. Katiyar, *Indian J. Chem.* **1988**, 27B, 1106.

⁸⁸ J. K. Stille, J. H. Simpson, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 51, 953.

⁸⁹ a) J. Hirschfeld, A. Buschauer, S. Elz, W. Schunack, M. Ruat, E. Traiffort, J.-C. Schwartz, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2231; b) A. E. Jensen, Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität, München, **2001**.

⁹⁰ V. K. Chaikovskii, V. D. Filimonov, T. S. Kharlova, T. N. Chernova, E. S. Sharapova, *Russ. J. Org. Chem.* **2000**, 36, 666.

⁹¹ a) P. D. Kennewell, R. M. Scrowston, I. G. Shenouda, W. R. Tully, R. Westwood, *J. Chem. Res., Synop.* **1986**, 232; b) P. D. Kennewell, R. M. Scrowston, I. G. Shenouda, W. R. Tully, R. Westwood, *J. Chem. Res., Miniprint* **1986**, 2001-2025; c) K. Takagi, Y. Ogata, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1977**, 1148; d) E. B. Pederson, *Tetrahedron* **1977**, 33, 217.

Darstellung einer Lösung von *i*-PrMgBr (~ 0.6 M in THF)

In einem trockenen argonbefüllten 250 mL-Dreihalskolben mit aufgesetztem 250 mL-Tropftrichter, Innenthermometer und Rührkern wurden Magnesiumspäne (3.72 g, 150 mmol) mit etwa 20 mL trockenem THF bedeckt. 2-Brompropan (12.32 g, 100 mmol) wurde in 130 mL trockenem THF langsam hinzutropft, so dass die Temperatur nicht über 30 °C anstieg. Nachdem die Zugabe beendet war, wurde das Reaktionsgemisch 16 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Lösung durch eine Tauchfritte in einen trockenen argonbefüllten 250 mL-Stickstoffkolben überführt und so von den restlichen Magnesiumspänen abgetrennt.

Darstellung einer Lösung von CuCN·2LiCl (1.0 M in THF)

In einem trockenen argonbefüllten 100 mL-Schlenkrohr mit Septum und Rührkern wurden CuCN (7.17 g, 80 mmol) und LiCl (6.77 g, 160 mmol) vorgelegt und 12 h lang im ÖPV bei 140 °C getrocknet. Danach wurden die Salze auf Raumtemperatur abgekühlt und durch Zugabe von trockenem THF (80 mL) gelöst.

Darstellung einer Lösung von ZnCl₂ (1.15 M in THF)

In einem trockenen argonbefüllten 250 mL-Stickstoffkolben mit Septum und Rührkern wurde ZnCl₂ (20.39 g, 150 mmol) vorgelegt und 12 h lang im ÖPV bei 140 °C getrocknet. Danach wurde das Salz auf Raumtemperatur abgekühlt und in trockenem THF (130 mL) gelöst.

Gehaltsbestimmungen metallorganischer Reagenzien

Die Molarität lithium- und magnesiumorganischer Lösungen wurde nach der von *Paquette* beschriebenen Titrations-Methode bestimmt.⁹²

⁹² H.-S. Lin, L. Paquette, *Synth. Commun.* **1994**, 24, 2503.

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 verwendeten Säulendurchmesser und Kieselgelmengen richteten sich nach den von *Still* ausgearbeiteten Parametern.⁹³

Für die Dünnschichtchromatographie (DC) wurden Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ der Fa. Merck verwendet. Die Entwicklung der Chromatogramme erfolgte nach den folgenden Verfahren:

- Bestrahlung der DC-Platte mit UV-Licht der Wellenlänge $\lambda = 254$ nm.
- Eintauchen der DC-Platte in eine basische Kaliumpermanganat-Lösung (3.0 g KMnO_4 , 20.0 g K_2CO_3 und 0.3 g KOH in 300 mL destilliertem Wasser) und anschließendes vorsichtiges Erwärmen mit einem Heißluftfön.
- Eintauchen der DC-Platte in eine Cer-Molybdophosphorsäure-Lösung (2.0 g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$, 12 mL konz. H_2SO_4 , 5.0 g Molybdophosphorsäure in 235 mL destilliertem Wasser) und anschließendes vorsichtiges Erwärmen mit einem Heißluftfön.

Analytik

Für literaturbekannte Substanzen (gekennzeichnet durch die entsprechende Fußnote) wurden die analytischen Daten mit den in der Literatur beschriebenen verglichen.

Infrarotspektroskopie

Infrarotspektren wurden an einem Nicolet 510 FT-IR-Spektrometer bzw. an einem Perkin-Elmer 281 IR-Spektrometer aufgenommen. Flüssige Proben wurden als Film zwischen zwei Natriumchlorid-Platten, feste Proben als Kaliumbromid-Pressling vermessen. Die Absorptionen wurden in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben. Der Aufnahmebereich erstreckte sich von $4000\text{-}400$ cm^{-1} .

⁹³ W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

Folgende Abkürzungen wurden zur Charakterisierung der Banden benutzt: vs (sehr stark), s (stark), m (mittel), w (schwach), br (breites Signal).

Kernresonanzspektroskopie

Kernresonanzspektren wurden an den Geräten ARX 200, AC 300, und AMX 600 der Fa. Bruker aufgenommen.

Alle angegebenen chemischen Verschiebungen sind als δ -Werte (ppm) bezogen auf Tetramethylsilan gegen den Restprotonengehalt des verwendeten deuterierten Lösungsmittels bzw. dessen Kohlenstoffatome bezogen.

	$^1\text{H-NMR}$	$^{13}\text{C-NMR}$
Chloroform- d_1	7.26 ppm	77.0 ppm
DMSO- d_6	2.50 ppm	39.4 ppm
THF- d_8	1.73 ppm	25.5 ppm
Pyridin- d_5	7.19 ppm	123.5 ppm
Benzol- d_6	7.27 ppm	128.0 ppm
Methanol- d_4	3.35 ppm	49.3 ppm

Zur Beschreibung der Signalmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen bzw. Kombinationen dieser verwendet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), quint (Quintett), sext (Sextett), sept (Septett), m (Multipllett), dd (Dublett von Dubletts), dt, (Dublett von Triplets), dq (Dublett von Quartetts), br (breites Signal).

Massenspektrometrie

Massenspektren wurden an den Geräten Varian MAT CH 7A (Elektronenstoßionisation, 70 eV) und Varian MAT 711 für hochaufgelöste Spektren (HRMS) aufgenommen. Außerdem wurde ein HP 6890 / MSD der Fa. Hewlett & Packard zur Kopplung von Gaschromatographie (Säule: 30 m x 250 μm x 0.25 μm , Säulenvordruck: 7 PSI, Heliumfluss: 1.0 mL/min) und massenspektrometrischer Detektion (GC/MS) eingesetzt.

Elementaranalyse

Die Verbrennungsanalysen wurden an einem CHN-Rapid-Elementaranalysator der Fa. Heraeus in den Routine-Analytikabteilungen des Fachbereiches Chemie der Philipps-Universität Marburg bzw. der Ludwigs-Maximilians-Universität München durchgeführt.

Schmelzpunkte

Schmelzpunkte wurden an einem B 540 der Fa. Büchi gemessen. Die angegebenen Temperaturen sind nicht korrigiert.

Gaschromatographie

Gaschromatographische Analysen wurden an den Geräten 5890 Series 2 (Säule: 5 % Phenylmethylpolysiloxan (HP Ultra 2) 12 m x 0.2 mm) und 6890 (Säule: 5 % Phenylmethylpolysiloxan (HP 5) 5 m x 0.25 mm) der Fa. Hewlett & Packard durchgeführt.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

Es wurde ein Gerät der Fa. Gynkotek mit automatischem Probengeber und UV-VIS-Dioden-Array-Detektor (DAD) mit verschiedenen Wellenlängen (215-280 nm) verwendet. Als stationäre Phase diente eine Säule RP 18 (125 mm x 3 mm) der Fa. Macherey & Nagel. Es wurden Acetonitril/Wasser-Gemische (je 0.1 % TFA) als Laufmittel verwendet. Der Gradient betrug 5–100 % Acetonitril in 20 min bei einem Laufmittelfluss von 0.8 mL/min.

2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 1) zur aromatischen Iodierung von Anilinen mit Iod und Silbersulfat

In einem Rundkolben mit Rührkern wurden Iod, (je nach Substrat 1.2-1.4 Äquiv. zur Monoiodierung; 2.0-2.1 Äquiv. zur Diiodierung) Silbersulfat (je nach Substrat 1.2-1.4 Äquiv. zur Monoiodierung; 2.0-2.1 Äquiv. zur Diiodierung) und das entsprechende Anilin (1.0 Äquiv.) in Ethanol (ca. 8 mL/mmol) gegeben und bei Raumtemperatur heftig gerührt bis DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und der Feststoff mit EtOAc (3 x ca. 3 mL/mmol) gewaschen. Das gesamte Filtrat wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand in CH₂Cl₂ (ca. 8 mL/mmol) aufgenommen. Die organische Phase wurde mit NaOH-Lösung (5 %-ig; ca. 3 mL/mmol) und Wasser (ca. 3 mL/mmol) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand entweder durch Kristallisation oder Säulenchromatographie gereinigt. Das erhaltene Produkt wurde anschließend bei 50 °C im ÖPV getrocknet.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 2) zur Formamidinschätzung von Anilinen mit *N,N*-Dimethylformamid-dimethylacetal

In einem trockenen Rundkolben mit Rührkern und aufgesetztem Rückflusskühler wurden das entsprechende Anilin (1.0 Äquiv.) und *N,N*-Dimethylformamid-dimethylacetal (je nach Substrat 1.5-3.0 Äquiv.) in Toluol (ca. 3-5 mL/mmol) gelöst und bei 140 °C so lange gerührt bis DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand entweder durch Kristallisation oder Säulenchromatographie gereinigt. Das erhaltene Produkt wurde anschließend bei 50 °C im ÖPV getrocknet.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 3) zur Darstellung funktionalisierter Grignard-Reagenzien in der Lösung durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion

In einem trockenen argonbefüllten 25-mL-Schlenkrohr mit Septum und Rührkern wurde der Iodaromat (1.0 Äquiv.) in trockenem THF (2 mL/mmol) gelöst und die Lösung auf eine vorgegebene Temperatur gekühlt. Dann wurde *i*-PrMgBr (1.1 Äquiv.) langsam mit Hilfe einer Einwegspritze hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bis zum vollständigen Umsatz (GC- oder DC-Kontrolle) bei dieser Temperatur gerührt. Wahlweise wurde dann zur Transmetallierung eine Lösung von CuCN·2LiCl (1.1-1.2 Äquiv.) hinzugegeben und 15-30 min lang bei einer vorgegebenen Temperatur gerührt. Das Elektrophil (1.2-3.0 Äquiv.) wurde hinzugegeben und das Reaktionsgemisch bei dieser Temperatur gerührt bis DC- oder GC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 4) zur Bestimmung der Beladung von Wang- bzw. Rink-MBHA-Harz

In einer 2 mL-Einwegspritze mit Filtereinsatz wurde das Polymer (50-150 mg) mit TFA/CH₂Cl₂/H₂O 9:1:1 bzw. TFA/CH₂Cl₂ 1:1 (jeweils 0.5-1.5 mL) versetzt und 15 min bzw. 30 min lang bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Abspaltung wurde in einen Rundkolben filtriert und das Polymer noch mit CH₂Cl₂ (3 x ca. 0.5 mL) nachgewaschen. Das gesamte Filtrat wurde im ÖPV erst bei Raumtemperatur und dann bei 50 °C bis zur Gewichtskonstanz eingengt. Die Produktausbeute wurde durch Auswaage bestimmt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 5) zur Darstellung polymergebundener funktionalisierter Grignard-Reagenzien durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion

In einem trockenen argonbefüllten 10-mL-Schlenkrohr mit Septum und Rührkern wurde der polymergebundene Iodaromat (1.0 Äquiv.) in trockenem THF (0.3-0.5 mL/100 mg Polymer) gequellt und die Lösung auf eine bestimmte Temperatur gekühlt. Dann wurde *i*-PrMgBr (8 Äquiv.) langsam mit Hilfe einer Einwegspritze hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bis zum vollständigen Umsatz (HPLC-Kontrolle) bei dieser Temperatur gerührt. Wahlweise wurde dann zur Transmetallierung eine Lösung von CuCN·2LiCl (1 M in THF, 10 Äquiv.)

hinzugetropft und 15-30 min lang bei einer bestimmten Temperatur gerührt. Das Elektrophil (15 Äquiv.) wurde hinzugegeben und das Reaktionsgemisch bei einer bestimmten Temperatur gerührt bis HPLC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Die Reaktion wurde durch Zugabe von MeOH (0.5 mL) beendet. Dann wurde das Polymer filtriert und abwechselnd jeweils dreimal mit THF (2 mL), DMF (2 mL) und MeOH (2 mL) gewaschen. Dann wurde das Harz dreimal mit CH₂Cl₂ (2 mL) gewaschen und über Nacht bei 55 °C getrocknet. Zur Bestimmung der HPLC-Reinheit und der Polymerbeladung wurde das Harz nach AAV 4 mit TFA/CH₂Cl₂/H₂O 9:1:1 behandelt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 6) zur Darstellung polymergebundener funktionalisierter Chinazolinone

Das nach AAV 5 durch Zugabe eines Isocyanates erzeugte polymergebundene Amid (1.0 Äquiv.) wurde in einem trockenen mit argonbefüllten 10 mL-Schlenkrohr mit Septum und Rührkern in trockenem THF (0.3-0.5 mL/100 mg Polymer) gequellt. Eine Lösung von ZnCl₂ (1.15 M in THF, 15 Äquiv.) wurde hinzugefügt und die Suspension solange bei 60 °C gerührt bis HPLC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Die Reaktion wurde durch Zugabe von MeOH (0.5 mL) beendet. Dann wurde das Polymer filtriert und abwechselnd jeweils dreimal mit THF (2 mL), DMF (2 mL) und MeOH (2 mL) gewaschen. Dann wurde das Harz dreimal mit CH₂Cl₂ (2 mL) gewaschen und über Nacht bei 55 °C getrocknet. Zur Bestimmung der Polymerbeladung wurde das Harz nach AAV 4 mit TFA/CH₂Cl₂/H₂O 9:1:1 behandelt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 7) zur Darstellung funktionalisierter Benzimidazole in der Lösung

In einem trockenen argonbefüllten 10 mL-Schlenkrohr mit Septum und Rührkern wurde das Edukt (1.0 Äquiv.) in THF (2 mL/mmol) gelöst und PhMgCl (25 %-ig in THF, 2.2 Äquiv.) hinzugetropft. Das Gemisch wurde nun solange bei -40 °C gerührt bis DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von MeOH (0.5 mL) beendet und das Reaktionsgemisch entweder wässrig aufgearbeitet oder direkt auf Kieselgel aufgezogen. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 8) zur Darstellung polymergebundener funktionalisierter Benzimidazole

In einem trockenen argonbefüllten 10 mL-Schlenkrohr mit Septum und Rührkern wurde das polymergebundene Edukt (100 mg) in THF (0.5 mL) für 5 min gequell und PhMgCl (25 %ig in THF, 10 Äquiv.) bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ hinzugegeben. Das Gemisch wurde nun solange gerührt bis HPLC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von MeOH (0.5 mL) beendet, das Polymer filtriert und abwechselnd jeweils dreimal mit THF (2 mL), DMF (2 mL) und MeOH (2 mL) gewaschen. Das Harz wurde dreimal mit CH_2Cl_2 (2 mL) gewaschen und über Nacht bei $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ getrocknet. Zur Bestimmung der HPLC-Reinheit und der Polymerbeladung wurde das Harz nach AAV 4 mit TFA/ CH_2Cl_2 / H_2O 9:1:1 behandelt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 9) zur Palladium-katalysierten Kreuzkupplung funktionalisierter Arylzinkverbindungen mit funktionalisierten Iodaromaten in der Lösung

In einem trockenen argonbefüllten 10 mL-Schlenkrohr mit Septum und Rührkern wurde aus $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (21.6 mg, 0.0375 mmol) und tfp (17.4 mg, 0.075 mmol) der Katalysator in THF (2.5 mL) präformiert und der Iodaromat (1.5 mmol) hinzugegeben. Nach AAV 3 wurde der Iodaromat (2.25 mmol), welcher zur Darstellung des Organozinkreagenzes dienen sollte, in trockenem THF (0.5 mL) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *i*-PrMgBr (1.25 mL, 0.54 M in THF, 2.48 mmol) innerhalb von 1 h umgesetzt. Dann wurde mit ZnBr_2 (1.65 mL, 1.5 M in THF, 2.48 mmol) innerhalb von 30 min transmetalliert, wobei auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Diese Suspension wurde zur Katalysator-Lösung gegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Umsatz des Eduktes gerührt. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung (5 mL) beendet. Das Gemisch wurde auf Wasser (30 mL) gegeben die wässrige Phase mit EtOAc (4 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 10) zur Palladium-katalysierten Kreuzkupplung funktionalisierter Arylzinkverbindungen mit polymergebundenen funktionalisierten Iodaromaten

In einem trockenen argonbefüllten 10 mL-Schlenkrohr mit Septum und Rührkern wurde polymergebundenes Edukt (200 mg, 0.0118 mmol) für 5 min in einer Lösung aus Pd(dba)₂ (3.2 mg, 0.006 mmol) und tfp (2.8 mg, 0.013 mmol) in trockenem THF (0.8 mL) gequellt. Nach AAV 3 wurde der Iodaromat (0.8 mmol) in trockenem THF (0.5 mL) bei -20 °C mit *i*-PrMgBr (1.65 mL, 0.54 M in THF, 0.89 mmol) umgesetzt. Dann wurde mit ZnBr₂ (0.64 mL, 1.5 M in THF, 0.96 mmol) innerhalb von 30 min transmetalliert, wobei auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Diese Suspension wurde mit Hilfe einer Transfernadel auf das gequollene Polymer getropft und solange gerührt bis HPLC-Kontrolle vollständigen Umsatz angezeigt hatte. Die Reaktion wurde durch Zugabe von MeOH (0.5 mL) beendet, das Polymer filtriert und abwechselnd jeweils dreimal mit THF (2 mL), DMF (2 mL) und MeOH (2 mL) gewaschen. Das Harz wurde dreimal mit CH₂Cl₂ (2 mL) gewaschen und über Nacht bei 55 °C getrocknet. Zur Bestimmung der HPLC-Reinheit und der Polymerbeladung wurde das Harz nach AAV 4 mit TFA/CH₂Cl₂/H₂O 9:1:1 behandelt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 11) zur Kreuzkupplung funktionalisierter Arylmagnesiumverbindungen mit Alkenylhalogeniden in der Lösung unter Verwendung katalytischer Mengen Fe(acac)₃

In einem trockenen argonbefüllten 10-mL-Schlenkrohr mit Septum und Rührkern wurde der Iodaromat (1.4 mmol) in trockenem THF (2 mL) gelöst und die Lösung auf -20 °C gekühlt. Dann wurde *i*-PrMgBr (3.0 mL, 0.54 M in THF, 1.6 mmol) langsam mit Hilfe einer Einwegspritze hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bis zum vollständigen Umsatz (GC- oder DC-Kontrolle) bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde erst das Halogenalkan (1.0 mmol) und dann eine Lösung von Fe(acac)₃ (0.05 mmol) in THF (0.5 mL) hinzugegeben und so lange bei -20 °C gerührt bis GC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von MeOH (0.5 mL) beendet, auf halbgesättigte NH₄Cl-Lösung (20 mL) gegeben und mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 12) zur Kreuzkupplung polymergebundener funktionalisierter Arylmagnesiumverbindungen mit Alkenylhalogeniden unter Verwendung katalytischer Mengen $\text{Fe}(\text{acac})_3$

In einem trockenen argonbefüllten 10-mL-Schlenkrohr mit Septum und Rührkern wurde der polymergebundene Iodaromat (100 mg, 0.064 mmol) in trockenem THF (0.4 mL) für 5 min gequellt und die Suspension auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Dann wurde *i*-PrMgBr (0.60 mL, 0.54 M in THF, 0.32 mmol) langsam mit Hilfe einer Einwegspritze hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bis zum vollständigen Umsatz (HPLC-Kontrolle) bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde erst das Halogenalkan (1.0 mmol) und dann eine Lösung von $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (0.05 mmol) in THF (0.5 mL) hinzugegeben und so lange bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt bis HPLC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Die Reaktion wurde durch Zugabe von MeOH (0.5 mL) beendet, das Polymer filtriert und abwechselnd jeweils dreimal mit THF (2 mL), DMF (2 mL) und MeOH (2 mL) gewaschen. Das Harz wurde dreimal mit CH_2Cl_2 (2 mL) gewaschen und über Nacht bei $55\text{ }^\circ\text{C}$ getrocknet. Zur Bestimmung der HPLC-Reinheit und der Polymerbeladung wurde das Harz nach AAV 4 mit TFA/ CH_2Cl_2 / H_2O 9:1:1 behandelt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 13) zur Kreuzkupplung funktionalisierter Arylmagnesiumverbindungen mit Iodalkanen unter Verwendung stöchiometrischer Mengen $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$

In einem trockenen argonbefüllten 25-mL-Schlenkrohr mit Septum und Rührkern wurde der Iodaromat (2.5 mmol) in trockenem THF (2.5 mL) gelöst und die Lösung auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Dann wurde *i*-PrMgBr (5.1 mL, 0.54 M in THF, 2.75 mmol) langsam mit Hilfe einer Einwegspritze hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bis zum vollständigen Umsatz (GC- oder DC-Kontrolle) bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Dann wurde eine Lösung von $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (2.75 mL, 1 M in THF, 2.75 mmol) hinzugegeben und innerhalb von 30 min auf Raumtemperatur erwärmt. Trimethylphosphit (4.8 mmol) wurde hinzugegeben und die nun klare Lösung 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Das primäre Iodalkan (2 mmol) wurde hinzugegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur solange gerührt bis GC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter

NH₄Cl-Lösung (5 mL) beendet. Das Gemisch wurde auf Wasser (50 mL) gegeben und mit EtOAc (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 14) zur Kreuzkupplung funktionalisierter Arylmagnesiumverbindungen unter Verwendung katalytischer Mengen CuCN·2LiCl

In einem trockenen argonbefüllten 25-mL-Schlenkrohr mit Septum und Rührkern wurde der Iodaromat (2.5 mmol) in trockenem THF (2.5 mL) gelöst und auf –20 °C gekühlt. Dann wurde *i*-PrMgBr (2.1 mL, 1.3 M in THF, 2.73 mmol) langsam mit Hilfe einer Einwegspritze hinzuge tropft. Das Reaktionsgemisch wurde bis zum vollständigen Umsatz (GC- oder DC-Kontrolle) bei –20 °C gerührt. Dann wurde eine Lösung von CuCN·2LiCl (0.5 mL, 1 M in THF, 0.5 mmol) hinzuge tropft. Das Reaktionsgemisch wurde noch 15 min bei –20 °C gerührt. Dann wurde das primäre Iodalkan (2 mmol) hinzugegeben und die Temperatur auf –5 °C eingestellt. Das Reaktionsgemisch wurde bei –5 °C solange gerührt bis GC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer Lösung aus gesättigter NH₄Cl-Lösung und NH₃ (25 %-ig) (9:1, 5 mL) beendet. Das Gemisch wurde auf Wasser gegeben und mit CH₂Cl₂ (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (40 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 15) zur Sonogashira-Kupplung funktionalisierter Iodaromaten in der Lösung

In einem 50 mL-Stickstoffkolben mit Rührkern und Septum wurde der Iodaromat (1.0 Äquiv.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1 mol-%) und CuI (2 mol-%) vorgelegt. Das Gefäß wurde dreimal jeweils abwechselnd evakuiert und dann mit Argon gespült. Dann wurde Toluol (2 mL/mmol) und Diethylamin (2 mL/mmol) hinzugegeben und das Gemisch für 5 min gerührt. Anschließend wurde das terminale Alkin (1.5 Äquiv.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch bis zum vollständigen Umsatz (GC-Kontrolle) bei Raumtemperatur

gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung (2 mL/mmol) und Wasser (2 mL/mmol) beendet. Das Gemisch wurde mit EtOAc (3 x 20 mL/mmol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 16) zur basenvermittelten Darstellung funktionalisierter Indole in der Lösung

In einem trockenen argonbefüllten 25-mL-Schlenkrohr mit Septum und Rührkern wurde Kaliumhydrid (1.8 mmol) in NMP (5 mL) suspendiert. Dann wurde das *ortho*-Ethinylalkin (1.0 mmol) in NMP (3 mL) gelöst und hinzuge tropft. Das Reaktionsgemisch wurde bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von EtOH (2 mL) wurde die Reaktion beendet. Das Reaktionsgemisch wurde auf Wasser (100 mL) gegossen und mit EtOAc (4 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV17) zur Darstellung von Carbonsäuren durch Verseifung von Carbonsäureestern

In einem 250 mL-Rundkolben wurde der Carbonsäureester (5.0 mmol) und KOH (25 mmol) in MeOH/ H_2O (80 mL) gelöst und über Nacht bei 50 °C gerührt. Nachdem DC-Kontrolle vollständigen Umsatz angezeigt hatte, wurde das Reaktionsgemisch durch Zugabe von konz. Salzsäure auf etwa pH = 6 eingestellt. Danach wurde das Methanol weitgehend im Rotationsverdampfer abdestilliert und die wässrige Phase mit EtOAc (6 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt. Zum Schluß wurde das Produkt etwa 2-3 h im ÖPV getrocknet.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV18) zur Beladung von entschütztem Rink-MBHA-Harz

In einem 25 mL-Schüttelglas wurde entschütztes Rink-MBHA-Harz (2.00 g, 1.26 mmol) im Lösungsmittel (15 mL) suspendiert und mit der Carbonsäure (3.84 mmol) sowie *N,N*-Diisopropylcarbonyldiimid (485 mg, 3.84 mmol). Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei Raumtemperatur geschüttelt, anschließend das Harz filtriert und jeweils dreimal abwechselnd mit THF (15 mL), DMF (15 mL) und MeOH (15 mL) gewaschen. Zum Schluß wurde das Harz dreimal mit CH₂Cl₂ (15 mL) gewaschen und über Nacht bei 55 °C getrocknet. Zur Bestimmung der HPLC-Reinheit und der Polymerbeladung wurde das Harz nach AAV 4 mit TFA/CH₂Cl₂ 1:1 behandelt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 19) zur Sonogashira-Kupplung polymergebundener funktionalisierter Iodaromaten

In einem 10 mL-Schlenkrohr mit Rührkern und Septum wurde der polymergebundene Iodaromat (300 mg, 1.0 Äquiv.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5.0-5.5 mg, 0.007 mmol, 5 mol-%) und CuI (2.7-3.1 mg, 0.015 mmol, 10 mol-%) vorgelegt. Das Gefäß wurde dreimal jeweils abwechselnd evakuiert und dann mit Argon gespült. Dann wurde das Polymer durch Zugabe von Toluol (3 mL) für 5 min gequellt. Diethylamin (3 mL) und das terminale Alkin (5.0 Äquiv.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch bis zum vollständigen Umsatz (HPLC-Kontrolle) bei Raumtemperatur gerührt. Das Polymer wurde filtriert und abwechselnd jeweils dreimal mit THF (5 mL), DMF (5 mL) und MeOH (5 mL) gewaschen. Das Harz wurde dreimal mit CH₂Cl₂ (5 mL) gewaschen und über Nacht bei 55 °C getrocknet. Zur Bestimmung der HPLC-Reinheit und der Polymerbeladung wurde das Harz nach AAV 4 mit TFA/CH₂Cl₂ 1:1 behandelt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 20) zur basenvermittelten Darstellung polymergebundener funktionalisierter Indole

In einem trockenen argonbefüllten 10 mL-Schlenkrohr mit Rührkern und Septum wurde das polymergebundene *ortho*-Ethynylalkin (150 mg, 1.0 Äquiv.) vorgelegt. Toluol (1 mL) wurde

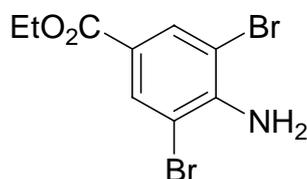
hinzugegeben und das Polymer für 5 min gequellt. Dann wurde KO t -Bu (8 Äquiv.) in NMP (4 mL) gelöst und hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch bis zum vollständigen Umsatz (HPLC-Kontrolle) bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde durch Zugabe von Toluol (3 mL) verdünnt. Das Polymer wurde filtriert und zunächst dreimal mit Toluol/NMP/MeOH 9:1:1 (5 mL) gewaschen. Dann wurde abwechselnd jeweils dreimal mit THF (5 mL), DMF (5 mL) und MeOH (5 mL) gewaschen. Das Harz wurde dreimal mit CH₂Cl₂ (5 mL) gewaschen und über Nacht bei 55 °C getrocknet. Zur Bestimmung der HPLC-Reinheit und der Polymerbeladung wurde das Harz nach AAV 4 mit TFA/CH₂Cl₂ 1:1 behandelt.

3 Darstellung funktionalisierter Heterocyclen durch eine Halogen-Magnesium-Austauschreaktion

3.1 Darstellung funktionalisierter geschützter Aniline

3.1.1 Darstellung der bromierten Ausgangsverbindung

Darstellung von Ethyl-4-amino-3,5-dibrombenzoat (**15**)



In einem 250 mL-Rundkolben wurden Calciumcarbonat (5.03 g, 50.3 mmol) und Benzyltrimethylammoniumbromid (10.10 g; 44.1 mmol) in Dichlormethan (120 mL) und Methanol (40 mL) unter Rühren bei Raumtemperatur suspendiert. Dann wurde Ethyl-4-aminobenzoat (3.31 g; 20.0 mmol) hinzugegeben. Der Rundkolben wurde nun durch ein Septum mit Kanüle verschlossen, so dass Druckausgleich gewährleistet war. Dann wurde Brom (6.99 g; 43.7 mmol) vorsichtig mit Hilfe einer Einwegspritze zugetropft. Nach 30 min rühren war der Umsatz vollständig (DC-Kontrolle) und die Reaktion wurde durch Zugabe von Natriumthiosulfat (1.31 g, 8.3 mmol) beendet. Die Feststoffe wurden abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Wasser (50 mL) wurde hinzugegeben und das Gemisch mit Ethylacetat (4 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert. Das Produkt **15** wurde als weißer kristalliner Feststoff (5.35 g, 83 %) isoliert.

Smp.: 108-109 °C.

IR (v/cm⁻¹, KBr): 3429 (w), 1720 (m), 1611 (m), 1366 (w), 1303 (w), 1259 (m), 1023 (w), 761 (w).

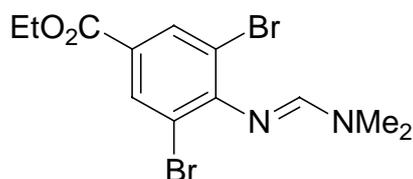
¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8.05 (s, 2H), 4.95 (br s, 2H), 4.32 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz): 164.4, 145.6, 133.3, 121.3, 107.3, 61.0, 14.3.

MS (EI): 325/323/321 (M^+ , 23/46/23), 297/295/293 (18/38/20), 280/278/276 (48/100/50), 252/250/248 (6/12/7), 170/168 (16/16), 90 (18), 63 (10).

$\text{C}_9\text{H}_9\text{Br}_2\text{NO}_2$ (322.98)	ber.:	C, 33.47	H, 2.81	N, 4.34
	gef.:	C, 33.62	H, 2.74	N, 4.22

Darstellung von Ethyl-3,5-dibrom-4-[(*E*)-(dimethylamino)methyliden]amino}benzoat (**16**)



Nach AAV 2 wurden Ethyl-4-amino-3,5-dibrombenzoat **15** (4.81 g; 15.0 mmol) und DMF-DMA (5.45 g; 45.8 mmol) in Toluol (30 mL) 4 Tage lang bei 140 °C umgesetzt. Nach Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH_2Cl_2) des ölig gelben Rückstandes wurde das Produkt **16** als weißer Feststoff (5.09 g, 90 %) isoliert.

Smp.: 94-95 °C.

IR (v/cm^{-1} , KBr): 3430 (m), 3081 (w), 2984 (w), 1705 (s), 1664 (s), 1587 (m), 1540 (m), 1451 (m), 1378 (m), 1259 (s), 1202 (s), 1176 (m), 1133 (m), 1025 (w), 924 (w), 761 (m), 741 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 300 MHz): 8.12 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 4.31 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.05 (s, 6H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

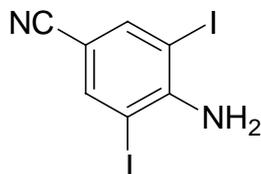
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz): 164.4, 154.5, 152.8, 133.1, 125.6, 117.7, 61.1, 40.1, 34.2, 14.2.

MS (EI): 380/378/376 (M^+ , 31/64/33), 335/333/331 (10/19/10), 308 (9), 299/297 (76/79), 271/269 (98/100), 228 (18), 145 (9), 74 (7).

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (378.06)	ber.:	C, 38.12	H, 7.41	N, 3.73	Br, 42.27
	gef.:	C, 38.17	H, 7.39	N, 3.67	Br, 41.78

3.1.2 Darstellung der iodierten Ausgangsverbindungen

Darstellung von 4-Amino-3,5-diiodbenzonitril (**21a**)



Nach AAV 1 wurden Iod (25.44 g, 100.0 mmol), Silbersulfat (31.24 g, 100.0 mmol) und 4-Aminobenzonitril (5.90 g, 50.0 mmol) in Ethanol (800 mL) gegeben und 4 h bei Raumtemperatur heftig gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert. Das Produkt **21a** wurde als gelbbrauner kristalliner Feststoff (15.74 g, 85 %) isoliert.

Smp.: 181-182 °C.

IR (ν/cm^{-1} , KBr): 3456 (m), 3350 (s), 2221 (s), 1758 (w), 1610 (s), 1512 (w), 1469 (s), 1460 (s), 1295 (m), 1197 (m), 1049 (w), 882 (m), 713 (m).

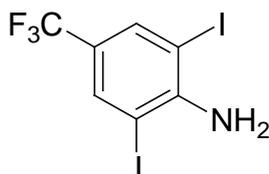
$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 300 MHz): 7.87 (s, 2H), 5.17 (br s, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz): 149.9, 142.5, 120.9, 103.5, 79.1.

MS (ED): 370 (M^+ , 100), 243 (13), 116 (28).

$\text{C}_7\text{H}_4\text{I}_2\text{N}_2$ (369.93)	ber.:	C, 22.73	H, 1.09	N, 7.57
	gef.:	C, 22.58	H, 0.80	N, 7.46

Darstellung von 2,6-Diiod-4-(trifluormethyl)anilin (**21b**)



Nach AAV 1 wurden Iod (25.43 g, 100.0 mmol), Silbersulfat (31.22 g, 100.0 mmol) und 4-Trifluormethylanilin (8.06 g, 50.0 mmol) in Ethanol (800 mL) gegeben und 2 h bei Raumtemperatur heftig gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt aus Ethanol

umkristallisiert. Das Produkt **21b** wurde als weißer kristalliner Feststoff (17.14 g, 83 %) isoliert.

Smp.: 96 °C.

IR (ν/cm^{-1} , KBr): 3469 (br m), 3410 (w), 3323 (m), 1611 (s), 1398 (m), 1317 (s), 1281 (s), 1154 (s), 1109 (s), 1094 (s), 1048 (w), 892 (m), 717 (w), 706 (w), 640 (w).

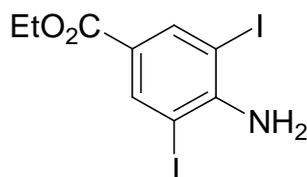
$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 300 MHz): 7.86 (s, 2H), 4.96 (br s, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz): 148.9, 136.4 (q, $J = 3.9$ Hz), 124.1, 122.8, 122.3, 120.5, 79.5.

MS (EI): 413 (M^+ , 100), 394 (4), 286 (4), 159 (24).

$\text{C}_7\text{H}_4\text{F}_3\text{I}_2\text{N}$ (412.92) ber.:	C, 20.36	H, 0.98	N, 3.39	I, 61.47
gef.:	C, 20.37	H, 0.98	N, 3.36	I, 61.45

Darstellung von Ethyl-4-amino-3,5-diiodbenzoat (**21c**)



Nach AAV 1 wurden 4-Aminobenzoesäureethylester (8.25 g, 50 mmol), Iod (25.48 g, 100 mmol) und Ag_2SO_4 (31.30 g, 100 mol) in Ethanol (300 mL) suspendiert und 30 min bei Raumtemperatur heftig gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert. Verbindung **21c** wurde als weißer feinkristalliner Feststoff (18.34 g, 88 %) isoliert.

Smp.: 150–151 °C.

IR (ν/cm^{-1} , KBr): 3410 (br s), 3322 (s), 1714 (s), 1610 (s), 1462 (w), 1391 (w), 1364 (w), 1296 (m), 1258 (s), 1132 (w), 1022 (w), 904 (w), 762 (w), 703 (w).

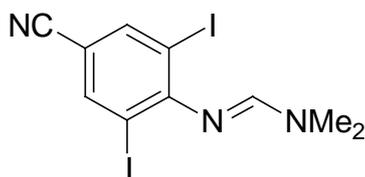
$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 300 MHz): 8.30 (s, 2H), 5.04 (br s, 2H), 4.32 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz): 163.9, 149.6, 140.9, 122.8, 79.4, 61.0, 14.3.

MS (EI): 417 (M^+ , 100), 389 (30), 372 (75), 217 (11), 90 (12).

HRMS für C₉H₉I₂NO₂ ber.: 416.8723
gef.: 416.8697

Darstellung von *N'*-(4-Cyano-2,6-diiodphenyl)-*N,N*-dimethylimidofornamid (18a**)**



Nach AAV 2 wurden 4-Amino-3,5-diiodbenzonitril **21a** (14.80 g, 40.0 mmol) und DMF-DMA (14.40 g, 120.0 mmol) in Toluol (120 mL) 6 Tage lang bei 140 °C umgesetzt. Nach Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂) des ölig braunen Rückstandes wurde das Produkt **18a** als gelber Feststoff (14.45 g, 85 %) isoliert.

Smp.: 133-134 °C.

IR (ν/cm⁻¹, KBr): 3411 (w), 3050 (w), 2946 (w), 2218 (m), 1632 (s), 1563 (s), 1444 (m), 1395 (s), 1274 (m), 1190 (m), 1105 (m), 970 (w), 882 (m), 714 (m), 601 (w).

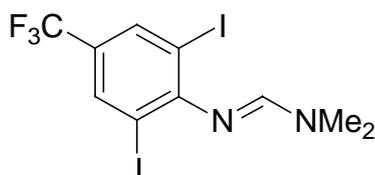
¹H-NMR (δ/ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz): 8.32 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.98 (s, 3H).

¹³C-NMR (δ/ppm, DMSO-*d*₆, 75 MHz): 158.2, 154.9, 141.6, 116.3, 106.6, 92.7, 39.4, 33.9.

MS (EI): 425 (M⁺, 75), 354 (7), 298 (100), 257 (16), 171 (41), 100 (20).

C₁₀H₉I₂N₃ (425.01) ber.: C, 28.26 H, 2.13 N, 9.89
gef.: C, 28.49 H, 1.97 N, 9.98

Darstellung von *N'*-[2,6-Diiod-4-(trifluormethyl)phenyl]-*N,N*-dimethylimidofornamid (18b**)**



Nach AAV 2 wurden 2,6-Diiod-4-trifluormethylanilin **21b** (16.52 g, 40.0 mmol) und DMF-DMA (14.36 g, 120.0 mmol) in Toluol (120 mL) 6 Tage lang bei 140 °C umgesetzt. Nach Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂) des ölig braunen Rückstandes wurde das Produkt **18b** als blassgelber Feststoff (14.56 g, 78 %) isoliert.

Smp.: 104 °C.

IR (v/cm⁻¹, KBr): 3436 (m), 2936 (w), 1643 (vs), 1582 (s), 1434 (m), 1369 (s), 1297 (vs), 1254 (m), 1200 (m), 1129 (s), 1105 (s), 1089 (s), 1050 (m), 891 (m), 881 (m), 740 (m), 708 (m), 680 (m).

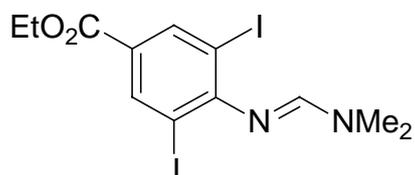
¹H-NMR (δ/ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz): 8.06 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.99 (s, 3H).

¹³C-NMR (δ/ppm, DMSO-*d*₆, 75 MHz): 157.6, 155.3, 135.1 (q, *J* = 32.6 Hz), 124.6 (q, *J* = 32.6 Hz), 120.4, 92.9, 39.3, 33.9.

MS (ED): 468 (M⁺, 72), 449 (7), 341 (100), 300 (16), 214 (23), 143 (12).

C₁₀H₉F₃I₂N₂ (468.00)	ber.:	C, 25.66	H, 1.94	N, 5.99	I, 54.23
	gef.:	C, 25.69	H, 1.91	N, 5.94	I, 54.20

Darstellung von Ethyl-4-[(*E*)-(dimethylamino)methyliden]amino}-3,5-diiodbenzoat (18c**)**



Nach AAV 2 wurden Ethyl-4-amino-3,5-diiodbenzoat **21c** (16.68 g, 40.0 mmol) und DMF-DMA (14.38 g, 120.0 mmol) in Toluol (120 mL) 6 Tage lang bei 140 °C umgesetzt. Nach Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂) des ölig braunen Rückstandes wurde das Produkt **18c** als blassgelber Feststoff (17.19 g, 91 %) isoliert.

Smp.: 75-76 °C.

IR (v/cm⁻¹, KBr): 3436 (br m), 1697 (s), 1637 (s), 1566 (s), 1374 (m), 1260 (s), 1102 (s), 1025 (w), 978 (w), 910 (w), 882 (w), 867 (w), 829 (w), 766 (m), 73 (w), 703 (m).

¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8.43 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.33 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.09 (br s, 6H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz): 157.0, 154.7, 140.4, 127.0, 91.5, 61.2, 40.2, 34.6, 14.3.

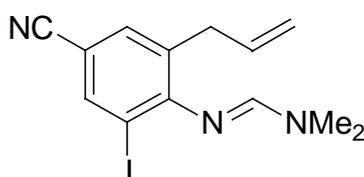
MS (EI): 472 (M^+ , 100), 427 (15), 345 (52), 317 (95), 277 (16), 190 (28), 145 (16), 74 (10).

HRMS für $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_2$ ber.: 471.9145

gef.: 471.9164

3.1.3 Reaktionen in der Lösung

Darstellung von *N'*-(2-Allyl-4-cyano-6-iodphenyl)-*N,N*-dimethylimidofornamid (**23a**)



Nach AAV 3 wurde *N'*-(4-Cyano-2,6-diiodphenyl)-*N,N*-dimethylimidofornamid **18a** (1.27 g, 3.0 mmol) in trockenem THF (6 mL) gelöst und bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ mit *i*-PrMgBr (6.1 mL, 0.54 M in THF, 3.3 mmol) innerhalb von 10 min umgesetzt. Dann wurde eine Lösung von $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (3.3 mL, 1 M in THF, 3.3 mmol) hinzugefügt und 30 min bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Allylbromid (1.29 g, 9.0 mmol) wurde hinzugegeben und 1 h bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Pentan/EtOAc 85:15) gereinigt. Das Produkt **23a** wurde als blassgelber Feststoff (517 mg, 53 %) isoliert.

Smp.: $59\text{ }^\circ\text{C}$.

IR (v/cm^{-1} , KBr): 3436 (m), 2922 (w), 2225 (m), 1643 (s), 1582 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 300 MHz): 7.92 (d, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.93-5.79 (m, 1H), 5.08 (dq, $J = 1.5\text{ Hz}$, $J = 10.2\text{ Hz}$, 1H); 4.98 (dq, $J = 1.5\text{ Hz}$, $J = 17.4\text{ Hz}$, 1H), 3.31 (d, $J = 6.6\text{ Hz}$, 2H), 3.04 (s, 6H).

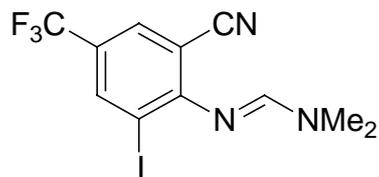
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz): 156.5, 153.8, 140.2, 136.2, 133.5, 132.9, 118.1, 116.7, 106.7, 94.4, 40.0, 36.8, 34.3.

MS (EI): 339 (M^+ , 12), 324 (12), 295 (33), 212 (100), 155 (67).

HRMS für $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{IN}_3$ ber.: 339.0232

gef.: 339.0219

Darstellung von *N'*-[2-Cyano-6-iod-4-(trifluormethyl)phenyl]-*N,N*-dimethylimidoformamid (23b)



Nach AAV 3 wurde *N'*-[2,6-Diiod-4-(trifluormethyl)phenyl]-*N,N*-dimethylimidoformamid **18b** (1.40 g, 3.0 mmol) in trockenem THF (6 mL) gelöst und bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *i*-PrMgBr (6.1 mL, 0.54 M in THF, 3.3 mmol) innerhalb von 5 min umgesetzt. Dann wurde Tosylcyanid (1.13 g, 6.2 mmol) hinzugegeben und 4 h bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Pentan/EtOAc 90:10) gereinigt. Das Produkt **23b** wurde als weißer Feststoff (653 mg, 50 %) isoliert.

Smp.: 101 $^{\circ}\text{C}$.

IR (ν/cm^{-1} , KBr): 3436 (m), 2927 (w), 2227 (w), 1642 (s), 1597 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 300 MHz): 8.17 (d, $J = 2.1\text{ Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J = 2.1\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (s, 1H), 3.15-3.12 (2 s, 6H).

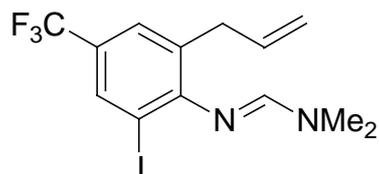
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz): 158.4, 154.0, 139.7 (q, $J = 3.5\text{ Hz}$), 130.5 (q, $J = 4.1\text{ Hz}$), 124.8 (t, $J = 39.1\text{ Hz}$), 120.6, 117.2, 103.3, 96.7, 40.5, 34.7.

MS (ED): 367 (M^+ , 100), 348 (12), 325 (45), 240 (85), 224 (11), 199 (18), 169 (16).

HRMS für $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{IN}_3$ ber.: 366.9793

gef.: 366.9790

Darstellung von *N'*-[2-Allyl-6-iod-4-(trifluormethyl)phenyl]-*N,N*-dimethylimidoformamid (23c)



Nach AAV 3 wurde *N'*-[2,6-Diiod-4-(trifluormethyl)phenyl]-*N,N*-dimethylimidoformamid **18b** (1.40 g, 3.0 mmol) in trockenem THF (6 mL) gelöst und bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *i*-PrMgBr (6.1 mL, 0.54 M in THF, 3.3 mmol) innerhalb von 5 min umgesetzt. Dann wurde eine Lösung von

CuCN·2LiCl (3.3 mL, 1 M in THF, 3.3 mmol) hinzugefügt und 30 min bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Allylbromid (1.29 g, 9.0 mmol) wurde hinzugegeben und 1 h bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Pentan/EtOAc 85:15) gereinigt. Das Produkt **23c** wurde als blassgelbes Öl (862 mg, 75 %) isoliert.

IR (ν/cm^{-1} , KBr): 2918 (m), 1651 (s), 1597 (s).

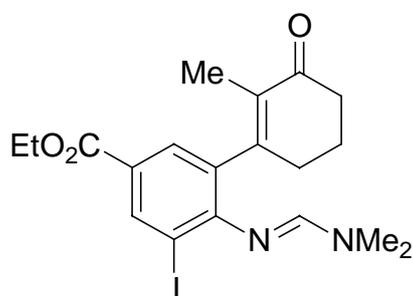
$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 300 MHz): 7.90 (d, $J = 1.2\text{ Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J = 1.2\text{ Hz}$, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.96-5.82 (m, 1H), 5.07 (dq, $J = 1.5, J = 10.2\text{ Hz}$, 1H), 4.99 (dq, $J = 1.5\text{ Hz}, J = 17.1\text{ Hz}$, 1H), 3.35 (d, $J = 6.6\text{ Hz}$, 2H), 3.04 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz): 155.3, 154.2, 136.7, 133.7 (q, $J = 4.1\text{ Hz}$), 133.1, 126.3 (q, $J = 3.6\text{ Hz}$), 125.8, 125.4, 116.3, 94.4, 40.0, 37.2, 34.3.

MS (EI): 382 (M^+ , 7), 363 (10), 338 (29), 255 (100), 211 (71), 198 (8).

HRMS für $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{IN}_2$ ber.: 382.0154
gef.: 382.0149

Darstellung von Ethyl-4-{{(E)-(dimethylamino)methyliden}amino}-3-iod-5-(2-methyl-3-oxo-1-cyclohexen-1-yl)benzoat (**23d**)



Nach AAV 3 wurde Ethyl-4-{{(E)-(dimethylamino)methyliden}amino}-3,5-diiodobenzoat **18c** (472 mg, 1.0 mmol) in trockenem THF (2 mL) gelöst und bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *i*-PrMgBr (2.1 mL, 0.54 M in THF, 1.1 mmol) innerhalb von 5 min umgesetzt. Dann wurde eine Lösung von CuCN·2LiCl (1.1 mL, 1 M in THF, 1.1 mmol) hinzugefügt und 30 min bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. 3-Iod-2-methylcyclohexenon (354 mg, 1.5 mmol) wurde hinzugegeben und 3 h bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Pentan/EtOAc 50:50) gereinigt. Das Produkt **23d** wurde als weißer Feststoff (397 mg, 87 %) isoliert.

Smp.: 98-99 °C.

IR (ν/cm^{-1} , KBr): 3437 (m), 2944 (w), 1714 (s), 1663 (s), 1639 (s), 1579 (s), 1450 (m), 1430 (m), 1285 (s), 1234 (s), 882 (m), 711 (s), 675 (m), 656 (m).

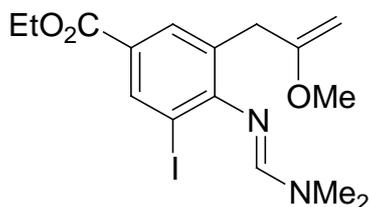
$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 300 MHz): 8.43 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.00-2.93 (2 s, 6H), 2.64-2.31 (m, 4H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 1H), 1.63 (t, $J = 1.8$ Hz, 3H), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz): 199.5, 165.1, 156.7, 153.6, 152.9, 139.7, 133.5, 132.9, 129.3, 125.5, 95.7, 61.0, 40.0, 38.0, 34.2, 31.3, 23.0, 14.3, 13.0.

MS (EI): 454 (M^+ , 81), 439 (37), 426 (66), 411 (32), 398 (78), 382 (98), 368 (55), 299 (73), 271 (100), 243 (24), 127(20).

HRMS für $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{IN}_2\text{O}_3$ ber.: 454.0753
gef.: 454.0726

Darstellung von Ethyl-4-[[*E*)-(dimethylamino)methyliden]amino]-3-iod-5-(2-methoxy-2-propenyl)benzoat (**23e**)



Nach AAV 3 wurde Ethyl-4-[[*E*)-(dimethylamino)methyliden]amino]-3,5-diiodbenzoat **18c** (3.81 g, 8.1 mmol) in trockenem THF (25 mL) gelöst und bei -20 °C innerhalb von 5 min mit *i*-PrMgCl (4.1 mL, 2.1 M in Et_2O , 8.6 mmol) umgesetzt bis DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Dann wurde eine Lösung von $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (8.8 mL, 1 M in THF, 8.8 mmol) hinzugefügt und 30 min bei -20 °C gerührt. 2-Methoxyallylbromid (4.04 g, 45 %-ig, 12.0 mmol) wurde zugegeben und 1 h lang bei -20 °C gerührt. Nachdem DC-Kontrolle vollständigen Umsatz angezeigt hatte, wurde die Reaktion durch Zugabe einer Lösung von gesättigter NH_4Cl -Lösung und NH_3 (25 %-ig) (9:1, 5 mL) beendet und in einen Scheidetrichter mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (40 mL) überführt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3×40 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Pentan/ Et_2O 75:25 unter Zusatz von 5 % NEt_3) gereinigt und das Produkt **23e** als schwach gelbes Öl (2.52 g, 75 %) isoliert.

IR (ν/cm^{-1} , Film): 2934 (m), 1714 (s), 1651 (s), 1586 (s), 1538 (w), 1463 (m), 1392 (s), 1369 (s), 1268 (s), 1178 (m), 1146 (m), 1105 (s), 1063 (m), 1026 (m), 805 (w), 769 (m), 704 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 300 MHz): 8.35 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.94 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.03 (br s, 6H), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

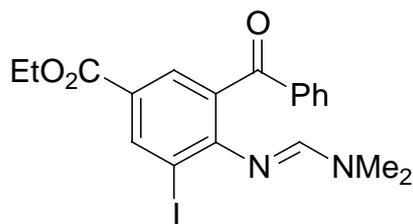
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz): 165.5, 163.3, 156.6, 154.1, 138.5, 131.6, 130.7, 125.6, 94.7, 82.4, 60.8, 54.9, 40.0, 38.1, 34.3, 14.3.

MS (EI): 209 (100), 190 (26), 130 (64), 105 (84), 77 (62), 51 (20).

HRMS für $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{IN}_2\text{O}_3$ ber.: 416.0597

gef.: 416.0631

Darstellung von Ethyl-3-benzoyl-4-[(*E*)-(dimethylamino)methyliden]amino-5-iodbenzoat (**23f**)



Nach AAV 3 wurde Ethyl 4-[(*E*)-(dimethylamino)methyliden]amino-3,5-diiodbenzoat **18c** (471 mg, 1.0 mmol) in trockenem THF (2 mL) gelöst und bei -20 °C mit *i*-PrMgBr (2.1 mL, 0.54 M in THF, 1.1 mmol) innerhalb von 5 min umgesetzt. Dann wurde eine Lösung von $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (1.1 mL, 1.0 M in THF, 1.1 mmol) hinzuge tropft und 30 min bei -20 °C gerührt. Benzoylchlorid (210 mg, 1.5 mmol) wurde hinzuge tropft und das Reaktionsgemisch noch 1 h bei -20 °C gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Pentan/Ethylacetat 80:20) gereinigt. Das Produkt **23f** wurde als blassgelber Feststoff (308 mg, 68 %) isoliert.

Smp.: 112°C.

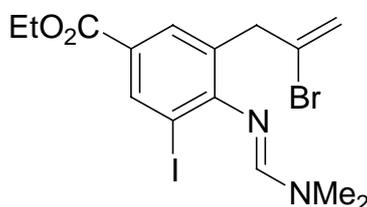
IR (ν/cm^{-1} , KBr): 3432 (m), 2982 (w), 2904 (w), 1716 (s), 1697 (s), 1641 (vs), 1585 (s), 1542 (w), 1415 (m), 1370 (m), 1270 (m), 1192 (m), 1144 (m), 1107 (s), 1028 (m), 890 (w), 835 (w), 769 (w).

¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8.48 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.71-7.53 (m, 6H), 4.33 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.09 (s, 6H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 75 MHz): 199.8, 165.3, 160.7, 152.6, 141.4, 140.4, 138.9, 132.7, 131.3, 130.6, 128.0, 126.6, 91.2, 60.1, 40.3, 34.5, 14.2.

HRMS für C₁₉H₁₉IN₂O₃ ber.: 450.0440
 gef.: 450.0443

Darstellung von Ethyl-3-(2-brom-2-propenyl)-4-{{(E)-(dimethylamino)methyliden}-amino}-5-iodbenzoat (23g)



Nach AAV 3 wurde Ethyl-4-{{(E)-(dimethylamino)methyliden}amino}-3,5-diiodbenzoat **18c** (943 mg, 2.0 mmol) in trockenem THF (4 mL) gelöst und bei -20 °C mit *i*-PrMgBr (4.1 mL, 0.54 M in THF, 2.2 mmol) innerhalb von 5 min umgesetzt. Dann wurde eine Lösung von CuCN·2LiCl (2.2 mL, 1.0 in THF, 2.2 mmol) hinzuge tropft und 30 min bei -20 °C gerührt. 2,3-Dibrompropen (752 mg, 80 %-ig, 3.0 mmol) wurde hinzuge tropft und das Reaktionsgemisch noch 30 min bei -20 °C gerührt. Nachdem DC-Kontrolle vollständigen Umsatz angezeigt hatte, wurde die Reaktion durch Zugabe einer gesättigten NH₄Cl-Lösung und NH₃ (25 %-ig) (9:1, 4 mL) beendet. Das Gemisch wurde auf gesättigte NH₄Cl-Lösung (20 mL) gegeben und mit EtOAc (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (30 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Pentan/Diethylether 80:20) gereinigt. Das Produkt **23g** wurde als blassgelber Feststoff (577 mg, 62 %) isoliert.

Smp.: 73 °C.

IR (ν/cm⁻¹, KBr): 3432 (m), 2982 (w), 2904 (w), 1702 (s), 1641 (vs), 1585 (s), 1542 (w), 1417 (m), 1370 (m), 1270 (m), 1192 (m), 1144 (m), 1107 (s), 1086 (m), 1028 (m), 890 (w), 835 (w), 769 (m), 702 (w).

¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8.40 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.48-5.45 (m, 1H), 5.43-5.41 (m, 1H), 4.34 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H); 3.05 (s, 6H), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 75 MHz): 165.3, 154.2, 139.3, 132.8, 131.7, 130.0, 125.9, 125.8, 118.0, 94.4, 60.9, 44.7, 14.3. Die Signale für N(CH₃)₂ sind zu breit, um sie zuordnen zu können.

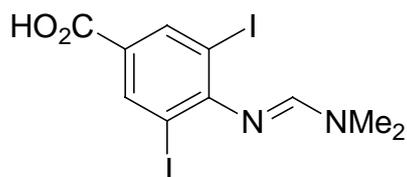
MS (EI): 466/464 (M⁺, 7/7), 421/419 (4/4), 385 (100), 342 (22), 314 (14), 115 (9).

HRMS für C₁₅H₁₈BrIN₂O₂ ber.: 463.9596

gef.: 463.9599

3.1.4 Darstellung der polymergebundenen Ausgangsverbindung

Darstellung von 4-{{(E)-(Dimethylamino)methyliden}amino}-3,5-diiodbenzoesäure (**24**)



In einem trockenen argonbefüllten 50 mL-Schlenkrohr wurde Ethyl-4-{{(E)-(dimethylamino)methyliden}amino}-3,5-diiodbenzoat **18c** (4.72 g, 10.0 mmol) in trockenem THF (20 mL) gelöst. Dann wurde KOSiMe₃ (1.57 g, 90 %, 11.0 mmol) als Feststoff hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt bis sich ein weißer Feststoff bildete und DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Die Suspension wurde durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung (20 mL) gelöst. Die beiden Phasen wurden in Wasser (50 mL) gegeben und mit CH₂Cl₂ (8 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über CaCl₂ getrocknet, filtriert und im Rotationsverdampfer eingengt. Nach Trocknen im HV wurde das Produkt **24** als weißer Feststoff (3.73 g, 84 %) erhalten.

Smp.: 218 °C.

IR (ν/cm⁻¹, KBr): 3429 (br m), 2926 (br m), 2628 (w), 2526 (w), 1681 (s), 1638 (s), 1566 (s), 1518 (m), 1434 (m), 1385 (s), 1281 (s), 1101 (s), 898 (w), 768 (w), 704 (m).

¹H-NMR (δ/ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz) 8.22 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.96 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , $\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz) 165.5, 155.4, 153.1, 139.7, 138.5, 91.7, 36.6, 33.9.

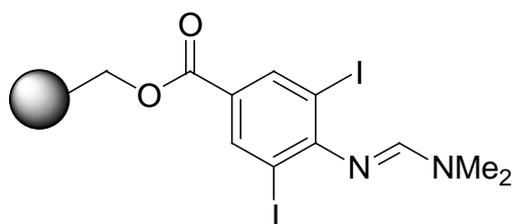
HRMS für $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_2$ ber.: 443.8832

gef.: 443.8818

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (444.01) ber.: C, 27.05 H, 2.27 N, 6.31

gef.: C, 27.09 H, 2.08 N, 6.14

Darstellung von polymergebundenem 4-[[*E*)-(Dimethylamino)methyliden]amino]-3,5-diiodbenzoat (**25**)



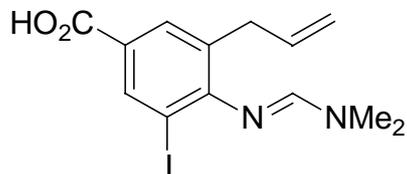
In einem trockenen 25 mL-Schüttelglas wurde Wang-Harz (2.00 g, 0.75 mmol/g, 1.5 mmol) in trockenem DMF (10 mL) 5 min lang gequellt. Dann wurden 4-[[*E*)-(Dimethylamino)methyliden]amino]-3,5-diiodbenzoesäure **24** (1.66 g, 3.75 mmol), DIC (245 mg, 1.94 mmol) und DMAP (193 mg, 1.57 mmol) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 36 h lang bei Raumtemperatur geschüttelt. Dann wurde das Polymer filtriert und abwechselnd jeweils dreimal mit THF (15 mL), DMF (15 mL) und MeOH (15 mL) gewaschen. Dann wurde das Harz dreimal mit CH_2Cl_2 (15 mL) gewaschen und über Nacht bei 55 °C getrocknet. Das Polymer **25** wurde als weißes Harz (2.648 g, 0.56 mmol/g) erhalten. Die Polymerbeladung wurde nach AAV 4 durch Behandlung von 50 mg Polymer mit TFA bestimmt. Es wurde die freie Carbonsäure **24** als weißer Feststoff (12.3 mg, 99 %) isoliert.

HPLC (254 nm): $t_R = 7.7$ min (95 %).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen von Verbindung **24** überein.

3.1.5 Reaktionen an der Festphase

Darstellung von 3-Allyl-4-[(*E*)-(dimethylamino)methyliden]amino}-5-iodbenzoesäure (26a)



Nach AAV 5 wurde Polymer **25** (50 mg, 0.56 mmol/g, 0.028 mmol) in trockenem THF (0.2 mL) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *i*-PrMgBr (0.41 mL, 0.54 M in THF, 0.22 mmol) umgesetzt. Es wurden CuCN·2LiCl (0.28 mL, 1.0 M in THF, 0.28 mmol) und 30 min später Allylbromid (54 mg, 0.45 mmol) hinzugegeben und die Suspension 2 h lang bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das gesamte Polymer nach AAV 4 mit TFA behandelt. Das Produkt **26a** wurde als weißer Feststoff (9.6 mg, 96 %) erhalten.

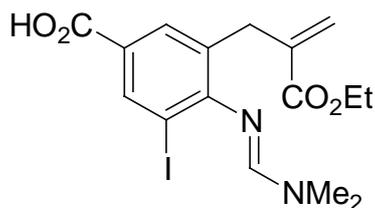
HPLC (254 nm): $t_R = 8.4\text{ min}$ (88 %).

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): 8.24 (d, $J = 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J = 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.81-5.67 (m, 1H), 4.95-4.82 (m, 2H), 3.31 (s, d, $J = 6.0\text{ Hz}$, 2H), 3.08 (s, 6H).

HRMS für $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{IN}_2\text{O}_2$ ber.: 358.0178

gef.: 358.0172

Darstellung von 4-[(*E*)-(Dimethylamino)methyliden]amino}-3-[2-(ethoxycarbonyl)-2-propenyl]-5-iodbenzoesäure (26b)



Nach AAV 5 wurde Polymer **25** (50 mg, 0.56 mmol/g, 0.028 mmol) in trockenem THF (0.2 mL) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *i*-PrMgBr (0.41 mL, 0.54 M in THF, 0.22 mmol) umgesetzt. Es wurden

CuCN·2LiCl (0.28 mL, 1.0 M in THF, 0.28 mmol) und 30 min später Ethyl-2-Brommethylacrylat (88 mg, 0.45 mmol) hinzugegeben und die Suspension 2 h lang bei 0 °C gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das gesamte Polymer nach AAV 4 mit TFA behandelt. Das Produkt **26b** wurde als weißer Feststoff (11.2 mg, 93 %) erhalten.

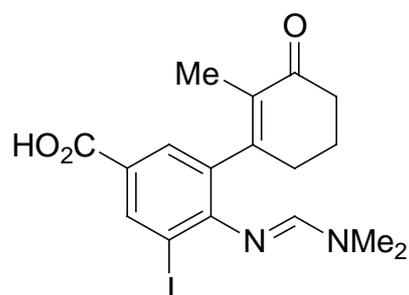
HPLC (254 nm): $t_R = 9.9$ min (82 %).

¹H-NMR (δ /ppm, CDCl₃/DMSO-*d*₆, 300 MHz): 8.24 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.06 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.35 (s, 6H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (δ /ppm, CDCl₃/DMSO-*d*₆, 75 MHz): 166.9, 165.7, 157.1, 141.9, 140.4, 139.3, 138.1, 136.9, 131.7, 128.5, 97.4, 61.2, 43.6, 37.2, 34.8, 13.8.

HRMS für C₁₆H₁₉IN₂O₄ ber.: 430.0390
 gef.: 430.0396

Darstellung von 4-[(*E*)-(Dimethylamino)methyliden]amino}-3-iod-5-(2-methyl-3-oxo-1-cyclohexen-1-yl)benzoesäure (**26c**)



Nach AAV 5 wurde Polymer **25** (50 mg, 0.56 mmol/g, 0.028 mmol) in trockenem THF (0.2 mL) bei -20 °C mit *i*-PrMgBr (0.41 mL, 0.54 M in THF, 0.22 mmol) umgesetzt. Es wurden CuCN·2LiCl (0.28 mL, 1.0 M in THF, 0.28 mmol) und 30 min später 3-Iod-2-methylcyclohexen-2-on (109 mg, 0.46 mmol) hinzugegeben und die Suspension 2 h lang bei 0 °C gerührt. Nach dem Abfiltrieren wurde das gesamte Polymer zunächst mit P(OMe)₃ (3 x 2 mL) gewaschen und dann nach AAV 5 weiter aufgearbeitet und nach AAV 4 mit TFA behandelt. Das Produkt **26c** wurde als weißer Feststoff (11.0 mg, 92 %) erhalten.

HPLC (254 nm): $t_R = 8.5$ min (90 %).

¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8.38 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.01-2.97 (2 s, 6H), 2.61-2.49 (m, 2H), 2.42-2.35 (m, 2H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.87-1.74 (m, 1H), 1.52 (s, 3H).

¹³C-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 75 MHz): 199.2, 166.5, 155.5, 153.7, 140.0, 134.4, 133.2, 129.6, 129.5, 96.2, 40.8, 37.7, 34.8, 31.3, 22.7, 12.8.

HRMS für C₁₇H₁₉IN₂O₃ ber.: 426.0440

gef.: 426.0442

Darstellung von 3-Brom-4-[(*E*)-(dimethylamino)methyliden]amino-5-iodbenzoesäure (26d)



Nach AAV 5 wurde Polymer **25** (50 mg, 0.56 mmol/g, 0.028 mmol) in trockenem THF (0.2 mL) bei -20 °C mit *i*-PrMgBr (0.41 mL, 0.54 M in THF, 0.22 mmol) umgesetzt. Dann wurde Brom (54 mg, 0.45 mmol) hinzugegeben und die Suspension 2 h lang bei 0 °C gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das gesamte Polymer nach AAV 4 mit TFA behandelt. Das Produkt **26d** wurde als weißer Feststoff (9.9 mg, 89 %) erhalten.

HPLC (254 nm): *t*_R = 6.8 min (77 %).

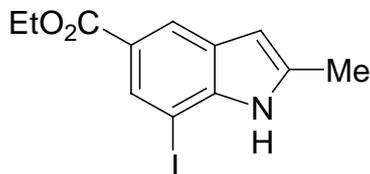
¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃/DMSO-*d*₆, 300 MHz): 8.23 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 2.96 (s, 6H).

HRMS für C₁₀H₁₀BrIN₂O₂ ber.: 395.8970

gef.: 395.8965

3.2 Darstellung funktionalisierter Indole

Darstellung von Ethyl-7-iod-2-methyl-1*H*-indol-5-carboxylat (**27**)



Ethyl-4-{{(E)-(dimethylamino)methyliden}amino}-3-iod-5-(2-methoxy-2-propenyl)benzoat **23e** (602 mg, 1.45 mmol) wurde in einem 10 mL-Rundkolben in THF (3.5 mL) und Wasser (3.5 mL) gelöst. Dann wurde konz. Salzsäure (0.35 mL) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt bis DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Das Gemisch wurde in einen Scheidetrichter mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (10 mL) gegeben und mit EtOAc (4 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde mit wenigen mL Pentane/Diethylether (1:1) behandelt, wobei das Produkt **27** als weißer Feststoff (428 mg, 90 %) anfiel, welcher abfiltriert und im ÖPV getrocknet wurde.

Smp.: 209 °C.

IR (ν/cm⁻¹, KBr): 3432 (br s), 2982 (w), 2919 (w), 1709 (s), 1643 (s), 1612 (s), 1562 (w), 1525 (m), 1433 (s), 1367 (m), 1280 (s), 1246 (s), 1204 (w), 1162 (s), 1128 (m), 1024 (w), 926 (w), 829 (w), 766 (m).

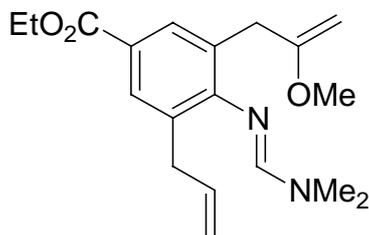
¹H-NMR (δ/ppm, Pyridin-*d*₅, 300 MHz): 9.70 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 4.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (δ/ppm, Pyridin-*d*₅, 75 MHz): 194.1, 167.1, 143.4, 134.4, 127.4, 127.3, 125.8, 120.8, 78.7, 62.0, 28.4, 15.2.

MS (EI): 329 (M⁺, 4), 314 (100), 312 (80), 187 (31), 184 (18), 148 (18), 142 (44), 114 (16), 87 (16).

HRMS für C₁₂H₁₂INO₂ ber.: 328.9913
 gef.: 328.9922

Darstellung von Ethyl-4-(*N,N*-Dimethylamformidino-5-(2-methoxyprop-2-enyl)-3-(prop-2-enyl)benzoat (Vorstufe der Verbindung 29)



In einem trockenen argonbefüllten 10 mL-Schlenkrohr wurde Ethyl-4-{{(*E*)-(dimethylamino)methyliden]amino}-3-iod-5-(2-methoxy-2-propenyl)benzoat **23e** (518 mg, 1.25 mmol) in trockenem THF (3 mL) gelöst und *i*-PrMgBr (0.9 mL, 1.6 M in THF, 1.44 mmol) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hinzugegossen. Nach 30 min Rühren bei dieser Temperatur wurde eine Lösung von CuCN·2LiCl (1.5 mL, 1 M in THF, 1.5 mmol) langsam hinzugegossen und weitere 30 min bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Allylbromid (325 mg, 2.7 mmol) wurde hinzugegeben und das Reaktionsgemisch in 30 min auf Raumtemperatur erwärmt bis DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung und NH_3 (25 %-ig) (9:1, 3 mL) beendet und in einen Scheidetrichter mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (20 mL) überführt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc ($3 \times 20\text{ mL}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (40 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Pentan/Et₂O 65:35 unter Zusatz von 3 % NEt_3) gereinigt und das Produkt (360 mg, 88 %) als schwach gelbes Öl isoliert.

IR (v/cm^{-1} , Film): 2917 (s), 2849 (m), 1712 (s), 1652 (s), 1597 (s), 1464 (m), 1369 (s), 1292 (s), 1192 (s), 1095 (s), 1066 (m), 1029 (m), 911 (m), 864 (w), 803 (w), 773 (m).

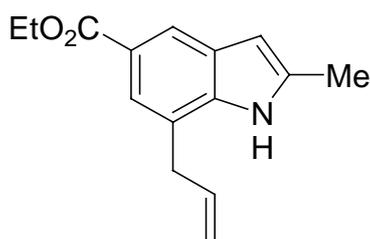
¹H-NMR (δ/ppm , CDCl_3 , 300 MHz): 7.77 (d, $J = 2.2\text{ Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J = 2.2\text{ Hz}$, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.00-5.87 (m, 1H), 5.04-4.93 (m, 2H), 4.33 (q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.93 (d, $J = 2.2\text{ Hz}$, 1H), 3.74 (d, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.32-3.29 (m, 4H), 2.96 (br s, 6H), 1.37 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H).

¹³C-NMR (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz): 167.5, 164.5, 155.2, 153.3, 138.3, 132.5, 130.6, 130.3, 129.6, 124.4, 115.8, 82.5, 60.8, 55.3, 37.5, 36.8, 14.8. Die Signale für $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ sind zu breit, um sie zuzuordnen zu können.

MS (EI):) : 243 (5), 228 (92), 226 (100), 200 (32), 198 (27), 156 (20), 154 (44), 142 (9), 127 (22), 105 (17).

HRMS für C₁₉H₂₆N₂O₃ ber.: 330.1943
gef.: 330.1950

Darstellung von Ethyl-7-allyl-2-methyl-1*H*-indol-5-carboxylat (**29**)



Ethyl-4-(*N,N*-Dimethylamformamidino-5-(2-methoxyprop-2-enyl)-3-(prop-2-enyl)benzoat (140 mg, 0.42 mmol) wurde in einem 10 mL-Rundkolben vorgelegt und in THF (1 mL) gelöst. Wasser (1 mL) und konz. Salzsäure (0.5 mL) wurden hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde 5 min bei Raumtemperatur gerührt bis DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Durch Zugabe von gesättigter NaHCO₃-Lösung (5 mL) wurde das Gemisch nun schwach basisch gemacht (pH 8-9), das THF im Rotationsverdampfer abdestilliert und die wässrige Phase anschließend mit Diethylether (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde in Ethanol (4 mL) aufgenommen und trockenes Zinkchlorid (177 mg, 1.30 mmol) wurde hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei 80 °C gerührt bis DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde es in direkt einen Scheidetrichter mit CH₂Cl₂ (10 mL) und Wasser (10 mL) gegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die zurückbleibende wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (5 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (30 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde mit wenigen mL Pentan/Diethylether (1:1) behandelt, wobei das Produkt **29** als weißer Feststoff (103 mg, 99 %) anfiel, welcher abfiltriert und im ÖPV getrocknet wurde.

Smp.: 232 °C.

IR (ν/cm^{-1} , KBr): 3436 (br s), 3247 (s), 3108 (w), 2978 (w), 1701 (s), 1633 (s), 1611 (m), 1529 (w), 1456 (m), 1367 (w), 1294 (m), 1243 (m), 1178 (s), 1098 (w), 1026 (w), 906 (w), 772 (w), 734 (w).

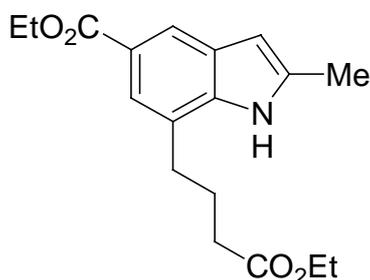
$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , Pyridin- d_5 , 300 MHz): 9.71 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.16-6.03 (m, 1H), 5.09-5.08 (m, 1H), 5.06-5.01 (m, 1H), 4.39 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.75 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , Pyridin- d_5 , 75 MHz): 194.0, 168.5, 140.3, 136.9, 136.2, 127.3, 126.1, 125.5, 125.0, 120.3, 117.4, 61.6, 36.4, 28.4, 15.3.

MS (EI): 243 (M^+ , 5), 228 (93), 226 (100), 200 (32), 198 (27), 156 (20), 154 (41), 142 (10), 127 (22), 105 (15).

HRMS für $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ ber.: 243.1259
gef.: 243.1272

Darstellung von Ethyl-7-(4-ethoxy-4-oxobutyl)-2-methyl-1H-indol-5-carboxylat (30)



In einem trockenen argonbefüllten 10 mL-Schlenkrohr wurde Ethyl-4-[[*(E)*-(dimethylamino)methyliden]amino]-3-iod-5-(2-methoxy-2-propenyl)benzoat **23e** (545 mg; 1.3 mmol) in trockenem THF (2 mL) gelöst und auf -20 °C gekühlt. Dann wurde *i*-PrMgBr (1.2 mL, 1.3 M in THF, 1.56 mmol) langsam hinzugegossen und das Reaktionsgemisch 1 h lang bei -20 °C gerührt bis DC-Kontrolle vollständigen Umsatz angezeigt hatte. $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (1.6 mL, 1 M in THF, 1.60 mmol) wurde hinzugegossen und 30 min bei -20 °C gerührt. Anschließend wurde Ethyl-4-iodbutanoat (578 mg, 2.4 mmol) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und für 16 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer Lösung aus gesättigter NH_4Cl -Lösung und NH_3 (25 %-ig) (9:1, 3 mL) beendet und das Gemisch direkt in einen Scheidetrichter überführt, in welchem sich eine gesättigte NH_4Cl -Lösung (20 mL) befand. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (40 mL) gewaschen, über

Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (65:35 Diethylether/Pentan unter Zusatz von 1 % NEt₃), wobei ein gelbes Öl (318 mg, 60 %) isoliert wurde. Dieses wurde in THF (4 mL) gelöst. Dann wurden Wasser (4 mL) und konz. Salzsäure (0.4 mL) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde gesättigte NaHCO₃-Lösung (10 mL) hinzugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc (4 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde in trockenem Ethanol (5 mL) gelöst und trockenes ZnCl₂ (325 mg, 2.4 mmol) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h lang bei 80 °C gerührt. Dann wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde in EtOAc (10 mL) gelöst und auf Wasser (10 mL) gegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit EtOAc (4 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (30 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde mit einigen mL Pentan/Diethylether (1:1) behandelt, wobei das Produkt **30** (224 mg, 53 %) als weißer Feststoff anfiel, welcher abfiltriert und im ÖPV getrocknet wurde.

Smp.: 176 °C.

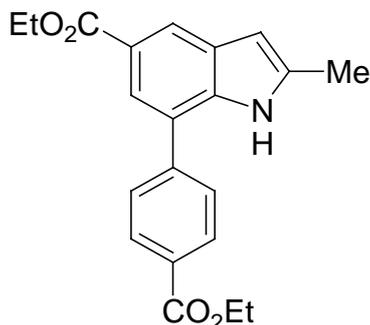
IR (ν/cm⁻¹, KBr): 3434 (br s), 3247 (s), 3107 (w), 2981 (w), 2934 (w), 1736 (m), 1698 (s), 1634 (s), 1610 (s), 1528 (w), 1455 (m), 1370 (w), 1292 (m), 1244 (m), 1179 (s), 1096 (w), 1024 (w), 772 (w).

¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 300 MHz): 10.77 (br s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.39 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.89 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.50-2.46 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 75 MHz): 197.3, 176.2, 139.2, 133.4, 125.5, 125.4, 125.3, 124.6, 123.6, 119.8, 61.7, 61.1, 33.1, 31.2, 28.0, 25.1, 14.8, 14.6.

HRMS für C₁₈H₂₃NO₄ ber.: 317.1627
 gef.: 317.1634

Darstellung von Ethyl-7-[4-(ethoxycarbonyl)phenyl]-2-methyl-1H-indol-5-carboxylat (31)



In einem trockenen argonbefüllten 10 mL-Schlenkrohr wurde Ethyl-4-{{(E)-(dimethylamino)methyliden]amino}-3-iod-5-(2-methoxy-2-propenyl)benzoat **23e** (675 mg, 1.6 mmol) in trockenem THF (3 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und *i*-PrMgCl (0.85 mL, 2.1 M in Et₂O, 1.8 mmol) wurde hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min lang bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt bis DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Dann wurde ZnBr₂ (1.5 mL, 1.2 M in THF, 1.80 mmol) hinzugegeben und das Gemisch unter Rühren innerhalb von 30 min auf Raumtemperatur erwärmt.

In einem trockenen argonbefüllten 25 mL-Schlenkrohr wurde nun eine Lösung von Pd(dba)₂ (47 mg, 82 μmol) und tfp (42 mg, 181 μmol) in trockenem THF (3 mL) vorgelegt. Dann wurde Ethyl-4-iodbenzoat (400 mg, 1.45 mmol) hinzugegeben und die Lösung 5 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Die aus Ethyl-4-{{(E)-(dimethylamino)methyliden]amino}-3-iod-5-(2-methoxy-2-propenyl)benzoat **23e** hergestellte Organozinkverbindung wurde nun mit Hilfe einer Einwegspritze hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 16 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer gesättigten NH₄Cl-Lösung (4 mL) beendet und das Reaktionsgemisch auf Wasser (30 mL) gegeben. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde in THF (3 mL) gelöst. Wasser (3 mL) und konz. Salzsäure (1 mL) wurden hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Gemisch auf gesättigte NaHCO₃-Lösung (10 mL) gegeben und die wässrige Phase mit EtOAc (6 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde mit einigen mL Pentan/Diethylether (2:1) behandelt, wobei das Produkt **31** als weißer Feststoff (360 mg, 72 %) anfiel, welcher abfiltriert und im ÖPV getrocknet wurde.

Smp.: 227 °C.

IR (ν/cm^{-1} , KBr): 3430 (s), 3289 (m), 2987 (w), 1715 (s), 1637 (s), 1610 (s), 1530 (w), 1443 (m), 1368 (m), 1280 (s), 1246 (s), 1196 (w), 1134 (w), 1104 (w), 1021 (w), 836 (w), 766 (w), 707 (w).

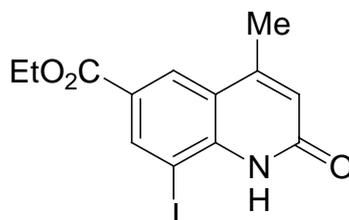
$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , Pyridin- d_5 , 300 MHz): 9.82 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 4.43 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , Pyridin- d_5 , 75 MHz): 194.0, 168.2, 166.9, 143.8, 138.9, 137.0, 131.2, 130.2, 128.2, 126.9, 126.3, 125.9, 125.8, 120.2, 62.0, 61.9, 28.4, 15.3, 15.2.

HRMS für $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ ber.: 351.1471
gef.: 351.1478

3.3 Darstellung eines funktionalisierten Chinolins

Darstellung von Ethyl-8-iod-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-6-chinolincarboxylat (**34**)



Nach AAV 3 wurde Ethyl 4-{{(*E*)-(dimethylamino)methyliden]amino}-3,5-diiodbenzoat **18c** (236 mg, 1.0 mmol) in trockenem THF (1 mL) gelöst und bei -20 °C mit *i*-PrMgBr (1.1 mL, 0.54 M in THF, 0.54 mmol) innerhalb von 5 min umgesetzt. Dann wurde eine Lösung von $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (0.6 mL, 1.0 M in THF, 0.6 mmol) hinzuge tropft und 30 min bei -20 °C gerührt. Dann wurde (*Z*)-3-Iod-2-butensäureethylester (182 mg, 0.75 mmol) hinzugegeben und 2 h bei 0 °C gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt in EtOH (3 mL) gelöst und Zinkchlorid (1.3 mL, 1.15 M in THF, 1.5 mmol) hinzugegeben und 16 h bei 80 °C gerührt bis DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mit wenigen mL warmen Methanol behandelt. Das Produkt **34** fiel als weißer Feststoff (140 mg, 78 %) an, welcher abfiltriert und im ÖPV getrocknet wurde.

Smp.: 223-224 °C.

IR (ν/cm^{-1} , KBr): 3435 (w), 1719 (w), 1675 (m), 1596 (w), 1271 (m), 762 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , Pyridin- d_5 , 300 MHz): 10.38 (br s, 1H), 8.76 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.39 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , Pyridin- d_5 , 75 MHz): 164.8, 162.4, 148.6, 142.8, 141.2, 127.3, 125.6, 122.6, 120.9, 86.4, 61.6, 18.5, 14.4.

MS (ED): 357 (M^+ , 100), 329 (23), 312 (85), 256 (9), 207 (25), 157 (15), 129 (20), 102 (13).

HRMS für $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{INO}_3$ ber.: 356.9862

gef.: 356.9856

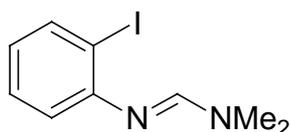
$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{INO}_3$ (357.14) ber.: C, 43.72 H, 3.39 N, 3.92

gef.: C, 44.04 H, 3.20 N, 3.81

3.4 Darstellung funktionalisierter Chinazolinone

3.4.1 Darstellung einer unfunktionalisierten Ausgangsverbindung

Darstellung von *N'*-(2-Iodphenyl)-*N,N*-dimethylimidofornamid (**39**)



Nach AAV 2 wurde 2-Iodanilin (4.38 g, 20.0 mmol) mit DMF-DMA (3.58 g, 30.1 mmol) in Toluol (100 mL) 2 h lang bei 140 °C umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, CH_2Cl_2) gereinigt. Das Produkt **39** wurde als hellbraunes Öl (5.32 g, 97 %) isoliert.

IR (ν/cm^{-1} , Film): 3048 (w), 2919 (m), 1634 (vs), 1573 (s), 1466 (s), 1430 (s), 1402 (s), 1367 (s), 1273 (m), 1246 (m), 1101 (m), 1012 (s), 971 (w), 838 (w), 754 (s), 718 (w), 661 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 300 MHz): 7.80 (dd, $J = 1.5$ Hz, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.22 (dt, $J = 1.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 1.8$ Hz, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.70 (dt, $J = 1.8$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.05 (br s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz): 152.9, 152.5, 138.7, 129.0, 123.7, 118.8, 96.5. Die Signale für $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ sind zu breit, um sie zuordnen zu können.

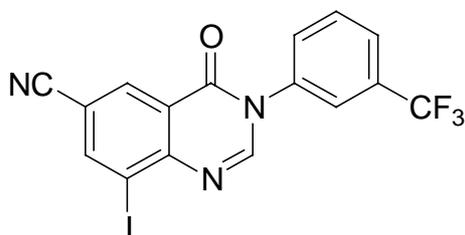
MS (EI): 274 (M^+ , 100), 232 (16), 203 (22), 147 (81), 131 (21), 106 (34), 76 (16).

HRMS für $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{IN}_2$ ber.: 273.9967

gef.: 273.9964

3.4.2 Reaktionen in der Lösung

Darstellung von 8-Iod-4-oxo-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-6-chinazolin-carbonitril (38a)



Nach AAV 3 wurde *N'*-(4-Cyano-2,6-diiodphenyl)-*N,N*-dimethylimidoformamid **18a** (1.28 g, 3.0 mmol) in trockenem THF (6 mL) gelöst und bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ mit *i*-PrMgBr (6.0 mL, 0.54 M in THF, 6.6 mmol) umgesetzt. Nach 10 min wurde 3-Trifluormethylphenylisocyanat (788 mg, 4.2 mmol) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h lang gerührt bis DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol (1.0 mL) beendet. Kieselgel (3.0 g) wurde hinzugefügt und die Suspension 16 h lang bei Raumtemperatur gerührt bis DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Das Kieselgel wurde abfiltriert und mit THF (3 x 30 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand mit einigen mL warmen Methanol behandelt, wobei das Produkt **38a** als blassgelber Feststoff anfiel, welcher abfiltriert wurde. Die organische Phase wurde noch mehrfach auf diese Weise behandelt (4 mal) und das Produkt jeweils abfiltriert. Produkt **38a** wurde als blassgelber Feststoff (insgesamt 1.22 g, 92 %) isoliert.

Smp.: 271-272 $^\circ\text{C}$.

IR (v/cm^{-1} , KBr): 3412 (br s), 2234 (w), 1696 (m), 1632 (m), 1588 (m), 1493 (w), 1450 (w), 1333 (m), 1262 (w), 1181 (w), 1127 (w), 1072 (w), 799 (w), 698 (w).

¹H-NMR (δ/ppm, THF-*d*₈, 300 MHz): 8.57 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (m, 3H).

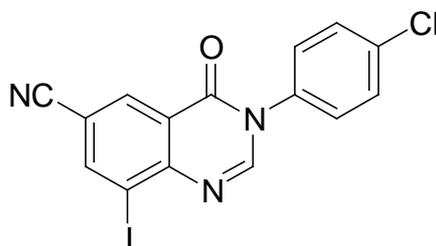
¹³C-NMR (δ/ppm, THF-*d*₈, 75 MHz): 159.9, 152.1, 150.8, 147.3, 139.0, 133.1, 132.3, 132.2, 131.7, 127.1 (q, *J* = 4.5 Hz), 125.4 (q, *J* = 4.5 Hz), 124.0, 123.2, 117.4, 113.1, 101.5.

MS (EI): 441 (M⁺, 100), 413 (6), 314 (5), 270 (12), 172 (10), 145 (26), 100 (6).

HRMS für C₁₆H₇F₃IN₃O ber.: 440.9586

gef.: 440.9597

Darstellung von 3-(4-Chlorphenyl)-8-iod-4-oxo-3,4-dihydro-6-chinazolinicarbonitril (**38b**)



Nach AAV 3 wurde *N'*-(4-Cyano-2,6-diiodphenyl)-*N,N*-dimethylimidofornamid **18a** (1.28 g, 3.0 mmol) in trockenem THF (6 mL) bei -20 °C mit *i*-PrMgBr (6.0 mL, 0.54 M in THF, 6.6 mmol) umgesetzt. Nach 10 min wurde 4-Chlorphenylisocyanat (603 mg, 3.9 mmol) hinzugeben und auf 0 °C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h lang gerührt bis DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol (1.0 mL) beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Kieselgel (3.0 g) wurde hinzugefügt und die Suspension 16 h lang gerührt. Das Kieselgel wurde abfiltriert und mit THF (3 x 30 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer abdestilliert und Rückstand mit einigen mL warmen Methanol behandelt, wobei das Produkt **38b** als blassgelber Feststoff anfiel, welcher abfiltriert wurde. Die organische Phase wurde noch mehrfach auf diese Weise behandelt (4 mal) und das Produkt jeweils abfiltriert. Produkt **38b** wurde als blassgelber Feststoff (insgesamt 1.12 g, 91 %).

Smp.: 239-242 °C.

IR (ν/cm⁻¹, KBr): 3414 (br s), 2234 (w), 1692 (m), 1635 (m), 1605 (m), 1492 (w), 1454 (w), 1400 (w), 1271 (w), 1184 (w), 1093 (w), 797 (w).

¹H-NMR (δ/ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz): 8.80 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.69-7.58 (m, 4H).

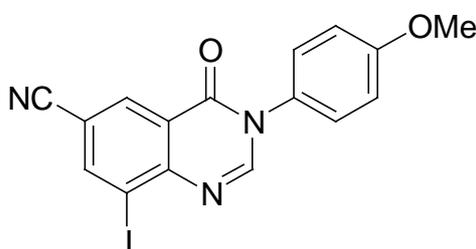
¹³C-NMR (δ/ppm, DMSO-*d*₆, 75 MHz): 158.6, 150.5, 150.4, 145.5, 135.7, 133.7, 131.8, 129.3, 129.2, 122.4, 116.6, 110.8, 101.5.

MS (EI): 409/407 (M⁺, 31/100), 379 (7), 270 (14), 217 (6), 138 (9), 111 (20), 75 (12).

HRMS für C₁₅H₇IClN₃O ber.: 406.9322

gef.: 406.9330

Darstellung von 8-Iod-3-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-3,4-dihydro-6-chinazolinicarbonitril (38c)



Nach AAV 3 wurde *N'*-(4-Cyano-2,6-diiodphenyl)-*N,N*-dimethylimidofornamid **18a** (425 mg, 1.0 mmol) in trockenem THF (2 mL) bei -20 °C mit *i*-PrMgBr (2.0 mL, 0.54 M in THF, 1.1 mmol) umgesetzt. Nach 10 min wurde 4-Methoxyphenylisocyanat (179 mg, 1.2 mmol) hinzugeben und auf 0 °C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h lang gerührt bis DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol (0.5 mL) beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Kieselgel (1.00 g) wurde hinzugefügt und die Suspension 16 h lang gerührt. Das Kieselgel wurde abfiltriert und mit THF (3 x 10 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand mit einigen mL warmen Methanol behandelt, wobei das Produkt **38c** als beigefarbener Feststoff anfiel, welcher abfiltriert wurde. Die organische Phase wurde noch mehrfach auf diese Weise behandelt (4 mal) und das Produkt jeweils abfiltriert. Produkt **38c** wurde als beigefarbener Feststoff (insgesamt 347 mg, 86 %) isoliert.

Smp.: 228 °C.

IR (v/cm⁻¹, KBr): 3436 (br m), 3069 (w), 2929 (w), 2837 (w), 2234 (w), 1693 (s), 1612 (s), 1593 (s), 1512 (s), 1455 (s), 1397 (w), 1317 (w), 1272 (m), 1253 (s), 1177 (m), 1028 (w), 836 (w), 814 (w), 798 (m).

¹H-NMR (δ /ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz): 8.78 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 3.83 (s, 3H).

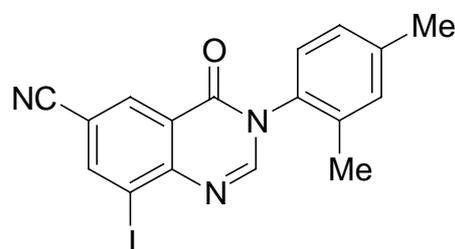
¹³C-NMR (δ /ppm, DMSO-*d*₆, 75 MHz): 159.5, 158.8, 151.0, 150.6, 145.4, 131.8, 129.5, 128.4, 122.3, 116.7, 114.3, 110.6, 101.5, 55.4.

MS (EI): 403 (*M*⁺, 100), 387 (11), 358 (5), 279 (5).

HRMS für C₁₆H₁₀IN₃O₂ ber.: 402.9818

gef.: 402.9806

Darstellung von 3-(2,4-Dimethylphenyl)-8-iod-4-oxo-3,4-dihydro-6-chinazolinicarbonitril (38d)



Nach AAV 3 wurde *N'*-(4-Cyano-2,6-diiodphenyl)-*N,N*-dimethylimidofornamid **18a** (426 mg, 1.0 mmol) in trockenem THF (2 mL) bei -20 °C mit *i*-PrMgBr (2.0 mL, 0.54 M in THF, 1.1 mmol) umgesetzt. Nach 10 min wurde 2,4-Dimethylphenylisocyanat (195 mg, 1.3 mmol) hinzugeben und auf 0 °C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h lang gerührt bis DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol (0.5 mL) beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Kieselgel (1.00 g) wurde hinzugefügt und die Suspension 16 h lang gerührt. Das Kieselgel wurde abfiltriert und mit THF (3 x 10 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer abdestilliert und Rückstand mit einigen mL warmen Methanol behandelt, wobei das Produkt **38d** als weißer Feststoff anfiel, welcher abfiltriert wurde. Die organische Phase wurde noch mehrfach auf diese Weise behandelt (4 mal) und das Produkt jeweils abfiltriert. Produkt **38d** wurde als weißer Feststoff (insgesamt 316 mg, 79 %) isoliert.

Smp.: 215 °C.

IR (v/cm⁻¹, KBr): 3427 (s), 3068 (m), 2230 (m), 1684 (vs), 1596 (s), 1533 (m), 1500 (m), 1455 (s), 1398 (m), 1304 (m), 1279 (m), 1232 (m), 1202 (m), 1182 (m), 1070 (w), 950 (w), 905 (m), 806 (m), 736 (w), 546 (m).

¹H-NMR (δ/ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz): 8.80 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

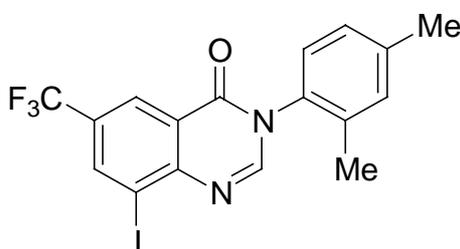
¹³C-NMR (δ/ppm, DMSO-*d*₆, 75 MHz): 158.3, 151.0, 150.7, 145.5, 139.2, 134.9, 133.5, 131.9, 131.3, 127.8, 127.5, 122.3, 116.6, 110.8, 101.6, 20.5, 17.0.

MS (EI): 401 (M⁺, 86), 384 (100), 199 (8), 132 (8), 105 (13), 77 (13).

HRMS für C₁₇H₁₂IN₃O ber.: 401.0025

gef.: 401.0017

Darstellung von 3-(2,4-Dimethylphenyl)-8-iod-6-(trifluormethyl)-4(3*H*)-chinazolinon (38e)



Nach AAV 3 wurde *N*'-[2,6-Diiod-4-(trifluormethyl)phenyl]-*N,N*-dimethylimidofornamid **18b** (468 mg, 1.0 mmol) in trockenem THF (2 mL) bei -20 °C mit *i*-PrMgBr (2.0 mL, 0.54 M in THF, 1.1 mmol) umgesetzt. Nach 5 min wurde 2,4-Dimethylphenylisocyanat (192 mg, 1.3 mmol) hinzugeben und auf 0 °C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h lang gerührt bis DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol (0.5 mL) beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Kieselgel (1.00 g) wurde hinzugefügt und die Suspension 16 h lang gerührt. Das Kieselgel wurde abfiltriert und mit THF (3 x 10 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer abdestilliert und Rückstand mit einigen mL warmen Methanol behandelt, wobei das Produkt **38e** als weißer Feststoff anfiel, welcher abfiltriert wurde. Die organische Phase wurde noch mehrfach auf diese Weise behandelt (5 mal) und das Produkt jeweils abfiltriert. Produkt **38e** wurde als weißer Feststoff (insgesamt 374 mg, 84 %) isoliert.

Smp.: 194-195 °C.

IR (v/cm⁻¹, KBr): 3434 (br m), 3034 (w), 2926 (w), 1697 (s), 1614 (s), 1594 (s), 1546 (w), 1505 (m), 1465 (w), 1411 (w), 1335 (s), 1306 (s), 1290 (s), 1269 (s), 1243 (m), 1184 (m), 1160 (s), 1129 (s), 1082 (m), 1067 (m), 903 (m), 800 (m), 624 (m).

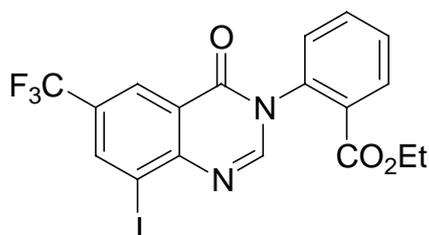
¹H-NMR (δ/ppm, DMSO-*d*₆/Pyridin-*d*₅, 300 MHz): 8.67 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

¹³C-NMR (δ/ppm, DMSO-*d*₆/Pyridin-*d*₅, 75 MHz): 158.8, 150.6, 150.5, 139.6, 139.1, 134.9, 133.6, 131.3, 128.4, 127.8, 127.5, 124.1, 122.1, 120.8, 101.9, 20.5, 17.0.

MS (EI): 444 (M⁺, 88), 427 (100), 221 (8), 132 (11), 105 (12), 77 (11).

HRMS für C₁₇H₁₂F₃IN₃O ber.: 443.9946
gef.: 443.9931

Darstellung von Ethyl-2-(8-iod-4-oxo-6-(trifluormethyl)-3(4*H*)-chinazolinyl)benzoat (**38f**)



Nach AAV 3 wurde *N*'-[2,6-Diod-4-(trifluormethyl)phenyl]-*N,N*-dimethylimidofornamid **18b** (1.87 g, 4.0 mmol) in trockenem THF (8 mL) bei -20 °C mit *i*-PrMgBr (8.0 mL, 0.54 M in THF, 4.4 mmol) umgesetzt. Nach 5 min wurde 2-Ethoxycarbonylphenylisocyanat (945 mg, 5.2 mmol) hinzugeben und auf 0 °C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h lang gerührt bis DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol (0.5 mL) beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Kieselgel (4.0 g) wurde hinzugefügt und die Suspension 16 h lang gerührt. Das Kieselgel wurde abfiltriert und mit THF (3 x 30 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Pentan/EtOAc 50:50). Das Produkt **38f** wurde als weißer Feststoff (723 mg, 37 %) isoliert.

Smp.: 140 °C.

IR (ν/cm⁻¹, KBr): 3434 (br m), 3078 (w), 2986 (w), 1703 (s), 1591 (s), 1543 (m), 1451 (m), 1368 (w), 1333 (s), 1309 (m), 1284 (s), 1266 (s), 1170 (s), 1128 (s), 1072 (m), 1019 (w), 805 (w), 767 (w), 698 (w).

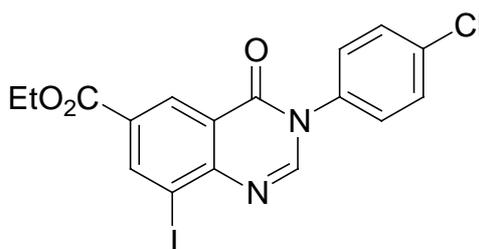
¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8.58 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.74 (dt, *J* = 1.8 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (dt, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 1.2 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 75 MHz): 164.1, 159.9, 150.4, 148.4, 140.7 (q, *J* = 9.9 Hz), 136.6, 133.9, 132.2, 130.5, 130.2, 129.1, 128.2, 125.3 (q, *J* = 12.2 Hz), 124.3, 122.4, 100.1, 61.6, 13.8.

MS (EI): 488 (M⁺, 100), 460 (24), 443 (61), 415 (8), 387 (8), 172 (17), 145 (28).

HRMS für C₁₈H₁₂F₃IN₂O₃ ber.: 487.9845
gef.: 487.9851

Darstellung von Ethyl-3-(4-chlorphenyl)-8-iod-4-oxo-3,4-dihydro-6-chinazolinocarboxylat (38g)



Nach AAV 3 wurde Ethyl-4-[(*E*)-(dimethylamino)methylen]amino}-3,5-diiodbenzoat **18c** (473 mg, 1.0 mmol) in trockenem THF (2 mL) bei -20 °C mit *i*-PrMgBr (2.0 mL, 0.54 M in THF, 1.1 mmol) umgesetzt. Nach 5 min wurde 4-Chlorphenylisocyanat (201 mg, 1.3 mmol) hinzugeben und auf 0 °C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h lang gerührt bis DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol (0.5 mL) beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Kieselgel (1.00 g) wurde hinzugefügt und die Suspension 16 h lang gerührt. Das Kieselgel wurde abfiltriert und mit THF (3 x 10 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer abdestilliert und Rückstand mit einigen mL warmen Methanol behandelt, wobei das Produkt **38g** als weißer Feststoff anfiel, welcher abfiltriert wurde. Die organische Phase wurde noch mehrfach (3 mal) auf diese Weise behandelt und das Produkt jeweils abfiltriert. Produkt **38g** wurde als weißer Feststoff (insgesamt 400 mg, 88 %) isoliert.

Smp.: 199 °C.

IR (ν/cm^{-1} , KBr): 3432 (m), 2930 (w), 1719 (s), 1695 (s), 1604 (s), 1542 (w), 1493 (m), 1456 (w), 1280 (s), 1105 (m), 1018 (m), 829 (w), 767 (m), 646 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , $\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): 8.72 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.69-7.58 (m, 4H), 4.37 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

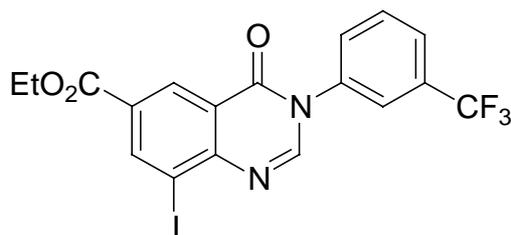
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , $\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz): 163.4, 159.2, 150.5, 149.8, 143.2, 135.8, 133.7, 129.2, 129.1, 129.0, 128.0, 122.0, 100.7, 61.5, 14.0.

MS (EI): 454 (M^+ , 82), 439 (40), 426 (66), 410 (69), 398 (82), 382 (97), 368 (57), 355 (19), 342 (15), 327 (11), 299 (74), 271 (100), 243 (25), 199 (21), 185 (20), 168 (24), 154 (26), 127 (19), 115 (16), 77 (8).

HRMS für $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{IClN}_2\text{O}_3$ ber.: 453.9581

gef.: 453.9602

Darstellung von Ethyl-8-iod-4-oxo-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-6-chinazolinocarboxylat (**38h**)



Nach AAV 3 wurde Ethyl-4-{{(*E*)-(dimethylamino)methyliden}amino}-3,5-diiodbenzoat **18c** (472 mg, 1.0 mmol) in trockenem THF (2 mL) bei -20 °C mit *i*-PrMgBr (2.0 mL, 0.54 M in THF, 1.1 mmol) umgesetzt. Nach 5 min wurde 3-Trifluormethylphenylisocyanat (263 mg, 1.4 mmol) hinzugeben und auf 0 °C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h lang gerührt bis DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol (0.5 mL) beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Kieselgel (1.00 g) wurde hinzugefügt und die Suspension 16 h lang gerührt. Das Kieselgel wurde abfiltriert und mit THF (3 x 10 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer abdestilliert und Rückstand mit einigen mL warmen Methanol behandelt, wobei das Produkt **38h** als weißer Feststoff anfiel, welcher abfiltriert wurde. Die organische Phase wurde noch mehrfach auf diese Weise behandelt und das Produkt jeweils abfiltriert. Produkt **38h** wurde als weißer Feststoff (insgesamt 441 mg, 90 %) isoliert.

Smp.: 133 °C.

IR (ν/cm^{-1} , KBr): 3434 (br m), 3078 (w), 2986 (w), 1703 (s), 1591 (s), 1543 (m), 1451 (m), 1368 (w), 1333 (s), 1309 (m), 1284 (s), 1266 (s), 1170 (s), 1128 (s), 1072 (m), 1019 (w), 805 (w), 767 (w), 698 (w).

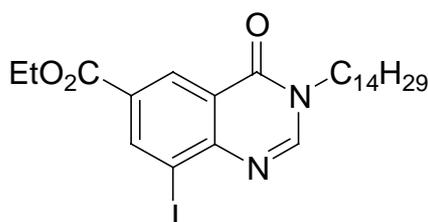
$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , THF- d_8 , 300 MHz): 8.74-8.71 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75-7.62 (m, 3H), 4.28 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , THF- d_8 , 75 MHz): 164.7, 160.4, 152.3, 150.0, 145.4, 139.8, 132.8, 132.4, 132.2, 131.4, 129.9, 126.8 (q, $J = 4.5$ Hz), 125.5 (q, $J = 4.5$ Hz), 123.7, 123.3, 100.8, 62.6, 14.8.

MS (EI): 488 (M^+ , 100), 460 (21), 443 (65), 415 (8), 387 (8), 172 (14), 145 (25).

HRMS für $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_3$ ber.: 487.9845
gef.: 487.9827

Darstellung von Ethyl-8-iod-4-oxo-3-tetradecyl-3,4-dihydro-6-chinazolinocarboxylat (**38i**)



Nach AAV 3 wurde Ethyl-4-{{(*E*)-(dimethylamino)methylen}amino}-3,5-diiodbenzoat **18c** (472 mg, 1.0 mmol) in trockenem THF (2 mL) bei -20 °C mit *i*-PrMgBr (2.0 mL, 0.54 M in THF, 1.1 mmol) umgesetzt. Nach 5 min wurde Tetradecylisocyanat (314 mg, 1.3 mmol) hinzugeben und auf 0 °C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h lang gerührt bis DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol (0.5 mL) beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Kieselgel (1.00 g) wurde hinzugefügt und die Suspension 16 h lang gerührt. Das Kieselgel wurde abfiltriert und mit THF (3 x 10 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Pentan/EtOAc 50:50). Das Produkt **38i** wurde als farbloses Öl isoliert, welches nach einigen Tagen zu einem weißen Feststoff (390 mg, 72 %) kristallisierte.

Smp.: 78 °C.

IR (ν/cm^{-1} , KBr): 3433 (br m), 2954 (m), 2921 (s), 2851 (s), 1721 (s), 1690 (s), 1647 (m), 1598 (s), 1537 (w), 1465 (m), 1365 (w), 1262 (s), 1163 (w), 1098 (w) 1024 (w), 800 (w), 768 (m).

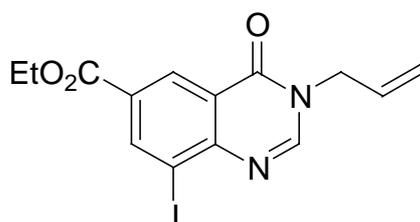
$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 300 MHz): 8.78 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 4.33 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.94 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.30-1.11 (m, 22H), 0.77 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz): 163.8, 159.7, 150.6, 148.8, 144.0, 129.7, 129.0, 121.7, 99.0, 61.5, 47.2, 31.6, 29.4, 29.4, 29.4, 29.3, 29.3, 29.2, 29.1, 29.0, 28.9, 26.3, 22.4, 14.1, 13.9.

HRMS für $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{IN}_2\text{O}_3$ ber.: 540.1849

gef.: 540.1832

Darstellung von Ethyl-3-allyl-8-iod-4-oxo-3,4-dihydro-6-chinazolinocarboxylat (**38j**)



Nach AAV 3 wurde Ethyl-4-{{(*E*)-(dimethylamino)methyliden]amino}-3,5-diodbenzoat **18c** (469 mg, 1.0 mmol) in trockenem THF (2 mL) bei -20 °C mit *i*-PrMgBr (2.0 mL, 0.54 M in THF, 1.1 mmol) umgesetzt. Nach 5 min wurde Allylisocyanat (118 mg, 1.4 mmol) hinzugeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h lang gerührt bis DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol (0.5 mL) beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Kieselgel (1.00 g) wurde hinzugefügt und die Suspension 16 h lang gerührt. Das Kieselgel wurde abfiltriert und mit THF (3 x 10 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand mit einigen mL warmen Methanol behandelt, wobei das Produkt **38j** als weißer kristalliner Feststoff anfiel, welcher abfiltriert wurde. Die organische Phase wurde noch mehrfach (4 mal) auf diese Weise behandelt und das Produkt jeweils abfiltriert. Produkt **38j** wurde als weißer kristalliner Feststoff (insgesamt 289 mg, 75 %) isoliert.

Smp.: 163 °C.

IR (ν/cm^{-1} , KBr): 3421 (br m), 2965 (m), 1944 (w), 1716 (s), 1684 (s), 1598 (s), 1541 (m), 1459 (m), 1426 (m), 1368 (s), 1328 (w), 1277 (s), 1253 (s), 1172 (m), 1144 (w), 1097 (m), 1021 (m), 934 (w), 847 (w), 801 (m), 767 (m), 630 (w).

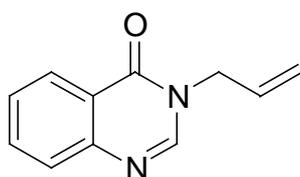
$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 300 MHz): 8.93 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.06-5.88 (m, 1H), 5.38-5.24 (m, 2H), 4.64 (dt, $J = 6.0$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 2H), 4.41 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz): 164.1, 159.9, 150.9, 148.5, 144.6, 131.1, 130.2, 129.4, 122.0, 119.7, 99.3, 61.8, 48.7, 14.3.

MS (EI): 384 (M^+ , 100), 369 (59), 355 (9), 339 (39), 299 (9), 155 (8).

HRMS für $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$ ber.: 383.9971
gef.: 383.9979

Darstellung von 3-Allyl-4(3H)-chinazolinon (**42a**)⁹⁴



Nach AAV 3 wurde *N'*-(2-Iodphenyl)-*N,N*-dimethylimidofornamid **39** (2.74 g, 10.0 mmol) in trockenem THF (5 mL) bei -20 °C mit *i*-PrMgBr (20 mL, 0.54 M in THF, 11 mmol) umgesetzt. Nach 2 h wurde Allylisocyanat (1.01 g, 12.2 mmol) bei -40 °C hinzugeben und innerhalb von 2 h auf 0 °C erwärmt. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol (1 mL) beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Kieselgel (5.00 g) wurde hinzugefügt und die Suspension 48 h lang gerührt. Das Kieselgel wurde abfiltriert und mit THF (3 x 30 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Pentan/EtOAc 50:50). Das Produkt **42a** wurde als weißer Feststoff (1.06 g, 57 %) isoliert.

Smp.: 65 °C.

⁹⁴ a) D. Rangathan, F. Farooqui, S. Mehrotra, K. Kesavan, *Heterocycles* **1986**, 24, 2493; b) D. Rangathan, R. Rathi, K. Kesavan, W. P. Singh, *Tetrahedron* **1986**, 42, 4873; c) C. Schöpf, F. Ochler, *Ann. Chem.* **1936**, 523, 1.

IR (ν/cm^{-1} , KBr): 3435 (m), 3053 (m), 1670 (vs), 1612 (vs), 1560 (m), 1475 (s), 1407 (m), 1362 (s), 1324 (s), 1291 (m), 1258 (m), 1239 (m), 1171 (m), 1143 (m), 1105 (m), 1018 (m), 932 (s), 876 (m), 799 (m), 784 (s), 770 (s), 696 (s), 466 (w).

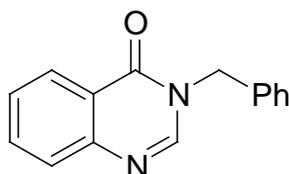
$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 300 MHz): 8.32-8.28 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.78-7.67 (m, 2H), 7.52-7.45 (m, 1H), 6.05-5.91 (m, 1H), 5.31-5.21 (m, 2H), 4.62 (dt, $J = 1.5 \text{ Hz}$, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz): 160.7, 148.0, 146.1, 134.2, 131.8, 127.4, 127.3, 126.7, 122.1, 118.8, 48.3.

MS (EI): 186 (M^+ , 58), 171 (100), 146 (13), 130 (19), 103 (12), 77 (11).

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ (186.21)	ber.:	C, 70.95	H, 5.41	N, 15.04
	gef.:	C, 70.63	H, 5.49	N, 14.92

Darstellung von 3-Benzyl-4(3H)-chinazolinon (42b)



Nach AAV 3 wurde *N'*-(2-Iodphenyl)-*N,N*-dimethylimidofornamid **39** (274 mg, 1.0 mmol) in trockenem THF (2 mL) bei $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ mit *i*-PrMgBr (2.0 mL, 0.54 M in THF, 1.1 mmol) umgesetzt. Nach 2 h wurde Benzylisocyanat (186 mg, 1.4 mmol) bei $-40 \text{ }^\circ\text{C}$ hinzugeben und innerhalb von 2 h auf $0 \text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol (0.5 mL) beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Kieselgel (1.00 g) wurde hinzugefügt und die Suspension 48 h lang gerührt. Das Kieselgel wurde abfiltriert und mit THF (3 x 10 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Pentan/EtOAc 50:50). Das Produkt **42b** wurde als weißer Feststoff (145 mg, 61 %) isoliert.

Smp.: $118 \text{ }^\circ\text{C}$.

IR (KBr): 3361 (m), 3064 (m), 3036 (m), 2945 (w), 1948 (w), 1681 (vs), 1651 (s), 1607 (s), 1561 (m), 1542 (s), 1496 (m), 1476 (s), 1456 (s), 1440 (s), 1398 (m), 1365 (s), 1342 (m), 1322 (s), 1290 (m), 1258 (m), 1218 (m), 1192 (m), 1162 (m), 1150 (m), 1106 (m), 1078 (m),

1026 (m), 962 (m), 938 (m), 916 (s), 871 (w), 777 (s), 748 (s), 731 (m), 708 (s), 694 (s), 658 (m), 607 (m), 545 (m), 504 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 300 MHz): 8.35 (dd, $J = 1.2 \text{ Hz}$, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.81-7.70 (m, 2H), 7.53 (dt, $J = 1.5 \text{ Hz}$, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.39-7.22 (m, 5 H), 5.22 (s, 2H).

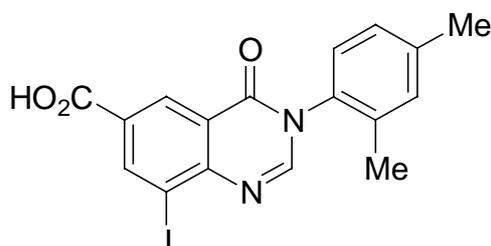
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz): 161.0, 148.0, 146.3, 135.7, 134.2, 129.0, 128.3, 128.0, 127.5, 127.3, 126.9, 122.2, 49.6.

MS (EI): 236 (M^+ , 100), 219 (8), 130 (33), 91 (86), 77 (9), 65 (14).

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (236.27)	ber.:	C, 76.25	H, 5.12	N, 11.86
	gef.:	C, 75.98	H, 5.27	N, 11.65

3.4.3 Reaktionen an der Festphase

Darstellung von 3-(2,4-Dimethylphenyl)-8-iod-4-oxo-3,4-dihydro-6-chinazolincarbonsäure (45a)



Nach AAV 5 wurde Polymer **25** (50 mg, 0.56 mmol/g, 0.028 mmol) in trockenem THF (0.2 mL) bei $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ mit *i*-PrMgBr (0.41 mL, 0.54 M in THF, 0.22 mmol) umgesetzt. 2,4-Dimethylphenylisocyanat (65 mg, 0.44 mmol) wurde hinzugegeben und die Suspension 3 h lang bei $0 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das Polymer über Nacht bei $55 \text{ }^\circ\text{C}$ getrocknet. Nach AAV 6 wurde das gesamte Polymer in trockenem THF (0.3 mL) gequellt und mit ZnCl_2 (0.37 mL, 1.15 M in THF, 0.43 mmol) 16 h lang bei $60 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Nach Aufarbeitung wurde nun das gesamte Polymer nach AAV 4 mit TFA/ CH_2Cl_2 / H_2O (9:1:1, 1 mL) behandelt. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im ÖPV wurde das Produkt **45a** als weißer Feststoff (11.0 mg, 93 %) erhalten.

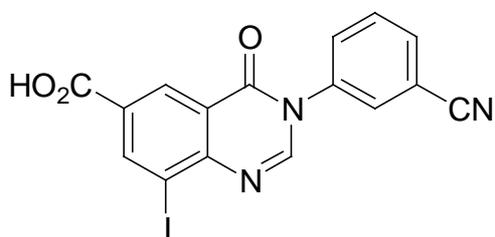
HPLC (254 nm): t_{R} 15.0 min (90 %).

¹H-NMR (δ/ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz): 8.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.34-7.16 (m, 3H), 2.36 (s, 1H), 2.07 (s, 3H).

¹³C-NMR (δ/ppm, DMSO-*d*₆, 75 MHz): 165.0, 159.1, 150.6, 150.3, 143.7, 139.1, 134.9, 133.7, 131.3, 130.2, 128.3, 127.9, 127.5, 122.0, 100.5, 20.6, 17.0.

HRMS für C₁₇H₁₃IN₂O₃ ber.: 419.9971
gef.: 419.9963

Darstellung von 3-(3-Cyanophenyl)-8-iod-4-oxo-3,4-dihydro-6-chinazolin-carbonsäure (**45b**)



Nach AAV 5 wurde Polymer **25** (50 mg, 0.56 mmol/g, 0.028 mmol) in trockenem THF (0.2 mL) bei -20 °C mit *i*-PrMgBr (0.41 mL, 0.54 M in THF, 0.22 mmol) umgesetzt. 3-Cyanophenylisocyanat (62 mg, 0.43 mmol) wurde hinzugegeben und die Suspension 3 h lang bei 0 °C gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das Polymer über Nacht bei 55 °C getrocknet. Nach AAV 6 wurde das gesamte Polymer in trockenem THF (0.3 mL) gequellt und mit ZnCl₂ (0.37 mL, 1.15 M in THF, 0.43 mmol) 16 h lang bei 60 °C gerührt. Nach Aufarbeitung wurde nun das gesamte Polymer nach AAV 4 mit TFA/CH₂Cl₂/H₂O (9:1:1, 1 mL) behandelt. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im ÖPV wurde das Produkt **45b** als weißer Feststoff (10.8 mg, 93 %) erhalten.

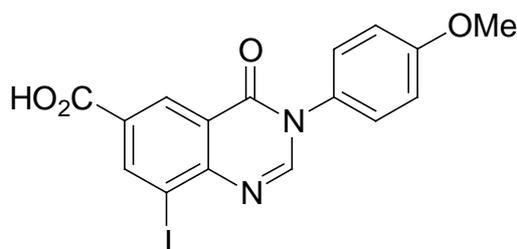
HPLC (254 nm): t_R 13.2 min (89 %).

¹H-NMR (δ/ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz): 8.78 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.15 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.04 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.97 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.82 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H).

¹³C-NMR (δ/ppm, DMSO-*d*₆, 75 MHz): 165.0, 159.3, 150.3, 149.4, 143.8, 137.7, 132.8, 132.7, 131.2, 130.6, 130.3, 128.2, 122.0, 117.8, 112.0, 100.5.

HRMS für $C_{16}H_8IN_3O_3$ ber.: 416.9610
 gef.: 416.9601

Darstellung von 8-Iod-3-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-3,4-dihydro-6-chinazolincarbonsäure (45c)



Nach AAV 5 wurde Polymer **25** (50 mg, 0.56 mmol/g, 0.028 mmol) in trockenem THF (0.2 mL) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *i*-PrMgBr (0.41 mL, 0.54 M in THF, 0.22 mmol) umgesetzt. 4-Methoxyphenylisocyanat (64 mg, 0.43 mmol) wurde hinzugegeben und die Suspension 3 h lang bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das Polymer über Nacht bei $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ getrocknet. Nach AAV 6 wurde das gesamte Polymer in trockenem THF (0.3 mL) gequellt und mit $ZnCl_2$ (0.37 mL, 1.15 M in THF, 0.43 mmol) 16 h lang bei $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach Aufarbeitung wurde nun das gesamte Polymer nach AAV 4 mit TFA/ CH_2Cl_2 / H_2O (9:1:1, 1 mL) behandelt. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im ÖPV wurde das Produkt **45c** als weißer Feststoff (10.7 mg, 91 %) erhalten.

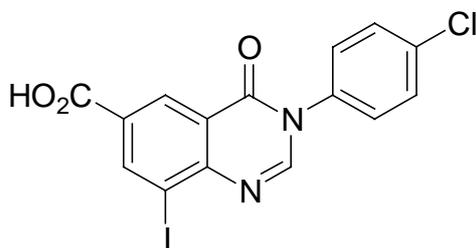
HPLC (254 nm): t_R 14.6 min (84 %).

1H -NMR (δ /ppm, $DMSO-d_6$, 300 MHz): 8.75 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 3.83 (s, 3H).

^{13}C -NMR (δ /ppm, $DMSO-d_6$, 75 MHz): 165.0, 159.6, 159.4, 150.5, 150.2, 143.5, 130.1, 129.8, 128.5, 128.3, 122.1, 114.3, 100.4, 55.4.

HRMS für $C_{16}H_{11}IN_2O_4$ ber.: 421.9764
 gef.: 421.9778

Darstellung von 3-(4-Chlorphenyl)-8-iod-4-oxo-3,4-dihydro-6-chinazolin-carbonsäure (45d)



Nach AAV 5 wurde Polymer **25** (50 mg, 0.56 mmol/g, 0.028 mmol) in trockenem THF (0.2 mL) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *i*-PrMgBr (0.41 mL, 0.54 M in THF, 0.22 mmol) umgesetzt. 4-Chlorphenylisocyanat (69 mg, 0.45 mmol) wurde hinzugegeben und die Suspension 3 h lang bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das Polymer über Nacht bei $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ getrocknet. Nach AAV 6 wurde das gesamte Polymer in trockenem THF (0.3 mL) gequellt und mit ZnCl_2 (0.37 mL, 1.15 M in THF, 0.43 mmol) 16 h lang bei $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach Aufarbeitung wurde nun das gesamte Polymer nach AAV 4 mit TFA/ CH_2Cl_2 / H_2O (9:1:1, 1 mL) behandelt. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im ÖPV wurde das Produkt **45d** als weißer Feststoff (11.3 mg, 95 %) erhalten.

HPLC (254 nm): t_{R} 13.8 min (92 %).

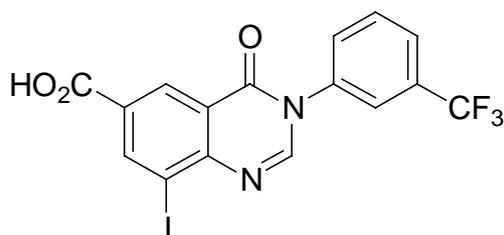
$^1\text{H-NMR}$ (δ /ppm, $\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): 8.77 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.69-7.59 (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ /ppm, $\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz): 165.0, 159.4, 150.4, 149.7, 143.7, 139.6, 135.9, 133.6, 130.2, 129.3, 129.2, 128.3, 100.4.

HRMS für $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{IClN}_2\text{O}_3$ ber.: 425.9268

gef.: 425.9275

Darstellung von 8-Iod-4-oxo-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-6-chinazolin-carbonsäure (45e)



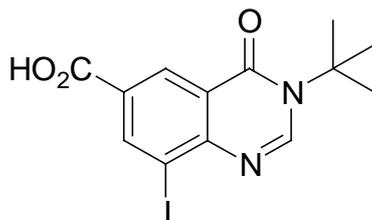
Nach AAV 5 wurde Polymer **25** (50 mg, 0.56 mmol/g, 0.028 mmol) in trockenem THF (0.2 mL) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *i*-PrMgBr (0.41 mL, 0.54 M in THF, 0.22 mmol) umgesetzt. 3-Trifluormethylphenylisocyanat (81 mg, 0.43 mmol) wurde hinzugegeben und die Suspension 3 h lang bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das Polymer über Nacht bei $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ getrocknet. Nach AAV 6 wurde das gesamte Polymer in trockenem THF (0.3 mL) gequellt und mit ZnCl_2 (0.37 mL, 1.15 M in THF, 0.43 mmol) 16 h lang bei $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach Aufarbeitung wurde nun das gesamte Polymer nach AAV 4 mit TFA/ CH_2Cl_2 / H_2O (9:1:1, 1 mL) behandelt. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im ÖPV wurde das Produkt **45e** als weißer Feststoff (11.4 mg, 88 %) erhalten.

HPLC (254 nm): t_R 15.1 min (81 %).

$^1\text{H-NMR}$ (δ /ppm, $\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): 8.78-8.75 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75-7.62 (m, 3H).

HRMS für $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_3$ ber.: 459.9532
gef.: 459.9525

Darstellung von 3-tert-Butyl-8-iod-4-oxo-3,4-dihydro-6-chinazolin-carbonsäure (45f)



Nach AAV 5 wurde Polymer **25** (50 mg, 0.56 mmol/g, 0.028 mmol) in trockenem THF (0.2 mL) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *i*-PrMgBr (0.41 mL, 0.54 M in THF, 0.22 mmol) umgesetzt. *tert*-Butylisocyanat (44 mg, 0.44 mmol) wurde hinzugegeben und die Suspension 4 h lang bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das Polymer über Nacht bei $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ getrocknet. Nach AAV 6 wurde das gesamte Polymer in trockenem THF (0.3 mL) gequellt und mit ZnCl_2 (0.37 mL, 1.15 M in THF, 0.43 mmol) 60 h lang bei $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach Aufarbeitung wurde nun das gesamte Polymer nach AAV 4 mit TFA/ CH_2Cl_2 / H_2O (9:1:1, 1 mL) behandelt. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im ÖPV wurde das Produkt **45f** als weißer Feststoff (8.9 mg, 85 %) erhalten.

HPLC (254 nm): t_{R} 13.4 min (72 %).

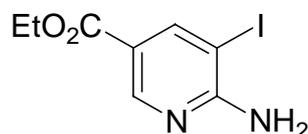
$^1\text{H-NMR}$ (δ /ppm, CDCl_3 / $\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): 8.83 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 1.63 (s, 9H).

HRMS für $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{IN}_2\text{O}_3$ ber.: 371.9971
gef.: 371.9963

3.5 Darstellung funktionalisierter Azaindole

3.5.1 Darstellung der Ausgangsverbindung

Darstellung von Ethyl-6-amino-5-iodnicotinat (**46**)



Nach AAV 1 wurden Ethyl-6-aminonicotinat (4.98 g, 30.0 mmol), Iod (10.58 g, 41.7 mmol) und Ag_2SO_4 (12.95 g, 41.5 mmol) in Ethanol (300 mL) suspendiert und 30 min bei Raumtemperatur heftig gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert. Das Produkt **46** wurde als gelbbrauner Feststoff (6.57 g, 75 %) isoliert.

Smp.: $162\text{ }^{\circ}\text{C}$.

IR (ν/cm^{-1} , KBr): 3325 (s), 3158 (s), 2904 (s), 1720 (vs), 1660 (vs), 1472 (m), 1372 (s), 1311 (s), 1270 (vs), 1055 (s), 887 (m), 760 (s), 642 (s), 574 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 300 MHz): 8.80 (br s, 2H), 8.51 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.26 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J = 2.1$ Hz, 3H).

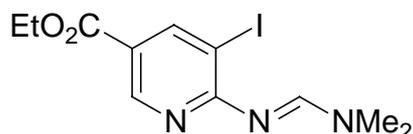
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz): 162.6, 157.7, 149.4, 144.2, 115.8, 78.9, 60.9, 14.0.

MS (EI): 292 (M^+ , 90), 264 (44), 247 (100), 119 (11), 92 (22), 65 (12).

HRMS für $\text{C}_8\text{H}_9\text{IN}_2\text{O}_2$ ber.: 291.9709

gef.: 291.9715

Darstellung von Ethyl-6-[(*E*)-(dimethylamino)methylen]amino}-5-iodnicotinat (**47**)



Nach AAV 2 wurde Ethyl-6-amino-5-iodnicotinat (5.86 g, 20.1 mmol) mit DMF-DMA (3.61 g, 30.3 mmol) in Toluol (150 mL) innerhalb von 18 h bei 140 °C umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Das Produkt **47** wurde als weißer kristalliner Feststoff (5.15 g, 74 %) isoliert.

Smp.: 133-134 °C.

IR (ν/cm^{-1} , KBr): 3430 (m), 2976 (m), 2928 (m), 1708 (s), 1623 (vs), 1571 (vs), 1488 (m), 1455 (s), 1413 (s), 1365 (s), 1340 (s), 1271 (vs), 1220 (s), 1201 (m), 1110 (s), 1036 (s), 922 (w), 780 (s), 722 (w), 548 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 300 MHz): 8.76 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 4.34 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz): 164.7, 163.6, 156.6, 149.8, 148.0, 121.0, 90.8, 60.9, 40.9, 35.0, 14.3.

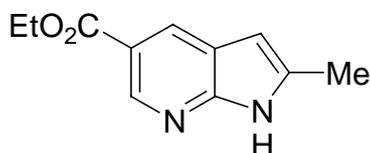
MS (EI): 347 (M^+ , 100), 332 (30), 304 (32), 291 (51), 277 (14), 263 (11), 220 (29), 192 (42), 150 (14).

HRMS für $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{I N}_3\text{O}_2$ ber.: 347.0131

gef.: 347.0128

3.5.2 Darstellung der Produkte

Darstellung von Ethyl-2-methyl-1*H*-pyrrol[2,3-*b*]pyridin-5-carboxylat (**50**)



Nach AAV 3 wurde Ethyl-6-{{(E)-(dimethylamino)methyliden]amino}-5-iodnicotinat **47** (172 mg, 0.5 mmol) in trockenem THF (1 mL) gelöst und bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ innerhalb von 15 min mit *i*-PrMgBr (1.0 mL, 0.54 M in THF, 0.54 mmol) umgesetzt bis DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Dann wurde eine Lösung von CuCN·2LiCl (0.6 mL, 1 M in THF, 0.6 mmol) hinzugegeben und 30 min gerührt, wobei das Reaktionsgemisch auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt wurde. 2-Methoxyallylbromid (505 mg, 45 %-ig, 1.5 mmol) wurde zugegeben und 4 h lang bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nachdem DC-Kontrolle vollständigen Umsatz angezeigt hatte, wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung und NH_3 (25 %-ig) (9:1, 2 mL) beendet und in einen Scheidetrichter mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (20 mL) überführt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc ($4 \times 20\text{ mL}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde in einem 10 mL-Rundkolben in THF (3 mL) und Wasser (3 mL) gelöst. Dann wurde konz. Salzsäure (0.3 mL) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 16 h lang bei Raumtemperatur gerührt bis DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Das Gemisch wurde in einen Scheidetrichter mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (10 mL) gegeben und mit EtOAc ($4 \times 20\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Pentan/ EtOAc 50:50) gereinigt. Das Produkt **50** wurde als weißer Feststoff (104 mg, 51 %) isoliert.

Smp.: $178\text{ }^{\circ}\text{C}$.

IR (ν/cm^{-1} , KBr): 3433 (br s), 3229 (m), 2986 (w), 1705 (s), 1608 (m), 1594 (m), 1480 (w), 1426 (w), 1368 (m), 1320 (s), 10306 (s), 1284 (m), 1244 (m), 1187 (m), 1150 (m), 1098 (m), 1025 (w), 809 (w), 776 (m).

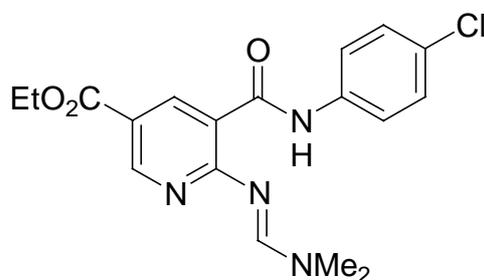
¹H-NMR (δ/ppm, Pyridin-*d*₅, 300 MHz): 10.27 (br s, 1H), 9.32 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.38 (m, 1H), 4.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.44 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H) 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (δ/ppm, Pyridin-*d*₅, 75 MHz): 167.1, 152.2, 144.3, 139.2, 128.9, 121.2, 118.9, 99.7, 60.8, 14.5, 13.8.

MS (EI): 204 (M⁺, 73), 189 (6), 176 (19), 159 (100), 131 (36), 77 (8).

HRMS für C₁₁H₁₂N₂O₂ ber.: 204.0899
gef.: 204.0901

Darstellung von Ethyl-5-[(4-chloranilino)carbonyl]-6-[(*E*)-(dimethylamino)methyliden]-amino}nicotinat (**51**)



Nach AAV 3 wurde Ethyl-6-[(*E*)-(dimethylamino)methyliden]amino}-5-iodnicotinat **47** (172 mg, 0.5 mmol) in trockenem THF (1 mL) gelöst und bei -40 °C innerhalb von 15 min mit *i*-PrMgBr (1.0 mL, 0.54 M in THF, 0.54 mmol) umgesetzt bis DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Dann wurde 4-Chlorphenylisocyanat (107 mg, 0.7 mmol) hinzugegeben und 2 h lang gerührt, wobei das Reaktionsgemisch auf 0 °C erwärmt wurde. Nachdem DC-Kontrolle vollständigen Umsatz angezeigt hatte, wurde die Reaktion durch Zugabe von MeOH (0.2 mL) beendet, Kieselgel (500 mg) hinzugegeben und 18 h lang bei Raumtemperatur gerührt, wobei durch DC-Kontrolle jedoch kein weiterer Umsatz erkennbar war. Das Kieselgel wurde abfiltriert und mit THF (3 x 10 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Pentan/EtOAc 50:50). Das Produkt **51** wurde als weißer Feststoff (117 mg, 62 %) isoliert.

Smp.: 176-177 °C.

IR (ν/cm^{-1} , KBr): 3430 (w), 2982 (m), 1717 (s), 1665 (m), 1626 (vs) 1588 (s), 1540 (s), 1493 (s), 1450 (s), 1433 (s), 1387 (m), 1366 (m), 1345 (s), 1287 (s), 1264 (s), 1236 (s), 1186 (m), 1117 (s), 1020 (m), 802 (m), 775 (m), 722 (w), 510 (w), 427 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , Pyridin- d_5 , 300 MHz): 9.52 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.18 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.05-7.99 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 2H), 4.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

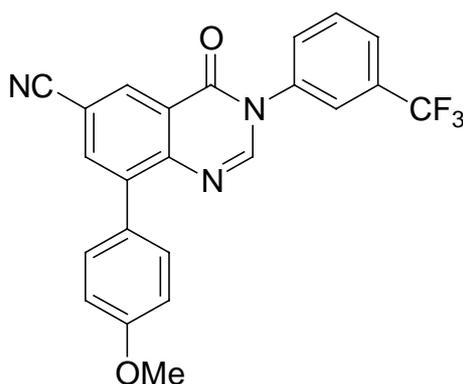
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , Pyridin- d_5 , 75 MHz): 165.4, 163.4, 161.5, 157.5, 152.5, 141.5, 138.5, 129.4, 128.5, 122.0, 120.9, 118.8, 61.1, 41.3, 35.7, 14.3.

MS (EI): 331/329 (35/100), 301 (32), 286/284 (17/52), 272 (14), 218 (17), 192 (22), 138 (18), 119 (23), 111 (28), 75 (12).

HRMS für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_3$ ber.: 374.1146
gef.: 374.1142

3.6 Diversifizierung eines Chinazolinons durch eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion

Darstellung von 8-(4-Methoxyphenyl)-4-oxo-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-6-chinazolinicarbonitril (55)



Nach AAV 9 wurde 8-Iod-4-oxo-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-6-chinazolinicarbonitril **38a** (0.5 mmol) in THF (2 mL) gelöst. Dann wurden NMP (0.5 mL), TBAI (555 mg, 1.5 mmol) und die Katalysator-Lösung ($\text{Pd}(\text{dba})_2$ (14.3 mg, 0.025 mmol) und tfp (12.0 mg, 0.052 mmol) in 2 mL THF) hinzugegeben und das Gemisch für 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde eine Lösung von 4-Methoxyphenylzinkbromid (3.0 mL, 0.5 M in THF/Hexan, 1.5 mmol) hinzugegeben und 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Da

die Reaktion auch bei nochmaliger Zugabe von Katalysator-Lösung keinen weiteren Umsatz zeigte, wurde sie bei etwa 60-65 % Umsatz abgebrochen. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Pentan/EtOAc 75:25) gereinigt. Das Produkt **55** wurde als beigefarbener Feststoff (93 mg, 42 %) isoliert.

Smp.: 202 °C.

IR (ν/cm^{-1} , KBr): 3436 (m), 3066 (w), 2229 (m), 1698 (s), 1588 (s), 1515 (s), 1456 (m), 1332 (s), 1294 (m), 1252 (s), 1180 (s), 1125 (s), 1070 (m), 1034 (m), 914 (w), 870 (w), 834 (m), 806 (m), 726 (w), 698 (m), 576 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 300 MHz): 8.53 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.74-7.55 (m, 4H), 7.49-7.44 (m, 2H), 6.98-6.93 (m, 2H), 3.79 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz): 160.0, 159.3, 147.6, 146.7, 141.3, 137.2, 137.0, 131.4, 130.6, 130.5, 130.2, 128.1, 126.9, 126.4 (q, $J = 11.1$ Hz), 123.9 (q, $J = 11.1$ Hz), 123.4, 117.7, 113.9, 113.6, 111.3, 55.3.

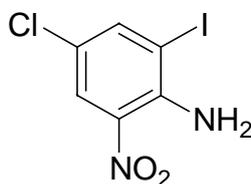
HRMS für $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ ber.: 421.1038
gef.: 421.1034

4 Reaktionen nitrofunkionalisierter geschützter Anilin-Derivate mit Organomagnesiumverbindungen

4.1 Darstellung funktionalisierter Benzimidazole in der Lösung

4.1.1 Darstellung der Ausgangsverbindungen

Darstellung von 4-Chlor-2-iod-6-nitroanilin (**60a**)



Nach AAV 1 wurde 4-Chlor-2-nitroanilin (5.16 g, 30.0 mmol) mit Iod (10.66 g, 42.0 mmol) und Ag_2SO_4 (13.10 g, 42.0 mmol) in Ethanol (300 mL) bei Raumtemperatur innerhalb von 36 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, CH_2Cl_2) gereinigt. Das Produkt **60a** wurde als orangeroter Feststoff (6.26 g, 70 %) isoliert.

Smp.: 132-133 °C.

IR (KBr): 3462 (s), 3350 (s), 3090 (w), 1622 (s), 1552 (m), 1498 (s), 1440 (m), 1386 (m), 1345 (m), 1319 (m), 1246 (s), 1130 (m), 1078 (w), 896 (w), 880 (m), 762 (m), 726 (m), 708 (m), 547 (w), 456 (w).

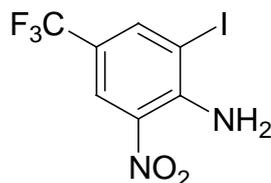
$^1\text{H-NMR}$ (δ /ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 8.04 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.70 (br s, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ /ppm, CDCl_3 , 75 MHz): 144.3, 142.4, 130.3, 125.3, 120.7, 87.1.

MS (EI): 300/298 (M^+ , 32/100), 254/252 (10/32), 127 (38), 90 (10).

HRMS für $\text{C}_6\text{H}_4\text{IClN}_2\text{O}_2$ ber.: 297.9006
gef.: 297.8988

Darstellung von 2-Iod-6-nitro-4-(trifluormethyl)anilin (**60b**)



Nach AAV 1 wurde 4-Trifluormethyl-2-nitroanilin (6.18 g, 30.0 mmol) mit Iod (10.64 g, 42.0 mmol) und Ag_2SO_4 (13.09 g, 42.0 mmol) in Ethanol (300 mL) bei Raumtemperatur innerhalb von 36 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, CH_2Cl_2) gereinigt. Das Produkt **60b** wurde als gelboranger Feststoff (7.99 g, 80 %) isoliert.

Smp.: 101-102 °C.

IR (v/cm^{-1} , KBr): 3463 (s), 3351 (s), 3096 (w), 1633 (s), 1578 (m), 1519 (m), 1455 (s), 1342 (s), 1298 (s), 1252 (s), 1154 (m), 1123 (s), 906 (m), 765 (w), 720 (w), 658 (m), 467 (w).

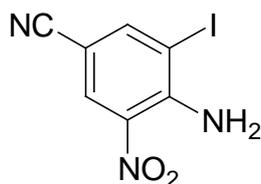
$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 300 MHz): 8.41-8.39 (m, 1H), 8.06 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.96 (br s, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz): 145.9, 141.5 (q, $J = 3.3$ Hz), 130.4, 124.7 (q, $J = 4.3$ Hz), 124.2, 120.6, 87.2.

MS (EI): 332 (M^+ , 100), 286 (14), 274 (10), 159 (84), 140 (14).

HRMS für $\text{C}_7\text{H}_4\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_2$ ber.: 331.9270
gef.: 331.9272

Darstellung von 4-Amino-3-iod-5-nitrobenzonnitril (**60c**)



Nach AAV 1 wurde 4-Amino-3-nitrobenzonnitril (3.26 g, 20.0 mmol) mit Iod (7.11 g, 28.0 mmol) und Ag_2SO_4 (8.74 g, 28.0 mmol) in Ethanol (150 mL) bei Raumtemperatur umgesetzt. Da der Umsatz auch nach 4 Tagen nur etwa 50 % betrug, wurde die Reaktion beendet. Nach

Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, CH₂Cl₂) gereinigt. Das Produkt **60c** wurde als gelboranger Feststoff (2.43 g, 42 %) isoliert. Auch die Ausgangsverbindung (1.47 g, 45 %) konnte zurückgewonnen werden.

Smp.: 175-176 °C.

IR (v/cm⁻¹, KBr): 3448 (m), 3329 (m), 3087 (w), 2229 (s), 1614 (vs) 1535 (s), 1508 (s), 1453 (m) 1402 (w), 1356 (m), 1280 (s), 1204 (w), 1087 (w), 930 (w), 896 (w), 756 (w), 526 (w).

¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (br s, 2H).

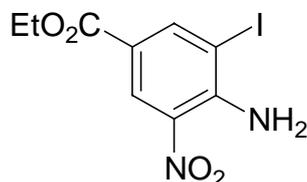
¹³C-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 75 MHz): 146.5, 145.6, 131.6, 130.4, 116.1, 100.8, 87.2.

MS (EI): 289 (M⁺, 100), 243 (19), 231 (8), 163 (11), 116 (36).

HRMS für C₇H₄IN₃O₂ ber.: 288.9348

gef.: 288.9349

Darstellung von Ethyl-4-amino-3-iod-5-nitrobenzoat (**60d**)



Nach AAV 1 wurde Ethyl-4-Amino-3-nitrobenzoat (6.30 g, 30.0 mmol) mit Iod (10.65 g, 42.0 mmol) und Ag₂SO₄ (13.10 g, 42.0 mmol) in Ethanol (150 mL) bei Raumtemperatur innerhalb von 36 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, CH₂Cl₂) gereinigt. Das Produkt **60d** wurde als gelboranger Feststoff (8.19 g, 81 %) isoliert.

Smp.: 136 °C.

IR (v/cm⁻¹, KBr): 3459 (s), 3346 (s), 3084 (m), 2980 (m), 1715 (s), 1620 (s), 1510 (s), 1450 (m), 1398 (m), 1371 (m), 1334 (s), 1268 (vs), 1141 (s), 1026 (m), 867 (m), 756 (s), 717 (m), 677 (m), 478 (m).

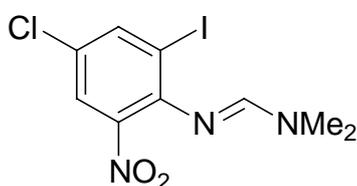
¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8.83 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 4.36 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 75 MHz): 163.7, 146.4, 145.8, 130.8, 129.1, 120.1, 86.5, 61.5, 14.3.

MS (EI): 336 (M⁺, 100), 308 (53), 291 (95), 262 (12), 245 (25), 135 (10), 118 (14), 90 (21), 63 (11).

HRMS für C₉H₉IN₂O₄ ber.: 335.9607
 gef.: 335.9603

Darstellung von *N'*-(4-Chlor-2-Iod-6-nitrophenyl)-*N,N*-dimethylimidofornamid (**58a**)



Nach AAV 2 wurde 4-Chlor-2-iod-6-nitroanilin **60a** (2.38 g, 8.0 mmol) mit DMF-DMA (1.94 g, 16.3 mmol) in Toluol (30 mL) bei 140 °C innerhalb von 36 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, CH₂Cl₂) gereinigt. Das Produkt **58a** wurde als orangefarbener Feststoff (2.23 g, 78 %) isoliert.

Smp.: 74-75 °C.

IR (ν/cm⁻¹, KBr): 3436 (w), 3075 (w), 2927 (w), 1639 (vs), 1590 (s), 1540 (s), 1514 (s), 1463 (m), 1416 (m), 1399 (s), 1376 (s), 1342 (s), 1254 (s), 1212 (m), 1106 (s), 1082 (m), 885 (m), 770 (m), 751 (m), 716 (m).

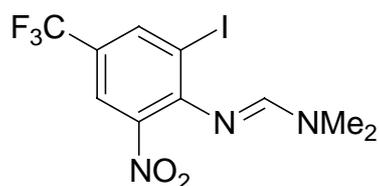
¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7.95 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.05 (s, 6H).

¹³C-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 75 MHz): 164.6, 146.1, 142.0, 141.8, 126.9, 124.6, 98.8, 40.2, 34.5.

MS (EI): 355/353 (M⁺, 32/100), 309/305 (11/33), 293 (15), 280 (12), 226 (11), 180 (14), 153 (10), 139 (21), 124 (12), 109 (10), 72 (19).

HRMS für C₉H₉IClN₃O₂ ber.: 352.9428
 gef.: 352.9421

Darstellung von *N'*-[2-Iod-6-nitro-4-(trifluormethyl)phenyl]-*N,N*-dimethylimidoformamid (58b)



Nach AAV 2 wurde 2-Iod-6-nitro-4-(trifluormethyl)anilin **60b** (6.65 g, 20.0 mmol) mit DMF-DMA (4.79 g, 40.3 mmol) in Toluol (100 mL) bei 140 °C innerhalb von 36 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, CH₂Cl₂) gereinigt. Das Produkt **58b** wurde als gelboranger Feststoff (7.37 g, 95 %) isoliert.

Smp.: 85-86 °C.

IR (v/cm⁻¹, KBr): 3436 (w), 3087 (w), 1648 (s), 1604 (s), 1547 (m), 1521 (m), 1436 (m), 1378 (m), 1307 (s), 1272 (m), 1218 (w), 1157 (m), 1132 (m), 1104 (s), 906 (w), 772 (w), 718 (w), 682 (w).

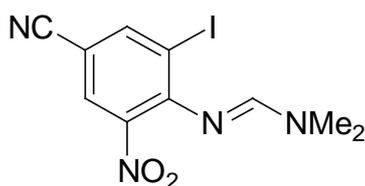
¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8.18 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.08 (s, 6H).

¹³C-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 75 MHz): 154.1, 150.1, 141.6, 138.8 (q, *J* = 2.5 Hz), 124.8, 124.3, 122.3 (q, *J* = 3.8 Hz), 98.9, 40.3, 34.5.

MS (EI): 387 (M⁺, 100), 368 (15), 341 (36), 327 (15), 314 (14), 260 (17), 214 (16), 199 (9), 187 (13), 173 (38), 159 (13), 143 (16), 72 (24).

HRMS für C₁₀H₉F₃IN₃O₂ ber.: 386.9692
gef.: 386.9691

Darstellung von *N'*-(4-Cyano-2-iod-6-nitrophenyl)-*N,N*-dimethylimidoformamid (58c)



Nach AAV 2 wurde 4-Amino-3-iod-5-nitrobenzonitril **60c** (1.73 g, 6.0 mmol) mit DMF-DMA (1.40 g, 11.8 mmol) in Toluol (20 mL) bei 140 °C innerhalb von 36 h umgesetzt. Nach

üblicher Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, CH₂Cl₂) gereinigt. Das Produkt **58c** wurde als orangefarbener Feststoff (1.72 g, 83 %) isoliert.

Smp.: 123 °C.

IR (ν/cm⁻¹, KBr): 3437 (m), 3062 (m), 2921 (m), 2230 (s), 1643 (vs), 1585 (vs), 1540 (s), 1462 (m), 1388 (s), 1254 (m), 1220 (m), 1104 (s), 1085 (s), 982 (m), 894 (w), 790 (w), 769 (m), 720 (m), 599 (w).

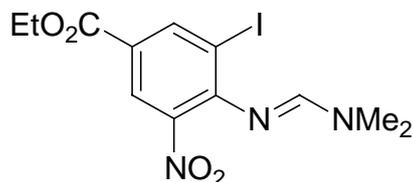
¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8.18 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.09 (s, 3H).

¹³C-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 75 MHz): 153.8, 150.9, 144.5, 141.4, 128.9, 116.1, 105.7, 99.2, 40.4, 34.6.

MS (EI): 344 (M⁺, 100), 298 (28), 284 (18), 271 (14), 217 (11), 171 (16), 144 (10), 130 (31), 116 (81), 100 (16), 72 (22).

HRMS für C₁₀H₉IN₄O₂ ber.: 343.9770
 gef.: 343.9766

Darstellung von Ethyl-4-[(*E*)-(dimethylamino)methyliden]amino}-3-iod-5-nitrobenzoat (**58d**)



Nach AAV 2 wurde Ethyl-4-amino-3-iod-5-nitrobenzoat **60d** (6.72 g, 20.0 mmol) mit DMF-DMA (4.77 g, 40.1 mmol) in Toluol (100 mL) bei 140 °C innerhalb von 36 h umgesetzt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, CH₂Cl₂) gereinigt. Das Produkt wurde als gelboranger Feststoff (7.14 g, 91 %) isoliert.

Smp.: 80 °C.

IR (ν/cm⁻¹, KBr): 3435 (m), 2923 (w), 1708 (s), 1647 (s), 1588 (s), 1541 (s), 1516 (m), 1386 (m), 1350 (m), 1270 (s), 1136 (m), 1104 (m), 1078 (m), 1024 (m), 759 (m), 716 (m).

¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8.58 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.35 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.07 (s, 6H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz): 163.6, 153.9, 150.5, 142.9, 141.8, 126.2, 124.7, 98.0, 61.5, 40.3, 34.5, 14.2.

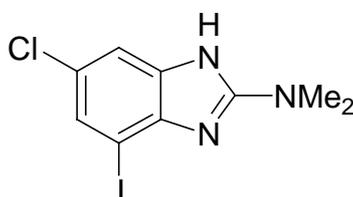
MS (EI): 391 (M^+ , 100), 345 (25), 317 (18), 290 (15), 264 (12), 190 (9), 145 (12), 72 (16).

HRMS für $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{IN}_3\text{O}_4$ ber.: 391.0029

gef.: 391.0032

4.1.2 Darstellung funktionalisierter Benzimidazole

Darstellung von *N*-(6-Chlor-4-iodo-1*H*-benzimidazol-2-yl)-*N,N*-dimethylamin (**61a**)



Nach AAV 7 wurde *N'*-(4-Chlor-2-iod-6-nitrophenyl)-*N,N*-dimethylimidofornamid **58a** (354 mg, 1 mmol) mit PhMgCl (1.20 g, 25 %-ig in THF, 2.2 mmol) bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ in THF (2 mL) umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 15 min durch Zugabe von MeOH (0.5 mL) beendet. Das Lösemittel entfernt, das Rohprodukt auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Pentan/EtOAc 50:50). Das Produkt **61a** wurde als beigefarbener Feststoff (197 mg, 61 %) isoliert.

Smp.: 228-229 $^\circ\text{C}$.

IR (v/cm^{-1} , KBr): 3435 (m), 1630 (s), 1593 (s), 1565 (m), 1430 (s), 1315 (m), 1266 (m), 1180 (w), 923 (m), 838 (w), 744 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , $\text{DMSO-}d_6$, 600 MHz): 7.29 (d, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1H), 3.07 (s, 6H).

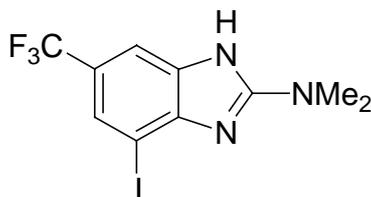
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , $\text{DMSO-}d_6$, 150 MHz): 157.0, 144.8, 133.3, 127.6, 122.5, 108.3, 80.7, 37.7.

MS (EI): 323/321 (M^+ , 32/100), 308/306 (17/53), 294/292 (19/58), 179 (13), 152 (12).

HRMS für $\text{C}_9\text{H}_9\text{IClN}_3$ ber.: 320.9530

gef.: 320.9507

Darstellung von *N,N*-Dimethyl-4-iodo-6-(trifluormethyl)-1*H*-benzimidazol-2-amin (**61b**)



Nach AAV 7 wurde *N'*-[2-Iodo-6-nitro-4-(trifluormethyl)phenyl]-*N,N*-dimethylimidofornamid **58b** (387 mg, 1 mmol) mit PhMgCl (1.20 g, 25 %-ig in THF, 2.2 mmol) bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ in THF (2 mL) umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 15 min durch Zugabe von MeOH (0.5 mL) beendet, das Lösungsmittel entfernt, das Rohprodukt auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Pentan/EtOAc 50:50). Das Produkt **61b** wurde als weißer Feststoff (266 mg, 75 %) isoliert.

Smp.: 226 $^{\circ}\text{C}$.

IR (v/cm^{-1} , KBr): 3435 (w), 2933 (m), 1637 (s), 1606 (s), 1570 (m), 1433 (s), 1370 (m), 1317 (vs), 1269 (m), 1238 (m), 1189 (m), 1153 (s), 1118 (s), 1074 (m), 963 (w), 924 (m), 863 (m), 758 (w), 687 (m), 664 (w), 452 (w).

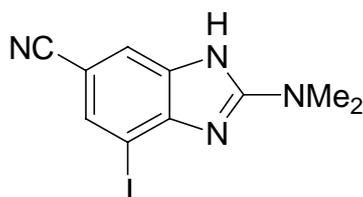
$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): 9.60 (br s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.10 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz): 157.6, 146.2, 134.5, 126.1 (q, $J = 3.9\text{ Hz}$), 125.8, 122.5, 122.1, 106.9, 38.1.

MS (EI): 355 (M^+ , 100), 340 (62), 326 (49), 213 (22), 186 (15).

HRMS für $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{IN}_3$ ber.: 354.9793
 gef.: 354.9796

Darstellung von 2-(Dimethylamino)-4-iodo-1*H*-benzimidazol-6-carbonitril (**61c**)



Nach AAV 7 wurde *N'*-(4-Cyano-2-iod-6-nitrophenyl)-*N,N*-dimethylimidoformamid **58c** (344 mg, 1 mmol) mit PhMgCl (1.20 g, 25 %-ig in THF, 2.2 mmol) bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ in THF (2 mL) umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 15 min durch Zugabe von MeOH (0.5 mL) beendet, das Lösemittel entfernt, das Rohprodukt auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch gereinigt (Pentan/EtOAc 50:50). Das Produkt **61c** wurde als blassgelber Feststoff (151 mg, 48 %) isoliert.

Smp.: $261\text{ }^{\circ}\text{C}$.

IR (ν/cm^{-1} , KBr): 3435 (m), 2924 (w), 2229 (m), 1642 (s), 1592 (vs), 1544 (s), 1481 (w), 1423 (m), 1376 (s), 1197 (w), 1114 (m), 832 (w), 781 (w).

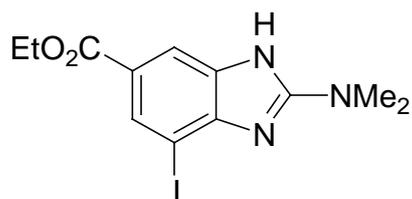
$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 300 MHz): 7.91 (d, $J = 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J = 1.5\text{ Hz}$, 1H), 3.13 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz): 156.9, 146.1, 134.7, 130.7, 120.3, 118.6, 104.0, 95.7, 37.6.

MS (ED): 312 (M^+ , 100), 297 (63), 283 (54), 170 (20), 143 (14).

HRMS für $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{IN}_4$ ber.: 311.9872
 gef.: 311.9881

Darstellung von Ethyl-2-(dimethylamino)-4-iodo-1*H*-benzimidazol-6-carboxylat (**61d**)



Nach AAV 7 wurde Ethyl-4- $\{[(E)\text{-}(\text{dimethylamino})\text{methyliden}]\text{amino}\}$ -3-iod-5-nitrobenzoat **58d** (391 mg, 1 mmol) mit PhMgCl (1.20 g, 25 %-ig in THF, 2.2 mmol) bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ in THF (2 mL) umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 15 min durch Zugabe von MeOH (0.5 mL) beendet, das Lösemittel entfernt, das Rohprodukt auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Pentan/EtOAc 50:50). Das Produkt **61d** wurde als weißer Feststoff (285 mg, 79 %) isoliert.

Smp.: $250\text{-}251\text{ }^{\circ}\text{C}$.

IR (ν/cm^{-1} , KBr): 3429 (m), 2930 (w), 1687 (m), 1636 (s), 1601 (s), 1558 (m), 1432 (m), 1368 (m), 1293 (s), 1228 (m), 1181 (m), 1096 (w), 1020 (w), 925 (w), 862 (w), 767 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): 7.87 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.09 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.94 (s, 6H), 1.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz): 165.6, 157.6, 148.2, 133.1, 130.9, 121.7, 110.2, 59.9, 37.6, 13.8.

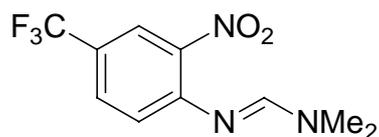
MS (EI): 359 (M^+ , 100), 344 (22), 330 (29), 316 (25), 302 (17), 286 (11), 144 (8).

HRMS für $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2$ ber.: 359.0131

gef.: 359.0138

4.1.3 Darstellung *ortho*-unsubstituierter Ausgangsverbindungen

Darstellung von *N,N*-Dimethyl-*N'*-[2-nitro-4-(trifluormethyl)phenyl]imidofornamid (78a)



Nach AAV 2 wurde 4-Trifluormethyl-2-nitroanilin (618 mg, 3.0 mmol) mit DMF-DMA (540 mg, 4.5 mmol) in Toluol (15 mL) bei 140 °C innerhalb von 2 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Pentan/EtOAc 80:20 unter Zusatz von 2 % NEt_3) gereinigt. Das Produkt **78a** wurde als gelber Feststoff (542 mg; 69 %) isoliert.

Smp.: 69 °C.

IR (ν/cm^{-1} , KBr): 3292 (w), 2930 (w), 2818 (w), 1644 (vs), 1605 (vs), 1568 (s), 1537 (s), 1437 (s), 1417 (m), 1364 (s), 1327 (vs), 1278 (s), 1249 (s), 1176 (s), 1148 (s), 1122 (s), 1089 (s), 976 (w), 896 (m), 828 (s), 780 (m), 766 (m), 693 (m), 645 (m).

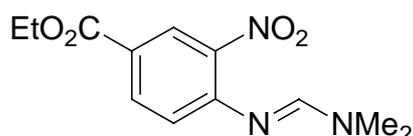
$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 300 MHz): 7.92-7.89 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.08-3.00 (2 s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz): 153.5, 148.9, 143.7, 129.2 (q, $J = 3.5$ Hz), 122.3, 121.7 (q, $J = 3.8$ Hz), 40.3, 34.5.

MS (EI): 261 (M^+ , 100), 242 (29), 215 (46), 201 (23), 188 (16), 174 (17), 160 (15), 153 (23), 145 (25), 126 (11), 105 (24), 72 (26).

HRMS für $C_{10}H_{10}F_3N_3O_2$ ber.: 261.0725
gef.: 261.0738

Darstellung von Ethyl-4-[(*E*)-(dimethylamino)methyliden]amino-3-nitrobenzoat (**78b**)



Nach AAV 2 wurde Ethyl-4-amino-3-nitrobenzoat (624 mg, 3.0 mmol) mit DMF-DMA (537 mg, 4.5 mmol) in Toluol (15 mL) bei 140 °C innerhalb von 2 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Pentan/EtOAc 80:20 unter Zusatz von 2 % NEt_3) gereinigt. Das Produkt **78b** wurde als gelber Feststoff (503 mg, 63 %) isoliert.

Smp.: 89-90 °C.

IR (v/cm^{-1} , KBr): 3451 (m), 2931 (w), 1707 (s), 1641 (s), 1592 (s), 1556 (m), 1524 (s), 1436 (m), 1369 (m), 1291 (s), 1274 (s), 1242 (s), 1158 (m), 1108 (s), 1028 (m), 970 (m), 845 (w), 768 (m), 722 (w).

1H -NMR (δ/ppm , $CDCl_3$, 300 MHz): 8.34 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 1.8$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

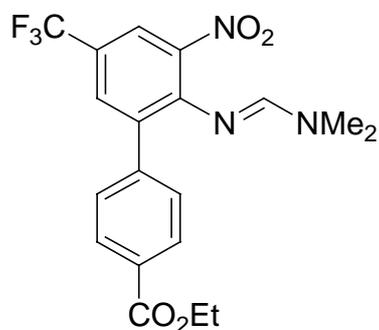
^{13}C -NMR (δ/ppm , $CDCl_3$, 75 MHz): 165.0, 153.3, 149.6, 144.1, 133.5, 125.9, 123.7, 121.5, 61.2, 40.4, 34.6, 14.3.

MS (EI): 265 (M^+ , 100), 233 (11), 220 (42), 219 (33), 205 (10), 191 (24), 176 (10), 164 (19), 159 (14), 149 (22), 146 (23), 131 (29), 103 (20), 90 (11), 75 (11), 72 (19).

HRMS für $C_{12}H_{15}N_3O_4$ ber.: 265.1063
gef.: 265.1029

4.1.4 Darstellung *ortho*-arylsubstituierter Ausgangsverbindungen

Darstellung von Ethyl-2'--{[(*E*)-(dimethylamino)methyliden]amino}-3'-nitro-5'-(trifluor-methyl)[1,1'-biphenyl]-4-carboxylat (**80a**)



Nach AAV 9 wurde *N'*-[2-Iod-6-nitro-4-(1,1,2-trifluorethyl)phenyl]-*N,N*-dimethylimidofornamid **58b** (581 mg, 1.5 mmol) in der Katalysator-Lösung (Pd(dba)₂ (21.3 mg, 0.037 mmol), tfp (17.1 mg, 0.074 mmol) in 2 mL THF) gelöst und innerhalb von 2 h bei Raumtemperatur mit einer Nach AAV 3 hergestellten Suspension von 4-Ethoxycarbonylphenylzinkbromid (4.0 mL, 0.56 M in THF, 2.25 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Pentan/EtOAc 90:10 unter Zusatz von 2 % NEt₃) gereinigt. Das Produkt **80a** wurde als gelber Feststoff (493 mg, 80 %) isoliert.

Smp.: 123 °C.

IR (ν/cm⁻¹, KBr): 3431 (m), 3069 (w), 2977 (m), 1714 (s), 1646 (s), 1605 (s), 1525 (s), 1441 (m), 1370 (s), 1331 (s), 1290 (s), 1258 (s), 1206 (s), 1181 (s), 1156 (s), 1124 (s), 1071 (s), 1019 (m), 991 (m), 899 (m), 866 (m), 810 (m), 784 (m), 756 (m), 707 (m), 692 (m), 666 (w).

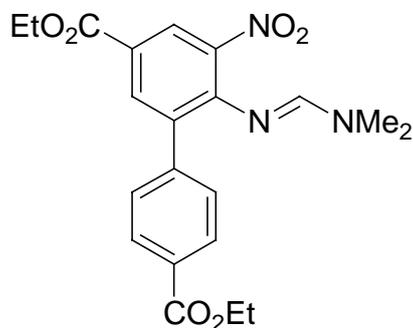
¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.97–7.96 (m, 1H), 7.66–7.65 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 4.40 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 75 MHz): 166.3, 153.9, 146.2, 147.2, 142.5, 137.3, 130.0, 129.8, 129.6, 129.4, 123.8, 123.3 (q, *J* = 32.5 Hz), 121.4, 61.1, 40.0, 34.3, 14.3.

MS (ED): 409 (M⁺, 49), 390 (9), 366 (20), 365 (100), 364 (20), 363 (20), 337 (24), 319 (10), 292 (11), 291 (20), 275 (10), 249 (11), 246 (12), 235 (10), 72 (22).

HRMS für C₁₉H₁₈F₃N₃O₄ ber.: 409.1249
gef.: 409.1258

Darstellung von Diethyl-6-{{(E)-(dimethylamino)methyliden}amino}-5-nitro[1,1'-biphenyl]-3,4'-dicarboxylat (80b)



Nach AAV 9 wurde Ethyl-4-{{(E)-(dimethylamino)methyliden}amino}-3-iod-5-nitrobenzoat **58d** (587 mg, 1.5 mmol) in der Katalysator-Lösung (Pd(dba)₂ (21.6 mg, 0.037 mmol), tfp (17.4 mg, 0.075 mmol) in 2 mL THF) gelöst und innerhalb von 2 h bei Raumtemperatur mit einer nach AAV 3 hergestellten Suspension von 4-Ethoxycarbonylphenylzinkbromid (4.0 mL, 0.56 M in THF, 2.25 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Pentan/EtOAc 90:10 unter Zusatz von 2 % NEt₃) gereinigt. Das Produkt **80b** wurde als gelbes Öl (524 mg, 85 %) isoliert.

IR (v/cm⁻¹, KBr): 2982 (s), 1715 (s), 1651 (s), 1597 (s), 1532 (s), 1369 (s), 1244 (s), 1183 (s), 1106 (s), 1073 (s), 1021 (s), 862 (m), 767 (s), 739 (m), 716 (s).

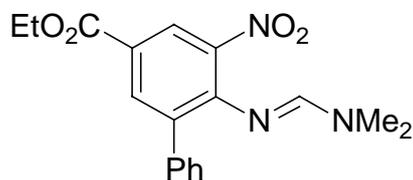
¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃/DMSO-*d*₆, 300 MHz): 8.35 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 4.33 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.32 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.33 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C-NMR (δ/ppm, CDCl₃/DMSO-*d*₆, 75 MHz): 166.4, 164.9, 153.8, 147.9, 144.5, 143.0, 136.2, 134.3, 129.8, 129.3, 125.3, 123.6, 61.4, 60.1, 40.0, 34.3, 14.3.

MS (EI): 413 (M⁺, 59), 381 (11), 369 (100), 368 (31), 367 (25), 352 (9), 267 (10), 72 (11).

HRMS für C₂₁H₂₃N₃O₆ ber.: 413.1587
gef.: 413.1623

Darstellung von Ethyl-6-{{(E)-(dimethylamino)methyliden}amino}-5-nitro[1,1'-biphenyl]-3-carboxylat (80c)



Nach AAV 9 wurde Ethyl-4-{{(E)-(dimethylamino)methyliden}amino}-3-iod-5-nitrobenzoat **58d** (390 mg, 1.0 mmol) in der Katalysator-Lösung ($\text{Pd}(\text{dba})_2$ (14.4 mg, 0.025 mmol), tfp (12.0 mg, 0.050 mmol) in 2 mL THF) gelöst und innerhalb von 2 h bei Raumtemperatur mit Phenylzinkbromid (3.0 mL, 0.5 M in THF, 1.5 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Pentan/EtOAc 85:15) gereinigt. Das Produkt **80c** wurde als orangefarbener Feststoff (239 mg, 70 %) isoliert.

Smp.: 75-76 °C.

IR (v/cm^{-1} , KBr): 3436 (m), 2937 (w), 1720 (m), 1651 (s), 1594 (m), 1530 (m), 1370 (m), 1303 (m), 1242 (m), 1187 (w), 1095 (w), 1022 (w), 767 (w), 714 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 300 MHz): 8.21 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.33-7.18 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 4.27 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

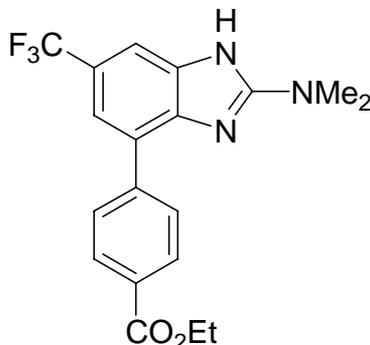
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz): 164.9, 154.0, 147.8, 144.4, 138.2, 136.9, 134.2, 129.7, 128.0, 127.2, 124.5, 123.1, 61.1, 39.7, 33.9, 14.2.

MS (EI): 341 (M^+ , 83), 297 (100), 269 (30), 251 (12), 223 (17), 207 (12), 179 (16), 166 (15), 152 (19), 72 (10).

HRMS für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ ber.: 341.1376
gef.: 341.1382

4.1.5 Darstellung arylsubstituierter Benzimidazole

Darstellung von Ethyl-4-[2-(dimethylamino)-6-(trifluormethyl)-1*H*-benzimidazol-4-yl]benzoat (**81a**)



Nach AAV 7 wurde Ethyl-2'--{[(*E*)-(dimethylamino)methyliden]amino}-3'-nitro-5'-(trifluormethyl)[1,1'-biphenyl]-4-carboxylat **80a** (205 mg, 0.5 mmol) mit Phenylmagnesiumchlorid (602 mg, 25 %-ig in THF, 1.1 mmol) innerhalb von 30 min bei -40 °C umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Wasser gegeben und die wässrige Phase mit EtOAc (4 x 20 mL) extrahiert. Die Vollständigkeit der Extraktion wurde per DC überprüft. Die vereinigten organischen Phasen wurde mit gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/Pentan 85:15). Das Produkt **81a** wurde als weißer Feststoff (145 mg, 77 %) erhalten.

Smp.: 191 °C.

IR (ν/cm^{-1} , KBr): 3350 (m), 2983 (m), 1698 (s), 1638 (s), 1609 (s), 1581 (s), 1421 (s), 1395 (s), 1368 (m), 1335 (s), 1263 (s), 1237 (s), 1165 (s), 1109 (s), 1022 (m), 969 (w), 926 (m), 857 (m), 783 (m), 707 (m), 620 (w).

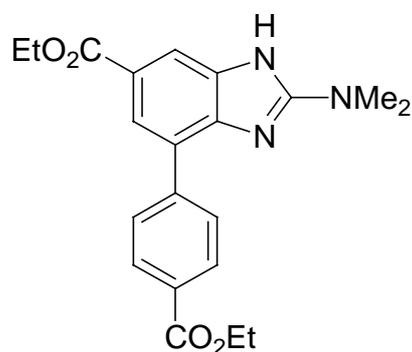
$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 300 MHz): 8.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.17 (s, 6H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz): 166.5, 157.6, 142.5, 129.9, 129.2, 128.3, 126.8, 124.5, 123.2, 117.3, (q, $J = 32.5$ Hz), 108.9, 61.1, 38.3, 14.3.

MS (ED): 377 (M^+ , 100), 362 (28), 348 (33), 334 (15), 332 (13), 320 (13), 158 (10).

HRMS für $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ ber.: 377.1351
gef.: 377.1359

Darstellung von Ethyl-2-(dimethylamino)-4-[4-(ethoxycarbonyl)phenyl]-1H-benzimidazol-6-carboxylat (81b)



Nach AAV 7 wurde Diethyl-6-{{(E)-(dimethylamino)methyliden}amino}-5-nitro[1,1'-biphenyl]-3,4'-dicarboxylat **80b** (207 mg, 0.5 mmol) mit Phenylmagnesiumchlorid (617 mg, 25 %-ig in THF, 1.1 mmol) innerhalb von 30 min bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Wasser gegeben und die wässrige Phase mit EtOAc (4 x 20 mL) extrahiert. Die Vollständigkeit der Extraktion wurde per DC überprüft. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Produkt **81b** wurde z. T. aus EtOAc/Pentan umkristallisiert. Der Rest wurde säulenchromatographisch (EtOAc/Pentan 75:25) gereinigt. Das Produkt **81b** wurde als weißer Feststoff (insgesamt 107 mg, 56 %) erhalten.

Smp.: 223-224 $^{\circ}\text{C}$.

IR (v/cm^{-1} , KBr): 3432 (m), 1840 (w), 1709 (m), 1663 (w), 1608 (s), 1505 (w), 1394 (m), 1378 (m), 1367 (m), 1352 (w), 1322 (m), 1306 (w), 1248 (m), 1162 (w), 1104 (m), 1053 (w), 1022 (w), 957 (w), 926 (w), 910 (w), 765 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , $\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): 8.27 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 2H), 8.04 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.75 (d, $J = 1.3\text{ Hz}$, 1H), 4.34 (q, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H), 4.32 (q, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H), 3.14 (s, 6H), 1.35 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H), 1.34 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , $\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz): 166.3, 165.6, 158.9, 142.8, 136.6, 129.0, 128.2, 127.8, 123.5, 121.1, 109.3, 60.6, 60.2, 37.6, 14.2, 14.1.

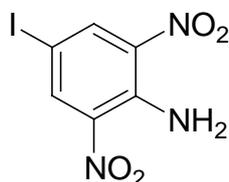
MS (EI): 381 (M^+ , 100), 367 (20), 352 (28), 336 (14), 324 (11), 308 (7), 265 (5), 192 (4).

HRMS für $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ ber.: 381.1689

gef.: 381.1657

4.1.6 Darstellung *ortho*-nitrosubstituierter Ausgangsverbindungen

Darstellung von 4-Iod-2,6-dinitroanilin (**82**)



Nach AAV 1 wurde 2,6-Dinitroanilin (1.83 g, 10.0 mmol) mit Iod (3.61 g, 14.2 mmol) und Ag_2SO_4 (4.37 g, 14.0 mmol) in Ethanol (30 mL) bei Raumtemperatur innerhalb von 18 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, CH_2Cl_2) gereinigt. Das Produkt **82** wurde als orangeroter Feststoff (2.33 g, 75 %) isoliert.

Smp.: 173-174 °C.

IR (v/cm^{-1} , KBr): 3451 (m), 3353 (m), 3078 (w), 1632 (s), 1513 (s), 1388 (m), 1354 (m), 1259 (s), 898 (m), 769 (m), 539 (m).

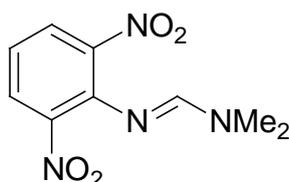
$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 300 MHz): 8.76 (s, 2H), 8.45 (br s, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz): 141.9, 140.9, 135.8, 71.4.

MS (EI): 309 (M^+ , 100), 263 (6), 217 (5), 90 (14), 78 (9), 63 (9).

HRMS für $\text{C}_6\text{H}_4\text{IN}_3\text{O}_4$ ber.: 308.9247
gef.: 308.9261

Darstellung von *N'*-(2,6-Dinitrophenyl)-*N,N*-dimethylimidofornamid (**83a**)



Nach AAV 2 wurde 2,6-Dinitroanilin (550 mg, 3.0 mmol) mit DMF-DMA (723 mg, 6.1 mmol) in Toluol (100 mL) bei 140 °C innerhalb von 18 h umgesetzt. Nach üblicher

Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, CH₂Cl₂) gereinigt. Das Produkt **83a** wurde als gelboranger Feststoff (673 mg, 94 %) erhalten.

Smp.: 69 °C.

IR (ν/cm⁻¹, KBr): 3436 (w), 2922 (w), 1648 (s), 1600 (s), 1523 (s), 1404 (m), 1345 (m), 1258 (m), 1106 (m), 1083 (m), 852 (w), 749 (m), 702 (m).

¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.96 (s, 3H).

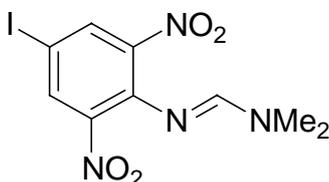
¹³C-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 75 MHz): 154.6, 145.4, 141.3, 127.7, 120.2, 40.3, 34.2.

MS (EI): 238 (M⁺, 100), 192 (23), 178 (19), 165 (22), 149 (11), 146 (11), 133 (10), 119 (16), 103 (16), 90 (23), 75 (20), 72(70), 63 (15).

HRMS für C₉H₁₀N₄O₄ ber.: 238.0702

gef.: 238.0723

Darstellung von *N'*-(4-Iod-2,6-dinitrophenyl)-*N,N*-dimethylimidofornamid (**83b**)



Nach AAV 2 wurde 2,6-Dinitroanilin (1.85 g, 6.0 mmol) mit DMF-DMA (1.45 g, 12.2 mmol) in Toluol (30 mL) bei 140 °C innerhalb von 18 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, CH₂Cl₂) gereinigt. Das Produkt **83b** wurde als gelboranger Feststoff (1.73 g, 79 %) erhalten.

Smp.: 137 °C.

IR (ν/cm⁻¹, KBr): 3436 (m), 3088 (m), 2930 (m), 1639 (vs), 1596 (s), 1535 (s), 1463 (m), 1428 (m), 1412 (s), 1400 (s), 1336 (m), 1250 (m), 1106 (m), 1000 (m), 920 (m), 888 (m), 774 (m), 718 (m), 554 (w).

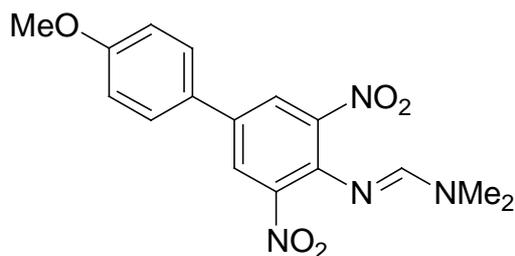
¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8.12 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.97 (s, 3H).

¹³C-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 75 MHz): 154.4, 145.8, 141.0, 136.0, 79.1, 40.4, 34.3.

MS (EI): 364 (M^+ , 100), 318 (28), 304 (15), 291 (26), 245 (11), 217 (12), 189 (12), 99 (19), 88 (12), 75 (22), 72 (80).

HRMS für $C_9H_9IN_4O_4$ ber.: 363.9669
gef.: 363.9677

Darstellung von *N'*-(4'-Methoxy-3,5-dinitro[1,1'-biphenyl]-4-yl)-*N,N*-dimethylimidoformamid (83c**)**



Nach AAV 9 wurde 4-Iod-2,6-dinitroanilin **83b** (364 mg, 1.0 mmol) in der Katalysator-Lösung ($Pd(dba)_2$ (14.4 mg, 0.025 mmol), tfp (12.0 mg, 0.050 mmol) in 2 mL THF) gelöst und innerhalb von 2 h bei Raumtemperatur mit 4-Methoxyphenylzinkbromid (3.0 mL, 0.5 M in THF, 1.5 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Pentan/EtOAc 75:25) gereinigt. Das Produkt **83c** wurde als orangefarbener Feststoff (425 mg, 82 %) isoliert.

Smp.: 123-124 °C.

IR (ν/cm^{-1} , KBr): 3436 (m), 2929 (m), 1652 (vs), 1516 (vs), 1472 (s), 1412 (s), 1376 (s), 1295 (s), 1249 (vs), 1184 (s), 1102 (s), 1069 (s), 1032 (m), 985 (m), 924 (m), 899 (m), 831 (s), 802 (m), 775 (m), 720 (m), 529 (m).

1H -NMR (δ/ppm , $CDCl_3$, 300 MHz): 8.04 (s, 2H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.99 (s, 3H).

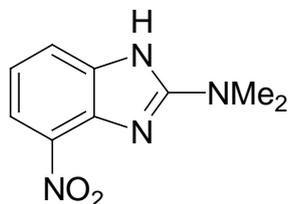
^{13}C -NMR (δ/ppm , $CDCl_3$, 75 MHz): 160.1, 154.7, 145.7, 19.4, 133.7, 129.2, 127.7, 125.2, 114.7, 55.4, 40.3, 34.3.

MS (EI): 344 (M^+ , 100), 312 (7), 298 (10), 196 (17), 135 (13), 72 (24).

HRMS für $C_{16}H_{16}N_4O_5$ ber.: 344.1121
gef.: 344.1128

4.1.7 Darstellung nitrosubstituierter Benzimidazole

Darstellung von *N,N*-Dimethyl-*N*-(4-nitro-1*H*-benzimidazol-2-yl)amin (**84a**)



Nach AAV 7 wurde **83a** (239 mg, 1.0 mmol) mit PhMgCl (1.20 g, 25 %-ig in THF, 2.2 mmol) bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ in THF (2 mL) umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 15 min durch Zugabe von MeOH (0.5 mL) beendet, das Lösemittel entfernt, das Rohprodukt auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 90:10). Das Produkt **84a** wurde als orangeroter Feststoff (129 mg, 62 %) isoliert.

Smp.: 168-170 $^{\circ}\text{C}$.

IR (ν/cm^{-1} , KBr): 3398 (m), 1648 (s), 1610 (s), 1583 (m), 1512 (m), 1433 (m), 1334 (m), 1297 (m), 1247 (m), 924 (m), 809 (w), 738 (m), 560 (w).

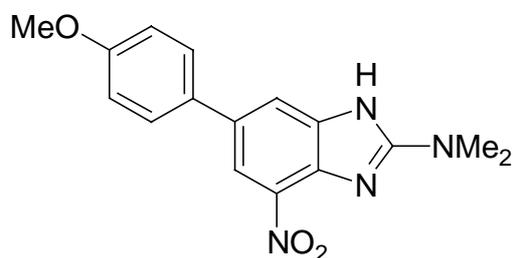
$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 300 MHz): 10.13 (br s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 1H), 3.16 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz): 157.1, 146.3, 128.9, 121.1, 120.2, 113.7, 37.9.

MS (ED): 206 (M^+ , 100), 191 (39), 189 (30), 177 (33), 159 (71), 144 (24), 130 (14), 119 (12).

HRMS für $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$ ber.: 206.0804
gef.: 206.0811

Darstellung von 6-(4-Methoxyphenyl)-*N,N*-dimethyl-4-nitro-1*H*-benzimidazol-2-amin (84b)



Nach AAV 7 wurde **83c** (172 mg, 0.5 mmol) mit PhMgCl (0.60 g, 25 %-ig in THF, 1.1 mmol) bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ in THF (1 mL) umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 15 min durch Zugabe von MeOH (0.5 mL) beendet, das Lösemittel entfernt, das Rohprodukt auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, EtOAc). Das Produkt **84b** wurde als orangeroter Feststoff (137 mg, 87 %) isoliert.

Smp.: 179-180 $^{\circ}\text{C}$.

IR (v/cm^{-1} , KBr): 3400 (m), 2934 (m), 1651 (m), 1610 (s), 1513 (s), 1430 (m), 1304 (m), 1246 (s), 1179 (m), 1037 (m), 922 (m), 830 (m), 762 (w), 558 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 300 MHz): 7.99 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.04 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.27 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz): 161.1, 156.1, 146.3, 141.0, 139.9, 139.0, 136.1, 129.8, 120.2, 112.4, 110.8, 55.3, 37.8.

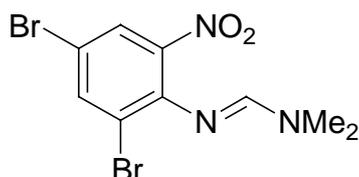
MS (EI): 312 (100), 297 (29), 283 (20), 265 (19), 250 (25), 207 (81).

HRMS für $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$ ber.: 312.1222
gef.: 312.1235

4.1.8 Darstellung funktionalisierter Benzimidazole unter Variation der Aminoschutzgruppe

4.1.8.1 Darstellung der Ausgangsverbindungen

Darstellung von *N'*-(2,4-Dibromo-6-nitrophenyl)-*N,N*-dimethylimidofornamid (**85a**)



Nach AAV 2 wurde 2,4-Dibrom-6-nitroanilin (1.76 g, 6.0 mmol) mit DMF-DMA (1.45 g, 12.2 mmol) in Toluol (20 mL) bei 140 °C innerhalb von 36 h umgesetzt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, CH₂Cl₂) gereinigt. Das Produkt **85a** wurde als gelboranger Feststoff (2.30 g, 95 %) isoliert.

Smp.: 90-91 °C.

IR (ν/cm⁻¹, KBr): 3436 (m), 2926 (w), 1643 (s), 1582 (m), 1542 (m), 1461 (m), 1397 (m), 1248 (m), 1106 (m), 723 (w).

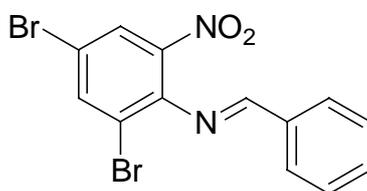
¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7.83 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.02 (s, 3H).

¹³C-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 75 MHz): 154.6, 144.4, 144.3, 138.4, 126.3, 121.2, 112.8, 40.2, 34.3.

MS (EI): 353/351/349 (M⁺, 50/100/51), 321 (5/9/4), 307/305/303 (23/45/25), 280/278/276 (12/21/13), 264/262 (13/11), 183 (27), 170 (10), 155 (12), 88 (9), 72 (21).

HRMS für C₉H₉Br₂N₃O₂ ber.: 348.9061
gef.: 348.9070

Darstellung von 2,4-Dibrom-6-nitro-*N*-[(*E*)-phenylmethyliden]anilin (**85b**)



In einem 50 mL-Rundkolben mit Rückflusskühler wurde 2,4-Dibrom-6-nitroanilin (1.77 g, 6.0 mmol) mit Benzaldehyd (1.91 g, 18.0 mmol), Molsieb 4 Å (400 mg) und 2 Tropfen konz. H₂SO₄ in Toluol (12 mL) 42 h bei 140 ° C gerührt. Dann wurde vom Molsieb abfiltriert, das Lösemittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Pentan/EtOAc 85:15 unter Zusatz von 2 % NEt₃) gereinigt. Das Produkt **85b** wurde als gelber Feststoff (1.56 g, 68 %) isoliert.

Smp.: 117 °C.

IR (v/cm⁻¹, KBr): 3466 (s), 3355 (s), 3075 (w), 1624 (s), 1581 (m), 1545 (s), 1505 (s), 1446 (m), 1387 (m), 1346 (s), 1318 (m), 1260 (s), 1192 (m), 1120 (m), 1099 (m), 876 (m), 762 (m), 726 (m), 692 (m), 544 (w).

¹H-NMR (δ/ppm, C₆D₆, 300 MHz): 7.70-7.65 (m, 3H), 7.47 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.12-7.00 (m, 3H).

¹³C-NMR (δ/ppm, C₆D₆, 75 MHz): 166.9, 144.9, 142.1, 140.7, 139.0, 135.1, 132.8, 129.7, 129.0, 126.8, 117.4, 116.0.

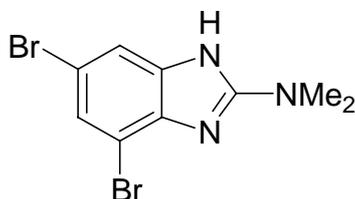
MS (EI): 386/384/382 (M⁺, 20/38/21), 178 (13), 177 (21), 151 (19), 150 (12), 106 (11), 105 (100), 89 (17), 77 (17).

HRMS für C₁₃H₈Br₂N₂O₂ ber.: 381.8952

gef.: 381.8963

4.1.8.2 Darstellung der Benzimidazole

Darstellung von 4,6-Dibrom-*N,N*-dimethyl-1*H*-benzimidazol-2-amin (**86a**)



Nach AAV 7 wurde *N'*-(2,4-Dibromo-6-nitrophenyl)-*N,N*-dimethylimidofornamid **85a** (349 mg, 1.0 mmol) mit PhMgCl (1.20 g, 25 %-ig in THF, 2.2 mmol) bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ in THF (2 mL) umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 15 min durch Zugabe von MeOH (0.5 mL) beendet, das Lösemittel entfernt, das Rohprodukt auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch gereinigt (Pentan/EtOAc 50:50). Das Produkt **86a** wurde als beigefarbener Feststoff (223 mg, 70 %) isoliert.

Smp.: 214 $^{\circ}\text{C}$.

IR (ν/cm^{-1} , KBr): 3434 (m), 1630 (m), 1597 (m), 1434 (m), 1317 (w), 1267 (w), 922 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): 10.40 (br s, 1H), 7.16 (s, 2H), 3.07 (s, 6H).

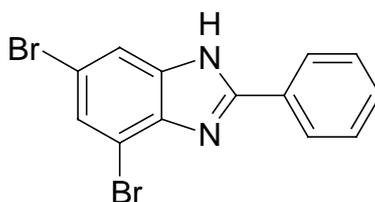
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz): 157.1, 143.5, 134.4, 127.6, 124.3, 110.9, 38.0.

MS (EI): 321/319/317 (M^+ , 50/100/52), 306/304/302 (39/80/41), 292/290/280 (41/85/41), 278/276/274 (10/20/10), 223 (10), 196 (19), 144 (9).

HRMS für $\text{C}_9\text{H}_9\text{Br}_2\text{N}_3$ ber.: 316.9163

gef.: 316.9166

Darstellung von 4,6-Dibrom-2-phenyl-1*H*-benzimidazol (**86b**)



Nach AAV 7 wurde 2,4-Dibrom-6-nitro-*N*-[(*E*)-phenylmethyliden]anilin **85b** (384 mg, 1.0 mmol) mit PhMgCl (1.22 g, 25 %-ig in THF, 2.2 mmol) bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ in THF (1 mL) umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 30 min durch Zugabe von MeOH (0.5 mL) beendet, das Reaktionsgemisch auf halbgesättigte NH_4Cl -Lösung (25 mL) gegeben und mit EtOAc (4 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen (30 mL), über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Pentan/EtOAc 90:10). Das Produkt **86b** wurde als beigefarbener Feststoff (271 mg, 77 %) isoliert.

Smp.: 177-178 $^{\circ}\text{C}$.

IR (ν/cm^{-1} , KBr): 3432 (m), 1618 (m), 1570 (m), 1447 (m), 1397 (m), 1286 (m), 946 (m), 842 (m), 751 (m), 691 (m), 583 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): 8.19–8.15 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 1.9\text{ Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J = 1.3\text{ Hz}$, 1H), 7.37–7.35 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz): 149.0, 134.6, 130.2, 128.7, 128.2, 127.6, 127.5, 115.3, 113.4, 111.4.

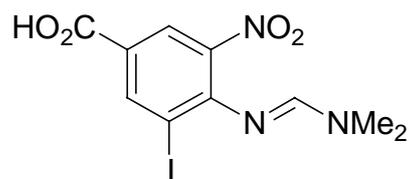
MS (EI): 354/352/350 (M^+ , 50/100/51), 192 (19).

HRMS für $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Br}_2\text{N}_2$ ber.: 349.9054
 gef.: 349.8982

4.2 Darstellung funktionalisierter Benzimidazole an der Festphase

4.2.1 Darstellung der polymergebundenen Ausgangsverbindung

Darstellung von 4-[(*E*)-(Dimethylamino)methyliden]amino}-3-iod-5-nitrobenzoesäure (87)



In einem trockenen argonbefüllten 50 mL-Schlenkrohr wurde Verbindung **58d** (3.91 g, 10.0 mmol) in trockenem THF (20 mL) gelöst. Dann wurde KOSiMe₃ (1.57 g, 90 %, 11.0 mmol) als Feststoff hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt bis sich ein gelber Feststoff bildete und DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Die Suspension wurde durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung (20 mL) gelöst. Die beiden Phasen wurden in Wasser (50 mL) gegeben und mit CH₂Cl₂ (8 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über CaCl₂ getrocknet, filtriert und im Rotationsverdampfer eingengt. Nach Trocknen im ÖPV wurde das Produkt **87** als gelber Feststoff (3.31 g, 91 %) isoliert.

Smp.: 205-207 °C.

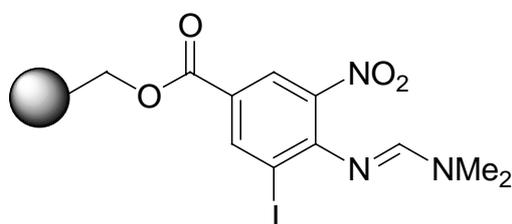
IR (ν/cm⁻¹, KBr): 3430 (w), 2924 (w), 1694 (m), 1646 (s), 1587 (s), 1540 (m), 1436 (m), 1382 (m), 1268 (m), 1105 (m), 762 (w), 715 (w).

¹H-NMR (δ/ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz): 8.46 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.98 (s, 3H).

¹³C-NMR (δ/ppm, DMSO-*d*₆, 75 MHz): 164.6, 155.1, 150.3, 142.2, 141.4, 125.6, 124.6, 98.6, 39.5, 33.9.

HRMS für C₁₀H₁₀IN₃O₄ ber.: 362.9716
 gef.: 362.9715

Darstellung von polymergebundener 4-[[*E*)-(Dimethylamino)methyliden]amino]-3-iod-5-nitrobenzoesäure (**88**)



In einem trockenen 25 mL-Schüttelglas wurde Wang-Harz (2.00 g, 0.75 mmol/g, 1.5 mmol) in trockenem DMF (10 mL) 5 min lang gequell. Dann wurden 4-[[*E*)-(Dimethylamino)methyliden]amino]-3-iod-5-nitrobenzoesäure **87** (1.36 g, 3.75 mmol), DIC (245 mg, 1.94 mmol) und DMAP (190 mg, 1.56 mmol) hinzugegeben und das

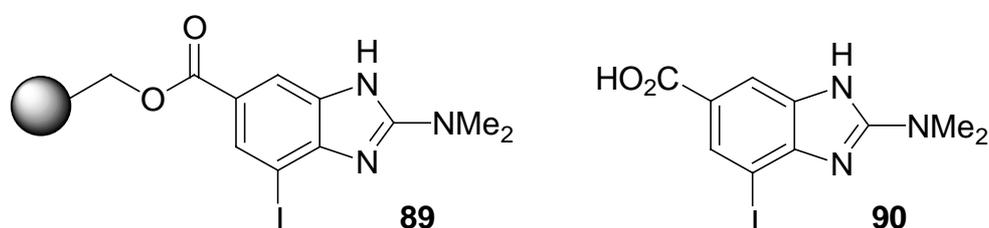
Reaktionsgemisch 36 h lang bei Raumtemperatur geschüttelt. Dann wurde das Polymer filtriert und abwechselnd jeweils dreimal mit THF (15 mL), DMF (15 mL) und MeOH (15 mL) gewaschen. Dann wurde das Harz dreimal mit CH₂Cl₂ (15 mL) gewaschen und über Nacht bei 55 °C getrocknet. Das Polymer **88** wurde als orangefarbenes Harz (2.517 g, 0.59 mmol/g) erhalten. Die Polymerbeladung wurde nach AAV 4 durch Behandlung von 50 mg Polymer mit TFA bestimmt. Es wurde die freie Carbonsäure **87** als gelber Feststoff (10.7 mg, 99 %) isoliert.

HPLC (254 nm): $t_R = 8.0$ min (97 %).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen von Verbindung **87** überein.

4.2.2 Darstellung der polymergebundenen Benzimidazole

Darstellung von polymergebundener und freier 2-(Dimethylamino)-4-iod-1H-benzimidazol-6-carbonsäure (89, 90)



Nach AAV 8 wurde Polymer **88** (100 mg, 0.059 mmol) mit PhMgCl (322 mg, 25 %-ig in THF, 0.60 mmol) innerhalb von 30 min bei -40 °C umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das gesamte Polymer nach AAV 4 mit TFA behandelt. Das Abspaltprodukt **90** wurde nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im ÖPV als weißer Feststoff (18.4 mg, 94 %) isoliert.

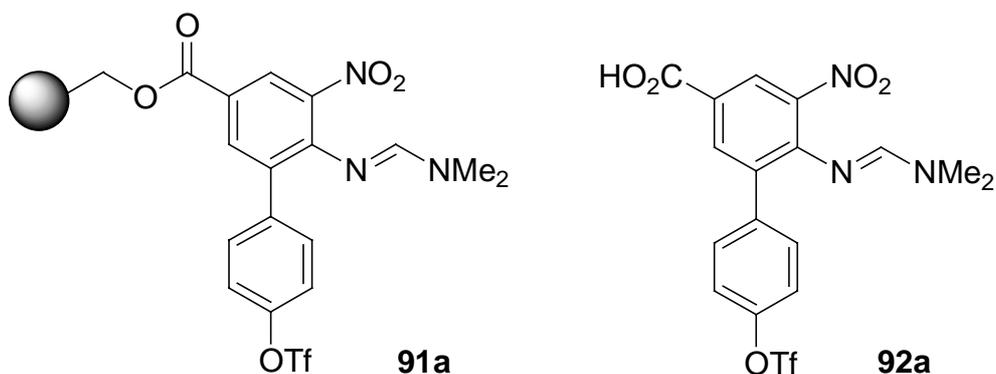
HPLC (254 nm): $t_R = 8.7$ min (93 %).

¹H-NMR (δ /ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz): 8.46 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.06 (s, 3), 2.98 (s, 3H).

HRMS für C₁₀H₁₀IN₃O₂ ber.: 330.9818
 gef.: 330.9823

4.2.3 Darstellung *ortho*-arylsubstituierter Ausgangsverbindungen

Darstellung von polymergebundener und freier 6-{{(E)-(Dimethylamino)methylen]-amino}-5-nitro-4'--[[trifluormethyl)sulfonyl]oxy}[1,1'-biphenyl]-3-carbonsäure (91a, 92a)



Nach AAV 3 wurde 4-Iodphenyl-trifluoromethansulfonat (278 mg, 0.8 mmol) mit *i*-PrMgBr (1.67 mL, 0.54 M in THF, 0.90 mmol) innerhalb von 3 h bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ umgesetzt und dann mit ZnBr_2 (0.64 mL, 1.5 M in THF, 0.96 mmol) innerhalb von 30 min transmetalliert. Die Suspension wurde nach AAV 10 auf das in der Katalysator-Lösung gequollene Polymer **88** gegeben und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das Harz (50 mg) nach AAV 4 mit TFA behandelt und die flüchtigen Bestandteile im ÖPV entfernt. Das Abspaltprodukt **92a** wurde als gelbes Öl (11.8 mg, 91 %) isoliert.

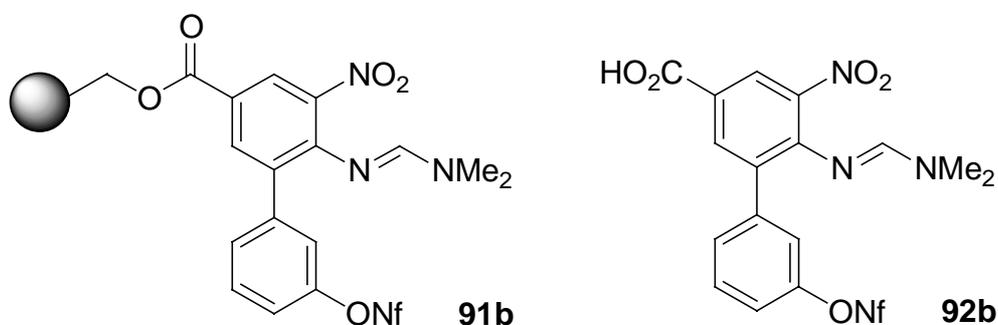
HPLC (254 nm): $t_R = 12.8$ min (81 %).

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): 8.26 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H); 7.24-7.18 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.75 (s, 3H).

HRMS für $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ ber.: 461.0505

gef.: 461.0502

Darstellung von polymergebundener und freier 6-{{(E)-(Dimethylamino)methyliden]-amino}-5-nitro-3'--{{(1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutyl)sulfonyl}oxy}[1,1'-biphenyl]-3-carbonsäure (91b, 92b)



Nach AAV 3 wurde 3-Iodophenyl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluor-1-butansulfonat (393 mg, 0.8 mmol) mit *i*-PrMgBr (1.65 mL, 0.54 M in THF, 0.89 mmol) innerhalb von 4 h bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ umgesetzt und dann mit ZnBr₂ (0.64 mL, 1.5 M in THF, 0.96 mmol) innerhalb von 30 min transmetalliert. Die Suspension wurde nach AAV 10 auf das in der Katalysator-Lösung gequollene Polymer **88** gegeben und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das Harz (50 mg) nach AAV 4 mit TFA behandelt und die flüchtigen Bestandteile im ÖPV entfernt. Das Abspaltprodukt **92b** wurde als gelbes Öl (14.2 mg, 89 %) isoliert.

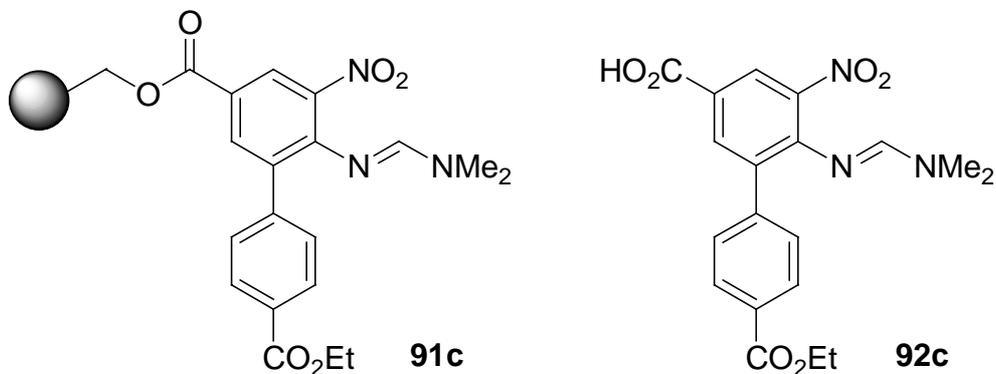
HPLC (254 nm): $t_R = 15.8\text{ min}$ (87 %).

¹H-NMR (δ /ppm, CDCl₃/DMSO-*d*₆, 300 MHz): 8.27 (d, $J = 2.1\text{ Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J = 2.1\text{ Hz}$, 1H), 7.42-7.33 (m, 3H), 7.15 (dt, $J = 2.4\text{ Hz}$, $J = 6.6\text{ Hz}$, 1H), 6.98 (s, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.75 (s, 3H).

HRMS für C₂₀H₁₄F₉N₃O₇S ber.: 611.0409

gef.: 611.0398

Darstellung von polymergebundener und freier 6-[(*E*)-(Dimethylamino)methyliden]-amino}-4'-(ethoxycarbonyl)-5-nitro[1,1'-biphenyl]-3-carbonsäure (91c**, **92c**)**



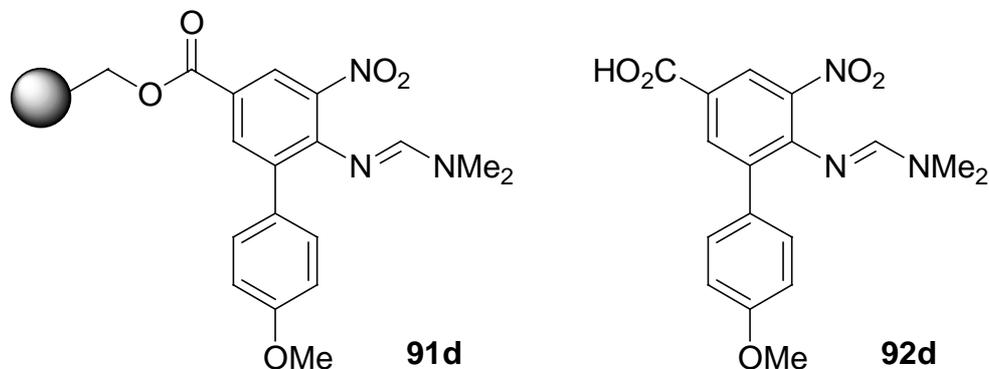
Nach AAV 3 wurde Ethyl-4-iodbenzoat (226 mg, 0.8 mmol) mit *i*-PrMgBr (1.64 mL, 0.54 M in THF, 0.89 mmol) innerhalb von 1 h bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ umgesetzt und dann mit ZnBr_2 (0.64 mL, 1.5 M in THF, 0.96 mmol) innerhalb von 30 min transmetalliert. Die Suspension wurde nach AAV 10 auf das in der Katalysator-Lösung gequollene Polymer **88** gegeben und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das Harz (50 mg) nach AAV 4 mit TFA behandelt und die flüchtigen Bestandteile im ÖPV entfernt. Das Abspaltprodukt **92c** wurde als gelber Feststoff (10.7 mg, 95 %) isoliert.

HPLC (254 nm): $t_{\text{R}} = 10.9$ min (86 %).

$^1\text{H-NMR}$ (δ /ppm, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): 8.25 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 4.30 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

HRMS für $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$ ber.: 385.1274
 gef.: 385.1272

Darstellung von polymergebundener und freier 2-(Dimethylamino)-4-(4-methoxyphenyl)-1H-benzimidazol-6-carbonsäure (91d, 92d)



Nach AAV 3 wurde 4-Iodanisol (190 mg, 0.8 mmol) mit *i*-PrMgBr (1.70 mL, 0.54 M in THF, 0.92 mmol) innerhalb von 1 h bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ umgesetzt und dann mit ZnBr_2 (0.64 mL, 1.5 M in THF, 0.96 mmol) innerhalb von 30 min transmetalliert. Die Suspension wurde nach AAV 10 auf das in der Katalysator-Lösung gequollene Polymer **88** gegeben und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das Harz (50 mg) nach AAV 4 mit TFA behandelt und die flüchtigen Bestandteile im ÖPV entfernt. Das Abspaltprodukt **92d** wurde als gelber Feststoff (9.8 mg, 96 %) isoliert.

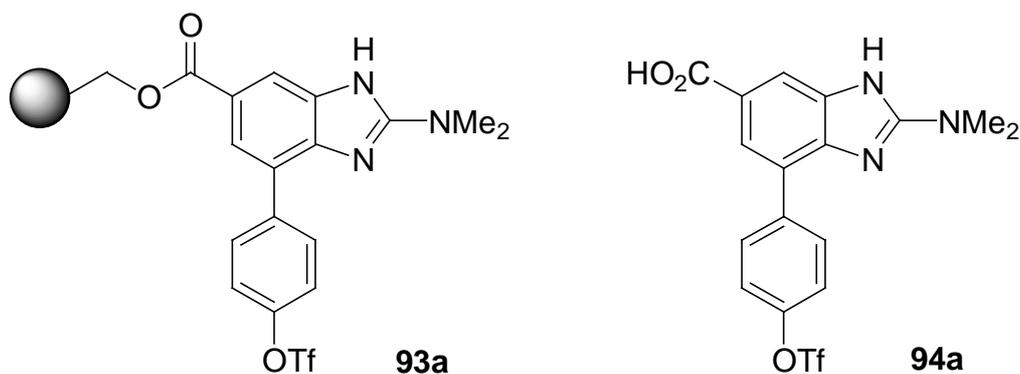
HPLC (254 nm): $t_R = 9.5$ min (93 %).

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): 9.35 (br s, 1H), 8.17 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.84-6.78 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).

HRMS für $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$ ber.: 343.1168
 gef.: 343.1162

4.2.4 Darstellung polymergebundener arylsubstituierter Benzimidazole

Darstellung von polymergebundener und freier 2-(Dimethylamino)-4-(4-[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}phenyl)-1*H*-benzimidazol-6-carbonsäure (**93a**, **94a**)



Nach AAV 8 wurde Polymer **91a** (50 mg, 0.51 mmol/g, 0.026 mmol) mit PhMgCl (158 mg, 25 %-ig in THF, 0.29 mmol) innerhalb von 30 min bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das gesamte Polymer nach AAV 4 mit TFA behandelt. Das Abspaltprodukt **94a** wurde nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im ÖPV als beigefarbener Feststoff (10.3 mg, 93 %) isoliert.

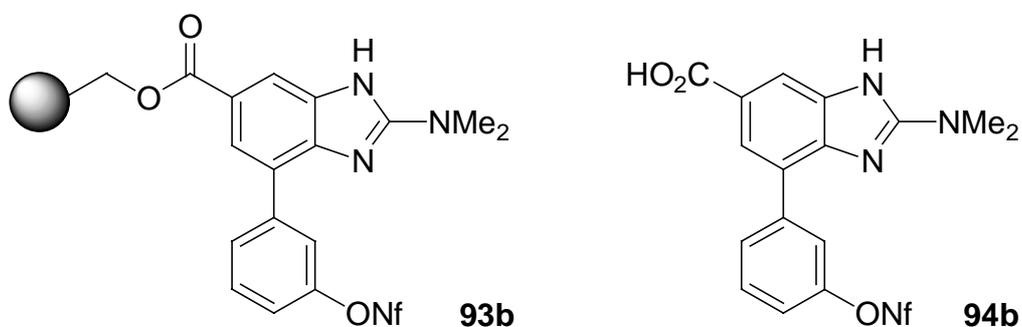
HPLC (254 nm): $t_R = 13.0\text{ min}$ (84 %).

¹H-NMR (δ /ppm, CDCl₃/DMSO-*d*₆, 300 MHz): 7.89 (d, $J = 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J = 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.30 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 2H), 3.23 (s, 6H).

HRMS für C₁₇H₁₄F₃N₃O₅S ber.: 429.0606

gef.: 429.0603

Darstellung von polymergebundener und freier 2-(Dimethylamino)-4-(3-[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutyl)sulfonyl]oxy}phenyl)-1*H*-benzimidazol-6-carbonsäure (**93b**, **94b**)



Nach AAV 8 wurde Polymer **91b** (50 mg, 0.46 mmol/g, 0.023 mmol) mit PhMgCl (165 mg, 25 %-ig in THF, 0.30 mmol) innerhalb von 30 min bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das gesamte Polymer nach AAV 4 mit TFA behandelt. Das Abspaltprodukt **94b** wurde nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im ÖPV als beigefarbener Feststoff (12.2 mg, 92 %) isoliert.

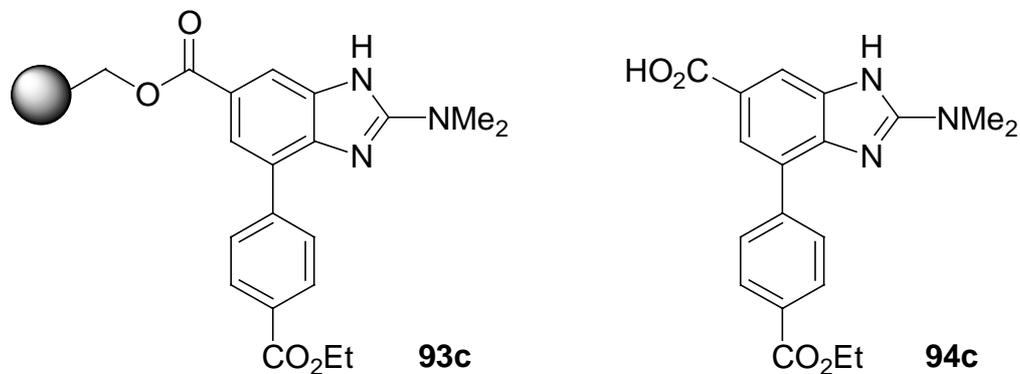
HPLC (254 nm): $t_r = 15.2\text{ min}$ (79 %).

¹H-NMR (δ /ppm, CDCl₃/DMSO-*d*₆, 300 MHz): 7.92 (d, $J = 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J = 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.50 (t, $J = 8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.23 (dd, $J = 2.4\text{ Hz}$, $J = 8.1\text{ Hz}$, 1H), 3.22 (s, 6H).

HRMS für C₂₀H₁₄F₉N₃O₅S ber.: 579.0511

gef.: 579.0506

Darstellung von polymergebundener und freier 2-(Dimethylamino)-4-[4-(ethoxycarbonyl)phenyl]-1H-benzimidazol-6-carbonsäure (93c, 94c)



Nach AAV 8 wurde Polymer **91c** (50 mg, 0.55 mmol/g, 0.028 mmol) mit PhMgCl (161 mg, 25 %-ig in THF, 0.30 mmol) innerhalb von 30 min bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das gesamte Polymer nach AAV 4 mit TFA behandelt. Das Abspaltprodukt **94c** wurde nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im ÖPV als weißer Feststoff (9.4 mg, 95 %) isoliert.

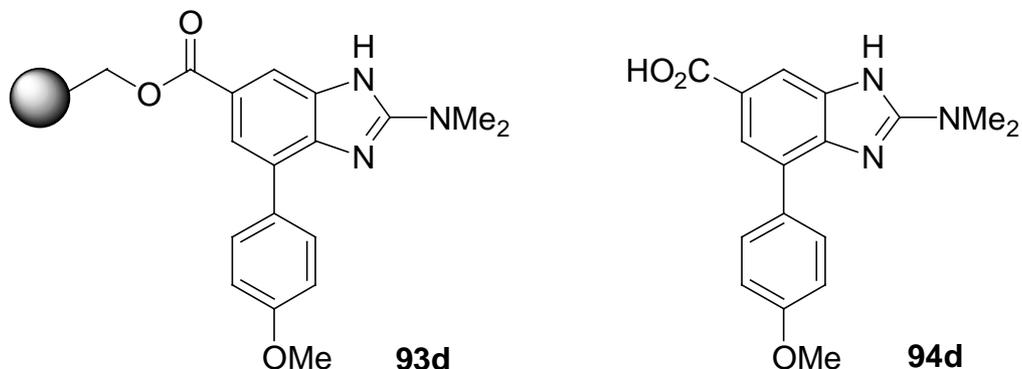
HPLC (254 nm): $t_{\text{R}} = 11.6\text{ min}$ (80 %).

¹H-NMR (δ /ppm, CDCl₃/DMSO-*d*₆, 300 MHz): 8.04 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.93 (d, $J = 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J = 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 2H), 4.31 (q, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H), 3.24 (s, 6H), 1.33 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H).

HRMS für C₁₉H₁₉N₃O₄ ber.: 353.1376

gef.: 353.1374

Darstellung von polymergebundener und freier 2-(Dimethylamino)-4-(4-methoxyphenyl)-1H-benzimidazol-6-carbonsäure (93d, 94d)



Nach AAV 8 wurde Polymer **91d** (50 mg, 0.57 mmol/g), 0.028 mmol) mit PhMgCl (166 mg, 25 %-ig in THF, 0.30 mmol) innerhalb von 30 min bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das gesamte Polymer nach AAV 4 mit TFA behandelt. Das Abspaltprodukt **94d** wurde nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im ÖPV als dunkelbraunes Öl (8.5 mg, 97 %) isoliert.

HPLC (254 nm): $t_R = 10.6$ (63 %).

$^1\text{H-NMR}$ (δ /ppm, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): 9.34 (br s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 6.95-6.89 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.23 (s, 6H).

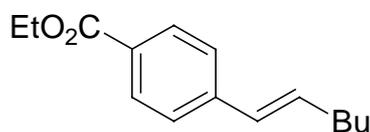
HRMS für $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ ber.: 311.1270
 gef.: 311.1271

5 Funktionalisierte Magnesiumorganyle für Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen

5.1 Eisen-katalysierte Aryl-Alkenyl-Kreuzkupplungsreaktionen

5.1.1 Reaktionen in der Lösung

Darstellung von Ethyl-4-[(1E)-1-hexenyl]benzoat (101a)



Nach AAV 11 wurde Ethyl-4-iodbenzoat (388 mg, 1.4 mmol) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *i*-PrMgBr (3.0 mL, 0.54 M in THF, 1.6 mmol) innerhalb von 1 h umgesetzt. (1E)-1-Iod-1-hexen (212 mg, 1.0 mmol) wurde zugegeben, danach $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (17.6 mg, 0.05 mmol) in THF (0.5 mL). Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Pentan/EtOAc 98:2) gereinigt. Das Produkt **101a** wurde als farbloses Öl (140 mg, 60 %) isoliert.

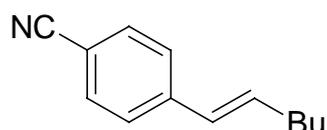
$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 300 MHz): 7.99-7.94 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 6.39-6.30 (m, 2H), 4.36 (q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.52-1.35 (m, 4H), 1.39 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H), 0.93 (t, $J = 6.9\text{ Hz}$, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz): 166.5, 142.3, 137.6, 134.0, 129.8, 129.0, 125.6, 60.7, 32.8, 31.3, 22.2, 14.3, 13.9.

MS (ED): 232 (M^+ , 73), 187 ((37), 176 (47), 159 (18), 148 (43), 131 (43), 117 (100), 115 (73), 91 (17), 77 (8).

HRMS für $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$ ber.: 232.1463
 gef.: 232.1466

Darstellung von 4-[(1E)-1-Hexenyl]benzonnitril (**101b**)⁹⁵

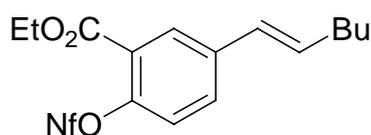


Nach AAV 11 wurde 4-Iodbenzonnitril (320 mg, 1.4 mmol) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *i*-PrMgBr (3.0 mL, 0.54 M in THF, 1.6 mmol) innerhalb von 1 h umgesetzt. (1E)-1-Iod-1-hexen (213 mg, 1.0 mmol) wurde zugegeben, danach $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (17.5 mg, 0.05 mmol) in THF (0.5 mL). Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Pentan/EtOAc 95:5) gereinigt. Das Produkt **101b** wurde als blassgelbes Öl (112 mg, 60 %) isoliert.

¹H-NMR (δ /ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7.74-7.23 (m, 4H), 6.49-6.33 (m, 2H), 2.51-1.93 (m, 2H), 1.78-1.15 (m, 4H), 0.88 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 3H).

¹³C-NMR (δ /ppm, CDCl_3 , 75 MHz): 144.0, 130.7, 130.2, 127.8, 126.8, 123.9, 114.2, 34.2, 31.2, 22.0, 13.8.

Darstellung von Ethyl 5-[(1E)-1-hexenyl]-2-[[[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutyl)sulfonyl]oxy]benzoat (**101c**)



Nach AAV 11 wurde Ethyl-5-iod-2-[[[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutyl)sulfonyl]oxy]benzoat (805 mg, 1.4 mmol) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *i*-PrMgBr (3.0 mL, 0.54 M in THF, 1.6 mmol) innerhalb von 1 h umgesetzt. (1E)-1-Iod-1-hexen (214 mg, 1.0 mmol) wurde zugegeben, danach $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (17.8 mg, 0.05 mmol) in THF (0.5 mL). Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Pentan) gereinigt. Das Produkt **101c** wurde als farbloses Öl (385 mg, 73 %) isoliert.

⁹⁵ E. Negishi, T. Takahashi, S. Baba, D. E. Van Horn, N. Okukado, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2393.

IR (ν , cm^{-1} , Film): 2962 (w), 2932 (w), 1730 (m), 1677 (m), 1603 (w), 1430 (s), 1290 (m), 1241 (s), 1205 (s), 1145 (s), 1071 (m), 888 (m), 586 (m).

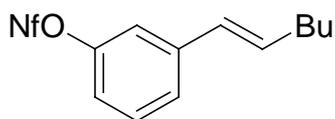
$^1\text{H-NMR}$ (δ /ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7.91 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.30-6.24 (m, 2H), 4.36 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ /ppm, CDCl_3 , 75 MHz): 163.8, 158.8, 132.8, 132.1, 131.4, 130.7, 130.5, 122.0-106.5 (m, 4C), 118.6, 60.7, 34.2, 31.2, 22.3, 14.2, 13.9.

MS (EI): 530 (M^+ , 35), 485 (11), 247 (20), 201 (53), 191 (100), 179 (51), 159 (30), 147 (93), 131 (43), 119 (22), 103 (32), 81 (58), 69 (23).

HRMS für $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_9\text{O}_5\text{S}$ ber.: 530.0809
gef.: 530.0801

Darstellung von 3-[(1E)-1-Hexenyl]phenyl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluor-1-butansulfonat (101d)



Nach AAV 11 wurde 3-Iodphenylnonafluorbutylsulfonat bei -20 °C mit *i*-PrMgBr (3.0 mL, 0.54 M in THF, 1.6 mmol) innerhalb von 3 h umgesetzt. (1E)-1-Iod-1-hexen (212 mg, 1.0 mmol) wurde zugegeben, danach $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (17.5 mg, 0.05 mmol) in THF (0.5 mL). Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei -20 °C gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Pentan) gereinigt. Das Produkt **101d** wurde als farbloses Öl (230 mg, 50 %) isoliert.

IR (ν , cm^{-1} , Film): 2962 (m), 2931 (m), 1610 (w), 1574 (w), 1487 (w), 1426 (s), 1354 (m), 1240 (vs), 1203 (vs), 1145 (s), 1124 (m), 962 (m), 800 (w), 587 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (δ /ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7.36-7.31 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 6.40-6.24 (m, 2H), 2.23 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.52-1.30 (m, 4H), 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

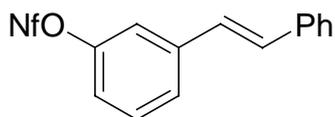
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ /ppm, CDCl_3 , 75 MHz): 150.2, 140.8, 134.1, 130.1, 128.0, 125.7, 119.1, 118.4, 32.6, 31.2, 22.3, 13.9.

$^{19}\text{F-NMR}$ (δ /ppm, CDCl_3 , 300 MHz): -80.8, -109.3, -121.1, -126.0

MS (EI): 458 (M^+ , 36), 415 (8), 402 (100), 338 (14), 131 (8), 115 (11), 91 (7).

HRMS für C₁₆H₁₅F₉O₃S ber.: 458.0598
gef.: 458.0587

Darstellung von 3-[(E)-2-Phenylethenyl]phenyl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluor-1-butan-sulfonat (101e)



Nach AAV 11 wurde 3-Iodphenyl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluor-1-butansulfonat (703 mg, 1.4 mmol) bei -20 °C mit *i*-PrMgBr (3.0 mL, 0.54 M in THF, 1.6 mmol) innerhalb von 3 h umgesetzt. (*E*)-1-Brom-2-phenylethylen (184 mg, 1.0 mmol) wurde zugegeben, danach Fe(acac)₃ (17.6 mg, 0.05 mmol) in THF (0.5 mL). Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei -20 °C gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Pentan) gereinigt. Das Produkt **101e** wurde als farbloses Öl (297 mg, 62 %) isoliert.

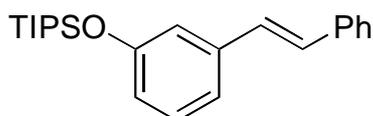
¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.31-6.99 (m, 9H).

¹³C-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 75 MHz): 140.4, 135.4, 130.1, 128.8, 128.4, 127.7, 127.4, 127.1, 126.2, 125.4.

MS (EI): 478 (M⁺, 100), 207 (28), 177 (30), 167 (63), 165 (54), 152 (30), 131 (7), 69 (14).

HRMS für C₁₈H₁₁F₉O₃S ber.: 478.0285
gef.: 478.0277

Darstellung von Triisopropyl{3-[(E)-2-phenylethenyl]phenoxy}silan (101f)



Nach AAV 11 wurde 3-Iodphenoxytriisopropylsilan bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *i*-PrMgBr (3.0 mL, 0.54 M in THF, 1.6 mmol) innerhalb von 4 h umgesetzt. (*E*)-1-Brom-2-phenylethylen (185 mg, 1.0 mmol) wurde zugegeben, danach Fe(acac)₃ (17.4 mg, 0.05 mmol) in THF (0.5 mL). Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Pentan) gereinigt. Das Produkt **101f** wurde als farbloses Öl (219 mg, 62 %) isoliert.

¹H-NMR (δ /ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7.42 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.28-6.85 (m, 9H), (1.33-1.23 m, 3H), 1.15-1.12 (m, 18H).

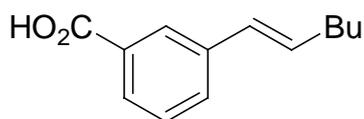
¹³C-NMR (δ /ppm, CDCl₃, 75 MHz): 155.6, 133.4, 130.1, 128.8, 128.4, 127.7, 127.4, 127.1, 126.2, 121.4, 17.9, 12.6.

MS (EI): 352(M⁺, 68), 309 (100), 281 (43), 267 (10), 253 (60), 239 (31), 178 (32), 161 (11), 126 (31), 119 (12).

HRMS für C₂₃H₃₂OSi ber.: 352.2222
gef.: 352.2219

5.1.2 Reaktionen an der Festphase

Darstellung von 3-[(*E*)-1-Hexenyl]benzoesäure (**109a**)



Nach AAV 12 wurde Polymer **106a** (150 mg, 0.095 mmol) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *i*-PrMgBr (0.87 mL, 0.54 M in THF, 0.47 mmol) innerhalb von 1 h umgesetzt. (*E*)-1-Iod-1-hexen (305 mg, 1.45 mmol) wurde hinzugegeben, danach Fe(acac)₃ (1.7 mg, 0.005 mmol) in THF (0.5 mL). Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das Harz (100 mg) nach AAV 4 mit TFA behandelt. Das Produkt **109a** wurde als weißer Feststoff (11.4 mg, 89 %) isoliert.

HPLC (254 nm): $t_R = 14.5$ min (90 %).

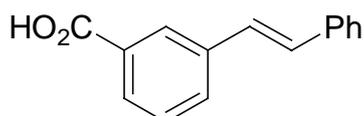
$^1\text{H-NMR}$ (δ /ppm, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): 7.56-7.50 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 6.42-6.25 (m, 2H), 2.23 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.54-1.31 (m, 4H), 0.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ /ppm, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz): 167.9, 137.0, 132.1, 131.3, 130.7, 130.2, 128.5, 127.9, 33.9, 31.2, 22.3, 13.9.

MS (EI): 204 (M^+ , 100), 148 (91), 131 (54), 115 (28).

HRMS für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$ ber.: 204.1150
 gef.: 204.1147

Darstellung von 3-[(*E*)-2-Phenylethenyl]benzoesäure (**109b**)



Nach AAV 12 wurde Polymer **106a** (150 mg, 0.095 mmol) bei -20 °C mit *i*-PrMgBr (0.87 mL, 0.54 M in THF, 0.47 mmol) innerhalb von 1 h umgesetzt. (*E*)-1-Brom-2-phenylethylen (262 mg, 1.43 mmol) wurde hinzugegeben, danach $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (1.7 mg, 0.005 mmol) in THF (0.5 mL). Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei -20 °C gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das Harz (100 mg) nach AAV 4 mit TFA behandelt. Das Produkt **109b** wurde als weißer Feststoff (12.0 mg, 85 %) isoliert.

HPLC (254 nm): $t_R = 15.8$ min (84 %).

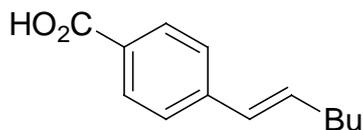
$^1\text{H-NMR}$ (δ /ppm, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): 7.90 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.40-6.92 (m, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ /ppm, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz): 167.9, 138.6, 136.9, 133.4, 130.9, 130.3, 129.2, 128.7, 128.3, 128.1, 127.4, 126.0, 125.2.

MS (EI): 224 (M^+ , 100), 148 (87), 131 (49), 115 (31), 104 (22), 77 (14).

HRMS für $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2$ ber.: 224.0837
 gef.: 224.0842

Darstellung von 4-[(1E)-1-Hexenyl]benzoesäure (109c)



Nach AAV 12 wurde Polymer **106b** (150 mg, 0.095 mmol) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *i*-PrMgBr (0.87 mL, 0.54 M in THF, 0.47 mmol) innerhalb von 1 h umgesetzt. (1E)-1-Iod-1-hexen (303 mg, 1.44 mmol) wurde hinzugegeben, danach Fe(acac)₃ (1.7 mg, 0.005 mmol) in THF (0.5 mL). Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das Harz (100 mg) nach AAV 4 mit TFA behandelt. Das Produkt **109c** wurde als weißer Feststoff (11.2 mg, 87 %) isoliert.

HPLC (254 nm): $t_{\text{R}} = 14.3\text{ min}$ (94 %).

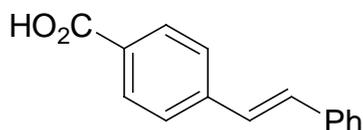
¹H-NMR (δ /ppm, CDCl₃/DMSO-*d*₆, 300 MHz): 7.86 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.29 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 2H), 6.46-6.28 (m, 2H), 2.17-2.11 (m, 2H), 1.41-1.28 (m, 4H), 0.85 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 3H).

¹³C-NMR (δ /ppm, CDCl₃/DMSO-*d*₆, 75 MHz): 167.8, 142.4, 132.6, 130.7, 129.4, 128.7, 127.8, 34.0, 31.5, 22.4, 13.9.

MS (EI): 204 (M^+ , 100), 148 (93), 131 (52), 115 (26).

HRMS für C₁₃H₁₆O₂ ber.: 204.1150
 gef.: 204.1153

Darstellung von 4-[(E)-2-Phenylethenyl]benzoesäure (109d)



Nach AAV 12 wurde Polymer **106b** (150 mg, 0.095 mmol) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *i*-PrMgBr (0.87 mL, 0.54 M in THF, 0.47 mmol) innerhalb von 1 h umgesetzt. (E)-1-Brom-2-phenylethylen (265 mg, 1.45 mmol) wurde hinzugegeben, danach Fe(acac)₃ (1.7 mg, 0.005 mmol) in THF (0.5 mL). Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das Harz (100 mg) nach AAV 4 mit TFA behandelt. Das Produkt **109d** wurde als weißer Feststoff (12.1 mg, 91 %) isoliert.

HPLC (254 nm): $t_R = 15.7$ min (86 %).

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): 7.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.46-7.03 (m, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz): 168.6, 139.2, 137.5, 131.6, 130.6, 130.4, 129.1, 128.6, 127.6, 126.8, 126.0.

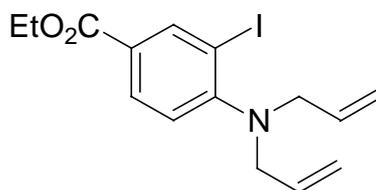
MS (EI): 224 (M^+ , 100), 148 (90), 131 (51), 115 (32), 104 (24), 77 (15).

HRMS für $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2$ ber.: 224.0837
 gef.: 224.0840

5.2 Kupfer-katalysierte Aryl-Alkyl-Kreuzkupplungsreaktionen

5.2.1 Darstellung der Ausgangsverbindungen

Darstellung von Ethyl-4-*N,N*-diallylamino-3-iodbenzoat (**111**)



In einem 100 mL-Rundkolben mit Rückflußkühler wurde Ethyl-4-amino-3-iodbenzoat (2.91 g, 10 mmol) in DMF (20 mL) gelöst. Natriumcarbonat (4.24 g, 40 mmol) und Allylbromid (9.68 g, 80 mmol) wurden hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 16 h lang auf 100 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch auf Wasser (50 mL) gegeben und mit Diethylether (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Pentan/Diethylether 95:5) wurde Verbindung **111** als blassgelbes Öl (2.74 g, 74 %) isoliert.

IR (v/cm^{-1} , KBr): 3412 (w), 3078 (m), 2980 (m), 2932 (m), 2821 (m), 2571 (w), 1976 (w), 1913 (w), 1715 (s), 1643 (m), 1590 (s), 1483 (s), 1444 (m), 1367 (s), 1285 (s), 1252 (s), 1159 (m), 1112 (s), 1040 (m), 1020 (m), 992 (m), 923 (s), 770 (m), 724 (m).

¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8.51 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.86-5.73 (m, 2H), 5.21-5.11 (m, 4H), 4.34 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.71 (d, *J* = 5.7 Hz, 4H), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

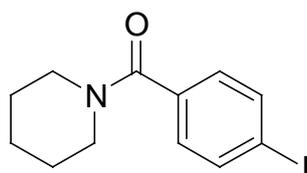
¹³C-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 75 MHz): 165.0, 156.0, 141.6, 134.3, 129.8, 126.7, 122.8, 118.2, 97.2, 60.9, 55.4, 14.3.

MS (EI): 371 (M⁺, 33), 344 (10), 331 (15), 326(16), 258 (13), 244 (100), 230 (22), 216 (18), 202 (23), 174 (28), 170 (29), 158 (37), 1445 (24), 130 (62), 103 (25), 77 (15).

HRMS für C₁₅H₁₈INO₂ ber.: 371.0382

gef.: 371.0369

Darstellung von Piperidino-4-iodbenzamid (**112**)



In einem 100 mL-Rundkolben mit Rückflusskühler wurden 4-Iodbenzoesäure (4.96 g, 20 mmol) und Thionylchlorid (28.58 g, 240 mmol) 16 h lang auf 120 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde überschüssiges Thionylchlorid abdestilliert. Nach Trocknen im ÖPV erhielt man reines 4-Iodbenzoesäurechlorid (5.31 g, >99 %), das unter Rühren bei 0 °C portionsweise direkt in Piperidin (8.52 g, 100 mmol) gegeben wurde. Es wurde noch 30 min bei 0 °C gerührt, dann wurde der entstandene weiße Feststoff unter Vakuum abfiltriert und nacheinander mit Wasser (3 x 20 mL), Diethylether (3 x 20 mL) und Pentan (3 x 20 mL) gewaschen. Das Produkt **112** wurde 1 h lang bei 50 °C im ÖPV getrocknet und als weißer Feststoff (5.47 g, 87 %) isoliert.

Smp.: 128-129 °C.

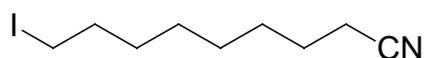
IR (v/cm⁻¹, KBr): 3436 (w), 2938 (m), 2853 (m), 1621 (s), 1588 (m), 1442 (s), 1388 (m), 1288 (m), 1275 (m), 1108 (m), 1002 (m), 827 (m), 752 (m).

¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7.75-7.70 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 2H), 3.75-3.21 (m, 4H), 1.71-1.45 (m, 6H).

¹³C-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 75 MHz): 169.2, 137.5, 135.8, 128.5, 95.4, 48.5, 43.1, 26.0, 26.0, 24.4.

HRMS für C ₁₂ H ₁₄ INO	ber.:	315.0120		
	gef.:	315.0109		
C₁₂H₁₄INO₂I (265.31)	ber.:	C, 45.73	H, 4.48	N, 4.44
	gef.:	C, 46.01	H, 4.20	N, 4.42

Darstellung von 9-Iodnonanonitril (**113**)



In einem 50 mL-Rundkolben wurde 1,8-Diiodoctan (15.00 g, 41 mmol) in DMSO (16 mL) gelöst und Kaliumcyanid (2.14 g, 32.9 mmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h lang auf 50 °C erwärmt. Dann wurde das Gemisch auf Wasser (100 mL) gegeben und mit Diethylether (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Pentan/Diethylether 90:10) gereinigt. Das Produkt **113** wurde als blassgelbe Flüssigkeit (3.26 g, 37 %) erhalten.

IR (ν/cm⁻¹, Film): 2930 (s), 2856 (m), 2246 (w), 1723 (w), 1656 (w), 1463 (w), 1426 (w), 1184 (w), 722 (w), 598 (w).

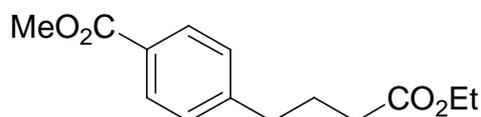
¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 300 MHz): 3.18 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.49-1.33 (m, 8H).

¹³C-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 75 MHz): 119.7, 33.3, 30.2, 28.5, 28.5, 28.1, 25.2, 17.1, 7.0.

HRMS für C ₉ H ₁₇ IN (M ⁺ + H ⁺)	ber.:	266.0406		
	gef.:	266.0396		
C₉H₁₆IN (265.31)	ber.:	C, 40.77	H, 6.08	N, 5.28
	gef.:	C, 41.18	H, 5.87	N, 5.14

5.2.2 Darstellung der funktionalisierten Kupplungsprodukte

Darstellung von Methyl-4-(4-ethoxycarbonylpropyl)benzoat (**110a**)



Nach AAV 13 wurde 4-Methyl-iodbenzoat (656 mg, 2.5 mmol) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *i*-PrMgBr (5.1 mL, 0.54 M in THF, 2.75 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von CuCN·2LiCl (2.75 mL, 1.0 M in THF, 2.75 mmol) erfolgte die Umsetzung mit Ethyl-4-iodbutanoat (485 mg, 2.0 mmol) bei Raumtemperatur innerhalb von 2 h. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂) wurde das Produkt **110a** als farbloses Öl (376 mg, 75 %) isoliert.

IR (ν/cm^{-1} , Film): 2982 (m), 2953 (m), 1724 (s), 1611 (m), 1436 (m), 1281 (s), 1180 (m), 1112 (m), 1021 (m), 857 (w), 834 (w), 764 (w), 705 (w).

¹H-NMR (δ/ppm , CDCl₃, 300 MHz): 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.70 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

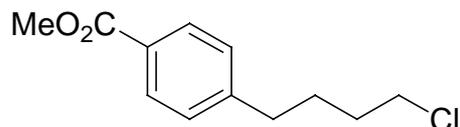
¹³C-NMR (δ/ppm , CDCl₃, 75 MHz): 173.2, 167.1, 146.9, 129.7, 128.5, 128.0, 60.3, 52.0, 35.1, 33.5, 26.1, 14.2.

MS (ED): 250 (M^+ , 31), 219 (14), 205 (17), 163 (100), 149 (12), 131 (37), 118 (12), 91 (14).

HRMS für C₁₄H₁₈O₄ ber.: 250.1205
gef.: 250.1187

Nach AAV 14 wurde 4-Methyl-iodbenzoat (656 mg, 2.5 mmol) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *i*-PrMgBr (2.1 mL, 1.3 M in THF, 2.73 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von CuCN·2LiCl (0.5 mL, 1.0 M in THF, 0.5 mmol) erfolgte die Umsetzung mit Ethyl-4-iodbutanoat (483 mg, 2.0 mmol) bei $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ innerhalb von 24 h. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂) wurde das Produkt **110a** als farbloses Öl (301 mg, 60 %) isoliert. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den zuvor erhaltenen überein.

Darstellung von Methyl-4-(4-chlorbutyl)benzoat (**110b**)



Nach AAV 13 wurde 4-Methyl-iodbenzoat (657 mg, 2.5 mmol) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *i*-PrMgBr (5.1 mL, 0.54 M in THF, 2.75 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von CuCN \cdot 2LiCl (2.75 mL, 1.0 M in THF, 2.75 mmol) erfolgte die Umsetzung mit 1-Chlor-4-iodbutan (438 mg, 2.0 mmol) bei Raumtemperatur innerhalb von 2 h. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Pentan/CH₂Cl₂ 65:35) wurde das Produkt **110b** als farbloses Öl (366 mg, 81 %) isoliert.

IR (v/cm⁻¹, Film): 2996 (w), 2950 (m), 2863 (w), 1721 (s), 1610 (m), 1435 (m), 1310 (m), 1280 (s), 1179 (m), 1112 (s), 1020 (m), 968 (w), 857 (w), 764 (m), 704 (w), 653 (w).

¹H-NMR (δ /ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.56-3.52 (m, 2H), 2.72-2.68 (m, 2H), 1.82-1.77 (m, 4H).

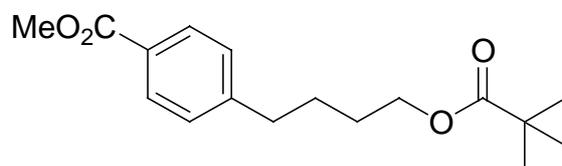
¹³C-NMR (δ /ppm, CDCl₃, 75 MHz): 167.1, 147.3, 129.7, 128.4, 128.0, 52.0, 44.7, 35.1, 32.0, 28.2.

MS (EI): 228/226 (M⁺, 13/40), 197/195 (23/67), 167 (13), 149 (100), 131 (28), 121 (24), 91 (22), 77 (9).

HRMS für C₁₂H₁₅ClO₂ ber.: 226.0761
 gef.: 226.0777

Nach AAV 14 wurde 4-Methyl-iodbenzoat (657 mg, 2.5 mmol) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *i*-PrMgBr (2.1 mL, 1.3 M in THF, 2.73 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von CuCN \cdot 2LiCl (0.5 mL, 1.0 M in THF, 0.5 mmol) erfolgte die Umsetzung mit 1-Chlor-4-iodbutan (435 mg, 2.0 mmol) bei $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ innerhalb von 20 h. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Pentan/CH₂Cl₂ 65:35) wurde das Produkt **110b** als farbloses Öl (285 mg, 63 %) isoliert. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den zuvor erhaltenen überein.

Darstellung von Methyl-4-(4-pivaloyloxybutyl)benzoat (**110c**)



Nach AAV 13 wurde 4-Methyl-iodbenzoat (658 mg, 2.5 mmol) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *i*-PrMgBr (5.1 mL, 0.54 M in THF, 2.75 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von CuCN·2LiCl (2.75 mL, 1.0 M in THF, 2.75 mmol) erfolgte die Umsetzung mit 4-Iodbutylpivaloat (567 mg, 2.0 mmol) bei Raumtemperatur innerhalb von 3 h. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂/Pentan 65:35) wurde das Produkt **110c** als blassgelbes Öl (520 mg, 89 %) isoliert.

IR (v/cm⁻¹, Film): 2956 (s), 2871 (m), 1727 (s), 1611 (m), 1481 (m), 1461 (m), 1436 (m), 1309 (m), 1281 (s), 1178 (s), 1157 (s), 1109 (s), 1020 (m), 763 (m), 705 (w).

¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.07 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.70 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.73-1.64 (m, 4H), 1.12 (s, 9H).

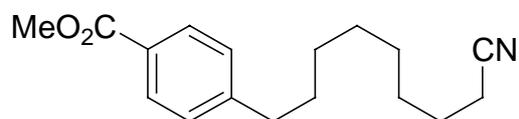
¹³C-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 75 MHz): 178.6, 167.1, 147.6, 129.7, 128.4, 127.9, 63.9, 51.9, 38.7, 35.4, 28.2, 27.4, 27.2.

MS (EI): 292 (M⁺, 2), 260 (82), 245 (10), 175 (13), 162 (100), 149 (34), 131 (95), 121 (16), 118 (12), 105 (10), 91 (15), 77 (8), 57 (60).

HRMS für C₁₇H₂₄O₄ ber.: 292.1675
 gef.: 292.1670

Nach AAV 14 wurde 4-Methyl-iodbenzoat (657 mg, 2.5 mmol) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *i*-PrMgBr (2.1 mL, 1.3 M in THF, 2.73 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von CuCN·2LiCl (0.5 mL, 1.0 M in THF, 0.5 mmol) erfolgte die Umsetzung mit 4-Iodbutylpivaloat (571 mg, 2.0 mmol) bei $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ innerhalb von 24 h. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂/Pentan 65:35) wurde das Produkt **110c** als blassgelbes Öl (334 mg, 57 %) isoliert. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den zuvor erhaltenen überein.

Darstellung von Methyl-4-(8-cyanoctyl)benzoat (**110d**)



Nach AAV 13 wurde 4-Methyl-iodbenzoat (654 mg, 2.5 mmol) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *i*-PrMgBr (5.1 mL, 0.54 M in THF, 2.75 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von CuCN·2LiCl (2.75 mL, 1.0 M in THF, 2.75 mmol) erfolgte die Umsetzung mit 9-Iodnonanonitril **113** (532 mg, 2.0 mmol) bei Raumtemperatur innerhalb von 3 h. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂/Pentan 65:35) wurde das Produkt **110d** als blassgelber Feststoff (443 mg, 81 %) isoliert.

Smp.: 37-38 °C.

IR (ν/cm^{-1} , KBr): 3417 (w), 2929 (m), 2855 (m), 2246 (w), 1718 (s), 1610 (m), 1467 (m), 1425 (m), 1277 (s), 1186 (m), 1177 (m), 1105 (s), 1018 (m), 760 (m).

¹H-NMR (δ/ppm , CDCl₃, 300 MHz): 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.63 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.66 – 1.55 (m, 4H), 1.46 – 1.22 (m, 8H).

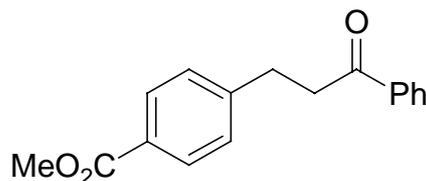
¹³C-NMR (δ/ppm , CDCl₃, 75 MHz): 167.0, 148.1, 129.5, 128.3, 127.5, 119.7, 51.8, 35.8, 30.8, 29.0, 28.9, 28.5, 28.4, 25.2, 16.9.

MS (EI): 275 ($\text{M}^+ + 2\text{H}^+$, 45), 244 (7), 149 (8), 131 (12), 126 (100), 84 (24).

HRMS für C₁₇H₂₃NO₂ ber.: 273.1729
 gef.: 273.1711

Nach AAV 14 wurde 4-Methyl-iodbenzoat (661 mg, 2.5 mmol) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *i*-PrMgBr (2.1 mL, 1.3 M in THF, 2.73 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von CuCN·2LiCl (0.5 mL, 1.0 M in THF, 0.5 mmol) erfolgte die Umsetzung mit 9-Iodnonanonitril **113** (537 mg, 2.0 mmol) bei $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ innerhalb von 22 h. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂/Pentan 65:35) wurde das Produkt **110d** als blassgelber Feststoff (301 mg, 55 %) isoliert. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den zuvor erhaltenen überein.

Darstellung von Methyl-4-(3-oxo-3-phenylpropyl)benzoat (110e)



Nach AAV 13 wurde 4-Methyl-iodbenzoat (659 mg, 2.5 mmol) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *i*-PrMgBr (5.1 mL, 0.54 M in THF, 2.75 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von CuCN·2LiCl (2.75 mL, 1.0 M in THF, 2.75 mmol) erfolgte die Umsetzung mit 3-Iodpropiophenon (524 mg, 2.0 mmol) bei Raumtemperatur innerhalb von 4 h. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Pentan/Ethylacetat 90:10) wurde das Produkt **110e** als weißer Feststoff (302 mg, 56 %) isoliert.

Smp.: 88-89 $^{\circ}\text{C}$.

IR (v/cm^{-1} , KBr): 3432 (m), 2962 (m), 1715 (s), 1684 (s), 1608 (m), 1449 (m), 1436 (m), 1283 (s), 1262 (s), 1204 (m), 1179 (m), 1112 (s), 1101 (s), 1019 (s), 802 (s), 770 (m), 744 (m).

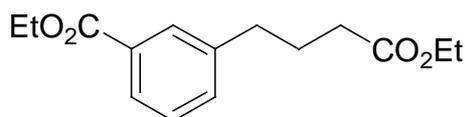
$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 300 MHz): 7.89-7.82 (m, 4H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.21 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H), 3.02 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz): 198.5, 166.9, 146.7, 136.6, 133.1, 129.7, 128.5, 128.4, 128.0, 127.9, 51.9, 39.6, 29.9.

MS (EI): 268 (M^+ , 43), 237 (10), 105 (100), 77 (30).

HRMS für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3$ ber.: 268.1099
 gef.: 268.1102

Darstellung von Ethyl-3-(4-ethoxycarbonylpropyl)benzoat (110f)



Nach AAV 13 wurde 4-Ethyl-iodbenzoat (694 mg, 2.5 mmol) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *i*-PrMgBr (5.1 mL, 0.54 M in THF, 2.75 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von CuCN·2LiCl (2.75 mL, 1.0 M in THF, 2.75 mmol) erfolgte die Umsetzung mit Ethyl-4-iodbutanoat (488 mg, 2.0 mmol) bei Raumtemperatur innerhalb von 4 h. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer

Reinigung (Kieselgel, Pentan/Ethylacetat 90:10) wurde das Produkt **110f** als farbloses Öl (375 mg, 71 %) isoliert.

IR (ν/cm^{-1} , Film): 2982 (m), 2938 (m), 2872 (w), 1732 (s), 1607 (m), 1588 (m), 1478 (m), 1464 (m), 1445 (m), 1368 (m), 1280 (s), 1198 (s), 1147 (s), 1107 (s), 1085 (m), 1025 (m), 752 (m), 697 (m).

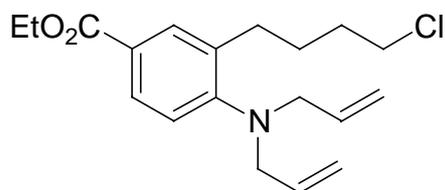
$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 300 MHz): 7.82-7.76 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 2H), 4.29 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.04 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.89 (quin, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz): 173.2, 166.6, 141.6, 132.9, 130.5, 129.4, 128.3, 127.2, 60.8, 60.2, 34.8, 33.4, 26.3, 14.2, 14.1.

MS (EI): 264 (M^+ , 28), 218 (78), 190 (100), 177 (62), 173 (27), 163 (14), 149 (50), 135 (17), 131 (35), 117 (31), 105 (28), 91 (27), 77 (12), 60 (11).

HRMS für $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$ ber.: 264.1362
 gef.: 264.1348

Darstellung von Ethyl-3-(4-chlorbutyl)-4-(*N,N*-diallylamino)benzoat (**110g**)



Nach AAV 13 wurde Ethyl-4-*N,N*-diallylamino-3-iodbenzoat **111** (933 mg, 2.5 mmol) bei -20 °C mit *i*-PrMgBr (5.1 mL, 0.54 M in THF, 2.75 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (2.75 mL, 1.0 M in THF, 2.75 mmol) erfolgte die Umsetzung mit 1-Chlor-4-iodbutan (441 mg, 2.0 mmol) bei Raumtemperatur innerhalb von 8 h. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Pentan/Diethylether 95:5) wurde das Produkt **110g** als farbloses Öl (464 mg, 69 %) isoliert.

IR (ν/cm^{-1} , Film): 3425 (m), 3079 (m), 2980 (m), 2935 (m), 2869 (m), 1714 (m), 1643 (m), 1606 (s), 1580 (m), 1524 (m), 1497 (m), 1446 (m), 1418 (m), 1367 (m), 1291 (s), 1264 (s), 1244 (s), 1184 (s), 1115 (s), 1026 (s), 992 (m), 922 (s), 772 (m), 744 (m), 652 (m).

¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7.89 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.84-5.69 (m, 2H), 5.22-5.10 (m, 4H), 4.34 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.62-3.53 (m, 6H), 2.77-2.67 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 4H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

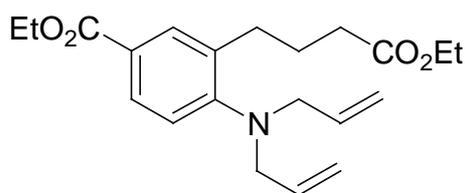
¹³C-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 75 MHz): 166.6, 154.2, 137.1, 134.5, 131.2, 127.7, 125.2, 121.9, 117.7, 60.5, 56.0, 44.8, 32.4, 30.1, 27.5, 14.4.

MS (EI): 337/335 (M⁺, 8/24), 308 (8), 300 (23), 296/294 (35/100), 258 (13), 220 (13), 202 (11), 158 (13), 144 (26), 130 (20), 117 (16), 91 (9).

HRMS für C₁₉H₂₆ClNO₂ ber.: 335.1652

gef.: 335.1658

Darstellung von Ethyl-4-*N,N*-diallylamino-3-(4-ethoxycarbonylpropyl)benzoat (**110h**)



Nach AAV 13 wurde Ethyl-4-*N,N*-diallylamino-3-iodbenzoat **111** (935 mg, 2.5 mmol) bei –20 °C mit *i*-PrMgBr (5.1 mL, 0.54 M in THF, 2.75 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von CuCN·2LiCl (2.75 mL, 1.0 M in THF, 2.75 mmol) erfolgte die Umsetzung mit Ethyl-4-iodbutanoat (487 mg, 2.0 mmol) bei Raumtemperatur innerhalb von 8 h. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Pentan/Diethylether 90:10) wurde das Produkt **110h** als farbloses Öl (467 mg, 65 %) isoliert.

IR (ν/cm⁻¹, Film): 3396 (m), 3080 (w), 2981 (m), 2938 (m), 2874 (m), 1714 (s), 1644 (m), 1607 (s), 1526 (m), 1368 (m), 1280 (s), 1184 (s), 1114 (s), 1024 (m), 922 (m), 772 (m), 746 (w).

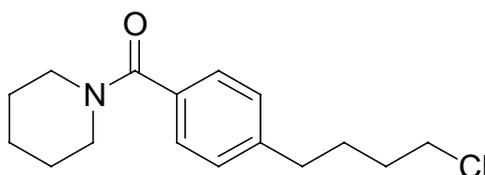
¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.67-5.82 (m, 2H), 5.08-5.19 (m, 4H), 4.32 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.11 (q, *J* = 7.2, 2H), 3.58 (d, *J* = 5.7 Hz, 4H), 2.73 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.98 (quin, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 75 MHz): 173.3, 166.5, 154.1, 136.7, 134.4, 131.2, 127.7, 125.1, 121.8, 117.5, 60.5, 60.1, 55.9, 34.0, 30.3, 25.4, 14.3, 14.1.

MS (EI): 359 (M^+ , 12), 344 (14), 330 (20), 318 (50), 314 (44), 284 (39), 272 (100), 258 (10), 244 (20), 242 (24), 230 (13), 216 (17), 202 (15), 170 (13), 144 (25), 130 (20), 117 (14).

HRMS für $C_{21}H_{29}NO_4$ ber.: 359.2097
gef.: 359.2085

Darstellung von Piperidino-4-(4-chlorbutyl)benzamid (**110i**)



Nach AAV 13 wurde Piperidino-4-iodbenzamid **112** (793 mg, 2.5 mmol) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *i*-PrMgBr (5.1 mL, 0.54 M in THF, 2.75 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (2.75 mL, 1.0 M in THF, 2.75 mmol) erfolgte die Umsetzung mit 1-Chlor-4-iodbutan (442 mg, 2.0 mmol) bei Raumtemperatur innerhalb von 4 h. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Pentan/Ethylacetat 50:50) wurde das Produkt **110i** als farbloses Öl (387 mg, 69 %) isoliert.

IR (ν/cm^{-1} , Film): 3481 (w), 3243 (w), 2998 (m), 2937 (s), 2856 (s), 1631 (s), 1578 (m), 1512 (m), 1494 (m), 1434 (s), 1370 (m), 1351 (m), 1275 (s), 1238 (m), 1182 (m), 1109 (m), 1026 (m), 1003 (m), 853 (m), 788 (m), 760 (m), 709 (m), 636 (w), 532 (w).

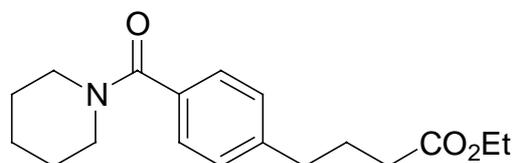
$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 300 MHz): 7.26-7.21 (m, 2H), 7.15-7.09 (m, 2H), 3.74-3.16 (m, 6H), 2.63- 2.50 (m, 2H), 1.78-1.32 (m, 10H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz): 170.2, 143.2, 134.0, 128.2, 126.9, 48.6, 44.7, 43.0, 34.8, 31.8, 28.3, 26.3, 25.6, 24.5.

MS (EI): 280/278 (M^+ , 35/100), 242 (5), 197/195 (17/50), 159 (4), 125 (9), 91 (9).

HRMS für $C_{16}H_{22}ClNO$ ber.: 279.1390
gef.: 279.1394

Darstellung von Piperidino-4-(4-ethoxycarbonylpropyl)benzamid (110j)



Nach AAV 13 wurde Piperidino-4-iodbenzamid **112** (789 mg, 2.5 mmol) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *i*-PrMgBr (5.1 mL, 0.54 M in THF, 2.75 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von CuCN·2LiCl (2.75 mL, 1.0 M in THF, 2.75 mmol) erfolgte die Umsetzung mit Ethyl-4-iodbutanoat (489 mg, 2.0 mmol) bei Raumtemperatur innerhalb von 4 h. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Pentan/Ethylacetat 50:50) wurde das Produkt **110j** als farbloses Öl (382 mg, 63 %) isoliert.

IR (v/cm^{-1} , Film): 3474 (w), 2937 (m), 2856 (m), 1731 (m), 1631 (s), 1433 (s), 1372 (w), 1276 (m), 1181 (m), 1109 (w), 1026 (m), 1004 (m).

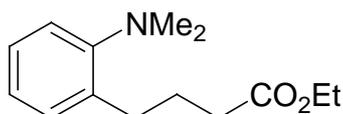
$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 300 MHz): 7.24 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.13 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2H), 4.05 (q, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H), 3.73-3.18 (m, 4H), 2.60 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H), 2.24 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H), 1.88 (quin, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H), 1.68-1.36 (m, 6H), 1.18 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz): 173.2, 170.2, 142.8, 134.0, 128.3, 126.9, 60.2, 48.7, 43.1, 34.8, 33.4, 26.2, 26.2, 25.6, 24.5, 14.1.

MS (EI): 302 (M^+ , 100), 274 (7), 258 (14), 219 (47), 188 (8), 131 (22), 118 (9), 91 (10).

HRMS für $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ ber.: 303.1834
gef.: 303.1826

Darstellung von *N,N*-Dimethylamino-2-(4-ethoxycarbonylpropyl)benzol (110k)



Nach AAV 13 wurde *N,N*-Dimethyl-2-iodanilin (619 mg, 2.5 mmol) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *i*-PrMgBr (5.1 mL, 0.54 M in THF, 2.75 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von CuCN·2LiCl (2.75 mL, 1.0 M in THF, 2.75 mmol) erfolgte die Umsetzung mit Ethyl-4-iodbutanoat (490 mg, 2.0

mmol) bei Raumtemperatur innerhalb von 4 h. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Pentan/Diethylether 80:20) wurde das Produkt **110k** als farbloses Öl (344 mg, 73 %) isoliert.

IR (ν/cm^{-1} , Film): 3447 (w), 3060 (w), 2979 (s), 2938 (s), 2860 (m), 2825 (m), 2783 (m), 1732 (s), 1598 (m), 1578 (w), 1494 (s), 1453 (s), 1374 (m), 1304 (m), 1247 (m), 1189 (s), 1149 (s), 1099 (m), 1048 (m), 947 (m), 767 (m), 750 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 300 MHz): 7.13-6.88 (m, 4H), 4.03 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.65 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.57 (s, 6H), 2.26 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.89 (quin, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz): 173.6, 152.8, 136.3, 129.6, 126.6, 123.4, 119.5, 60.0, 45.1, 34.0, 29.9, 25.7, 14.2.

MS (EI): 235 (M^+ , 42), 190 (43), 162 (10), 148 (100), 135 (45), 132 (27), 118 (29), 104 (9), 91 (14), 77 (4).

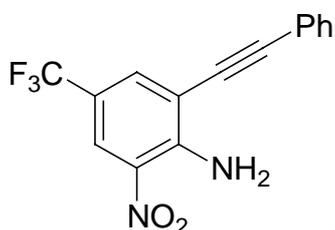
HRMS für $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ ber.: 235.1572
 gef.: 235.1568

6 Darstellung funktionalisierter Indol-Derivate durch intramolekulare Addition von Aminen an Alkine

6.1 Reaktionen in der Lösung

6.1.1 Darstellung funktionalisierter *ortho*-Ethinylaniline

Darstellung von 2-Nitro-6-(phenylethynyl)-4-(trifluormethyl)anilin (**116a**)



Nach AAV 15 wurden 2-Iod-6-nitro-4-(trifluormethyl)anilin **60b** (994 mg, 3.0 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (21.6 mg, 0.03 mmol) und CuI (11.9 mg, 0.06 mmol) in Toluol/Diethylamin (1:1, 12 mL) gelöst und mit Phenylacetylen (449 mg, 4.4 mmol) innerhalb von 2 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Pentan/EtOAc 80:20) gereinigt. Das Produkt **116a** wurde als orangeroter Feststoff (790 mg, 86 %) isoliert.

Smp.: 120-121 °C.

IR (ν/cm⁻¹, KBr): 3469 (m), 3398 (m), 2956 (w), 1640 (w), 1529 (m), 1356 (m), 1264 (m), 1097 (m), 1048 (w), 895 (w).

¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83-7.75 (m, 2H), 7.57-7.42 (m, 3H), 6.74 (br, s, 2H).

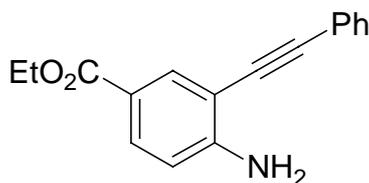
¹³C-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 75 MHz): 142.2, 132.0, 131.4, 131.1, 130.1, 129.3, 128.6, 128.4, 127.9, 127.7, 123.7 (q, *J* = 3.9 Hz), 114.6 (q, *J* = 3.9 Hz), 95.3, 84.8.

MS (EI): 306 (M⁺, 100), 287 (36), 276 (11), 229 (38), 206 (20), 77 (13).

HRMS für C₁₅H₉F₃N₂O₂ ber.: 306.0616

gef.: 306.0611

Darstellung von Ethyl-4-amino-3-(phenylethynyl)benzoat (**116c**)



Nach AAV 15 wurden Ethyl-4-amino-3-iodbenzoat (873 mg, 3.0 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (21.1 mg, 0.03 mmol) und CuI (11.5 mg, 0.06 mmol) in Toluol/Diethylamin (1:1, 12 mL) gelöst und mit Phenylacetylen (458 mg, 4.5 mmol) innerhalb von 2 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Pentan/EtOAc 80:20) gereinigt. Das Produkt **116c** wurde als weißer Feststoff (781 mg, 98 %) isoliert.

Smp.: 94-95 °C.

IR (v/cm⁻¹, KBr): 3459 (m), 3353 (m), 2982 (w), 2200 (w), 1698 (s), 1626 (s), 1596 (m), 1504 (m), 1365 (m), 1336 (m), 1253 (s), 1143 (m), 1100 (w), 1030 (w), 760 (m), 690 (w).

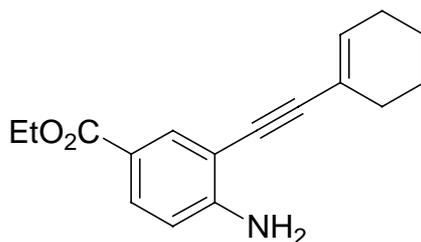
¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7.99 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 1.8 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 3H), 6.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.65 (br, s, 2H), 4.22 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 75 MHz): 166.1, 151.4, 134.2, 131.4, 131.3, 128.4, 128.3, 122.8, 119.6, 113.2, 106.9, 95.0, 84.8, 60.4, 14.3.

MS (EI): 265 (M⁺, 36), 247 (100), 220 (63), 189 (78), 165 (23).

HRMS für C₁₇H₁₅NO₂ ber.: 265.1103
 gef.: 265.1097

Darstellung von Ethyl-4-amino-3-(1-cyclohexen-1-ylethynyl)benzoat (**116d**)



Nach AAV 15 wurden Ethyl-4-amino-3-iodbenzoat (875 mg, 3.0 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (21.3 mg, 0.03 mmol) und CuI (11.7 mg, 0.06 mmol) in Toluol/Diethylamin (1:1, 12 mL) gelöst und mit 1-Ethynylcyclohexen (479 mg, 4.5 mmol) innerhalb von 2 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Pentan/EtOAc 80:20) gereinigt. Das Produkt **116d** wurde als weißer Feststoff (599 mg, 74 %) isoliert.

Smp.: 82-83 °C.

IR (ν/cm⁻¹, KBr): 3469 (m), 3358 (m), 2933 (w), 2180 (w), 1692 (s), 1620 (s), 1504 (w), 1367 (w), 1292 (m), 1242 (s), 1130 (w), 1023 (w), 768 (w).

¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7.95 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 2.1 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.21-6.16 (m, 1H), 4.65 (br, s, 2H), 4.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 2H), 1.71-1.55 (m, 4H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

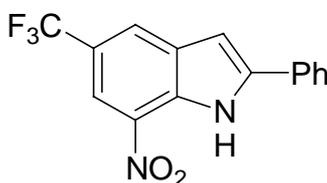
¹³C-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 75 MHz): 166.1, 151.2, 135.3, 133.9, 130.8, 120.4, 119.4, 112.9, 107.5, 97.0, 82.0, 60.3, 29.3, 25.6, 22.2, 21.3, 14.3.

MS (EI): 269 (M⁺, 100), 241 (66), 224 (17), 196 (29), 189 (41), 168 (25).

HRMS für C₁₇H₁₉NO₂ ber.: 269.1416
 gef.: 269.1411

6.1.2 Darstellung funktionalisierter Indole

Darstellung von 7-Nitro-2-phenyl-5-(trifluormethyl)-1*H*-indol (**117a**)



Nach AAV 16 wurde **116a** (308 mg, 1.0 mmol) mit KH (71 mg, 1.8 mmol) in NMP (5 mL) bei Raumtemperatur innerhalb von 2 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, CH₂Cl₂) gereinigt. Das Produkt **117a** wurde als gelber Feststoff (157 mg, 51 %) isoliert.

Smp.: 181-182 °C.

IR (ν/cm^{-1} , KBr): 3414 (m), 2925 (w), 1636 (w), 1524 (m), 1332 (s), 1309 (s), 1269 (m), 1167 (m), 1122 (m), 1085 (w), 894 (w), 758 (m), 588 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): 10.31 (br, s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.51-7.36 (m, 3H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H).

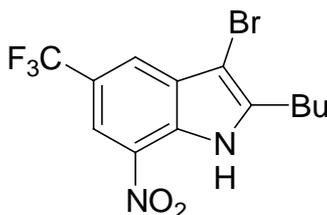
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz): 142.5, 132.3, 131.6, 131.5, 130.3, 129.5, 128.6, 128.3, 128.1, 127.7, 125.7, 123.5 (q, $J = 3.9$ Hz), 114.5 (q, $J = 3.9$ Hz), 100.6.

MS (EI): 306 (M^+ , 100), 287 (37), 276 (14), 206 (31).

HRMS für $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ ber.: 306.0616

gef.: 306.0611

Darstellung von 3-Brom-2-butyl-7-nitro-5-(trifluormethyl)-1H-indol (**117b**)



Nach AAV 16 wurde **116b** (287 mg, 1.0 mmol) mit KH (71 mg, 1.8 mmol) in NMP (5 mL) bei Raumtemperatur innerhalb von 2 h umgesetzt. Dann wurde 1,2-Dibromtetrachlorethan (977 mg, 3.0 mmol) hinzu gegeben und das Reaktionsgemisch 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, CH_2Cl_2) gereinigt. Das Produkt **117b** wurde als gelber Feststoff (213 mg, 58 %) isoliert.

Smp.: 126-127 °C.

IR (ν/cm^{-1} , KBr): 3407 (m), 2959 (w), 1638 (w), 1521 (s), 1340 (s), 1310 (m), 1263 (s), 1188 (m), 1123 (s), 1113 (s), 1049 (w), 894 (w).

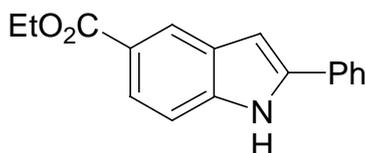
$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 300 MHz): 9.90 (br, s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 2.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.76 (quin, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.45 (sext, $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz): 142.1, 132.1, 131.5, 129.5, 125.5, 123.2 (q, $J = 3.7$ Hz), 122.5, 116.1 (q, $J = 3.7$ Hz), 92.2, 30.7, 26.5, 22.3, 13.7.

MS (EI): 366/364 (M^+ , 23/23), 347/345 (4/4), 323/321 (37/39), 277/275 (20/21), 243 (100), 196 (22), 176 (10).

C₁₃H₁₂BrF₃NO₂ (365.15)	ber.:	C, 42.76	H, 3.31	N, 7.67	Br, 21.88
	gef.:	C, 42.86	H, 2.91	N, 7.61	Br, 21.86

Darstellung von Ethyl-2-phenyl-1*H*-indol-5-carboxylat (**117c**)



Nach AAV 16 wurde **116c** (265 mg, 1.0 mmol) mit KH (72 mg, 1.8 mmol) in NMP (5 mL) bei Raumtemperatur innerhalb von 2 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, CH₂Cl₂) gereinigt. Das Produkt **117c** wurde als weißer Feststoff (207 mg, 78 %) isoliert.

Smp.: 184-185 °C.

IR (v/cm⁻¹, KBr): 3332 (s), 2985 (w), 1686 (vs), 1612 (m), 1461 (w), 1369 (m), 1330 (m), 1296 (m), 1262 (s), 1177 (s), 1096 (w), 1027 (w), 762 (s) 696 (w).

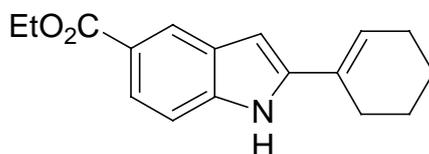
¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃/DMSO-*d*₆, 300 MHz): 11.01 (br, s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.76-7.70 (m, 3H), 7.37-7.30 (m, 3H), 7.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-NMR (δ/ppm, CDCl₃/DMSO-*d*₆, 75 MHz): 167.2, 139.4, 139.2, 131.6, 128.3, 128.0, 127.2, 124.9, 122.5, 122.4, 121.2, 110.4, 99.4, 59.8, 13.9.

MS (EI): 265 (M⁺, 100), 250 (6), 237 (37), 220 (60), 192 (32), 165 (18), 110 (6), 95 (8).

C₁₇H₁₅NO₂ (265.31)	ber.:	C, 76.96	H, 5.70	N, 5.28
	gef.:	C, 76.72	H, 5.68	N, 5.25

Darstellung von Ethyl-2-(1-cyclohexen-1-yl)-1*H*-indol-5-carboxylat (**117d**)



Nach AAV 16 wurde **116b** (269 mg, 1.0 mmol) mit KH (71 mg, 1.8 mmol) in NMP (5 mL) bei Raumtemperatur innerhalb von 2 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, CH₂Cl₂) gereinigt. Das Produkt **117a** wurde als weißer Feststoff (194 mg, 72 %) isoliert.

Smp.: 192-193 °C.

IR (ν/cm⁻¹, KBr): 3370 (s), 2937 (w), 1683 (s), 1610 (w), 1471 (w), 1367 (w), 1310 (s), 1258 (m), 1166 (m), 1095 (w), 768 (m).

¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃/DMSO-*d*₆, 300 MHz): 10.06 (br, s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.19-6.16 (m, 1H), 4.22 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.34-2.27 (m, 2H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.69-1.49 (m, 4H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-NMR (δ/ppm, CDCl₃/DMSO-*d*₆, 75 MHz): 167.5, 141.1, 139.1, 128.4, 127.9, 123.4, 122.5, 122.4, 120.9, 109.9, 98.6, 59.9, 25.5, 25.1, 22.1, 21.8, 14.1.

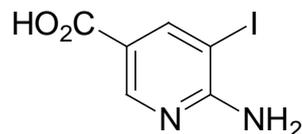
MS (EI): 269 (M⁺, 100), 254 (5), 241 (19), 224 (20), 196 (20), 168 (20), 154 (5), 105 (4).

HRMS für C₁₇H₁₉NO₂ ber.: 269.1416
 gef.: 269.1413

6.2 Reaktionen an der Festphase

6.2.1 Darstellung der Ausgangsverbindungen

Darstellung von 6-Amino-5-iodnicotinsäure (**118a**)



Nach AAV 17 wurde Ethyl-6-amino-5-iodnicotinat **46** (1.46 g, 5.0 mmol) mit KOH (1.45 g, 25.9 mmol) in MeOH/H₂O 3:1 (80 mL) bei 50 °C innerhalb von 12 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Produkt **118a** als weißer Feststoff (1.13 g, 85 %) isoliert.

Smp.: 302-303 °C.

IR (ν/cm^{-1} , KBr): 3308 (s), 3143 (s), 2624 (w), 1688 (vs), 1658 (m), 1383 (s), 1311 (s), 1270 (s), 1051 (s), 882 (m), 640 (s), 575 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , $\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): 8.80 (br, s, 2H), 8.51 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

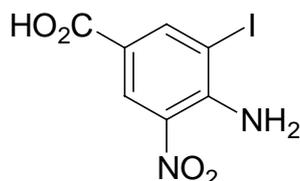
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , $\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz): 168.3, 156.4, 149.1, 144.7, 116.9, 79.3.

MS (EI): 264 (M^+ , 89), 247 (100), 119 (18), 92 (35), 65 (15).

HRMS für $\text{C}_6\text{H}_5\text{IN}_2\text{O}_2$ ber.: 263.9396

gef.: 263.9388

Darstellung von 4-Amino-3-iod-5-nitrobenzoesäure (**118b**)



Nach AAV 17 wurde Ethyl-4-amino-3-iod-5-nitrobenzoat **60d** (1.68 g, 5.0 mmol) mit KOH (1.40 g, 25.0 mmol) in MeOH/ H_2O 3:1 (80 mL) bei 50 °C innerhalb von 12 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Produkt **118b** als gelber Feststoff (1.43 g, 93 %) isoliert.

Smp.: 278-279 °C.

IR (ν/cm^{-1} , KBr): 3400 (s), 3341 (s), 3081 (m), 1698 (s), 1615 (s), 1510 (s), 1450 (m), 1398 (m), 1371 (m), 1334 (s), 1268 (vs), 1141 (s), 1026 (m), 865 (m), 714 (m), 677 (m), 478 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , $\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): 8.58 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.16 (br, s, 2H).

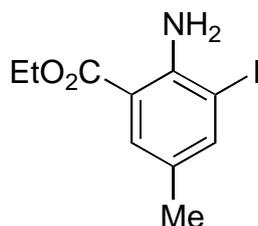
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , $\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz): 169.8, 145.0, 142.5, 131.1, 126.7, 123.1, 88.7.

MS (EI): 308 (M^+ , 59), 291 (100), 262 (12), 245 (31), 135 (12), 118 (15), 90 (22), 63 (13).

HRMS für $\text{C}_7\text{H}_5\text{IN}_2\text{O}_4$ ber.: 307.9294

gef.: 307.9291

Darstellung von Ethyl-2-amino-3-iod-5-methylbenzoat (**119**)



Nach AAV 1 wurden Ethyl-2-amino-5methylbenzoat (1.79 g, 10.0 mmol), Iod (3.53 g, 13.9 mmol) und Ag_2SO_4 (4.30 g, 13.8 mmol) in Ethanol (60 mL) suspendiert und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH_2Cl_2) wurde das Produkt **119** als dunkelbraunes Öl (2.50 g, 82 %) isoliert.

IR (v/cm^{-1} , KBr): 3649 (m), 3023 (m), 1698 (s), 1614 (s), 1588 (m), 1281 (s), 1247 (s).

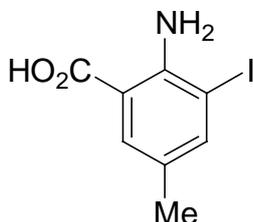
$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 300 MHz): 7.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.19 (br, s, 2H), 4.33 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 75 MHz): 167.3, 147.5, 144.6, 131.7, 126.6, 111.0, 86.3, 60.7, 19.7, 14.3.

MS (EI): 305 (M^+ , 100), 277 (6), 259 (92), 230 (8), 105 (11), 77 (10).

HRMS für $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{INO}_2$ ber.: 304.9913
gef.: 304.9910

Darstellung von 2-Amino-3-iod-5-methylbenzoesäure (**120**)



Nach AAV 17 wurde Ethyl-2-amino-3-iod-5-methylbenzoat **119** (1.58 g, 5.2 mmol) mit KOH (1.42 g, 25.4 mmol) in MeOH/ H_2O 3:1 (80 mL) bei 50 °C innerhalb von 12 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Produkt **120** als weißer Feststoff (1.30 g, 90 %) isoliert.

Smp.: 196-197 °C.

IR (ν/cm^{-1} , KBr): 3512 (m), 3031 (m), 1681 (s), 1611 (s), 1584 (m), 1285 (s), 1249 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , $\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): 7.74 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.24 (br, s, 2H), 2.22 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , $\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz): 170.2, 146.8, 144.0, 131.7, 126.5, 111.8, 86.4, 19.9.

MS (EI): 277 (M^+ , 34), 259 (100), 230 (9), 105 (16), 77 (12).

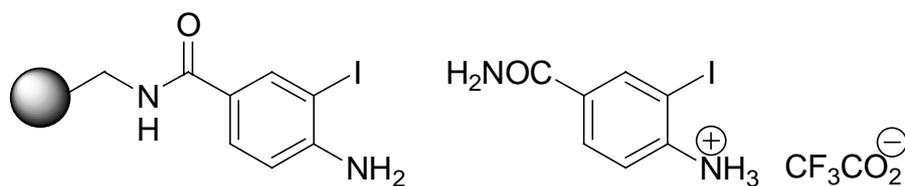
HRMS für $\text{C}_8\text{H}_8\text{INO}_2$ ber.: 276.9600
gef.: 276.9591

6.2.2 Entschützung von Rink-MBHA-Harz

Rink-MBHA-Harz (15.0 g, 0.55 mmol Fmoc/g, 8.25 mmol) wurde in einem 250 mL-Schraubdeckelglas in DMF suspendiert und mit Piperidin versetzt. Die Suspension wurde 1 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Polymer wurde anschließend filtriert und abwechselnd jeweils dreimal mit DMF, MeOH und CH_2Cl_2 gewaschen. Zum Schluß wurde das Harz dreimal mit CH_2Cl_2 gewaschen und über Nacht bei 55 °C getrocknet. Das Harz wurde als blassgelber Feststoff (12.85 g, maximal 0.63 mmol NH_2/g , 8.10 mmol) erhalten.

6.2.3 Darstellung polymergebundener *ortho*-Iodaniline

Darstellung von polymergebundenem und freiem 4-Amino-3-iodbenzamid (**121a**, **122a**)



Nach AAV 18 wurde 4-Amino-3-iodbenzoesäure (1.01 g, 3.84 mmol) mit DIC (483 mg, 3.84 mmol) und entschütztem Rink-MBHA-Harz (2.00 g, 1.26 mmol) in Dichlormethan (15 mL) innerhalb von 18 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde **121a** erhalten. Nach AAV 4 wurde **121a** (100 mg) mit TFA/Dichlormethan 1:1 behandelt und das Amid **122a** als hellbrauner Feststoff (13.6 mg, 95 %) isoliert.

HPLC (254 nm): $t_R = 10.4$ min (96 %)

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , $\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): 8.00 (br, s, 1H), 7.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.47 (br, s, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.95 (br, s, 3 H).

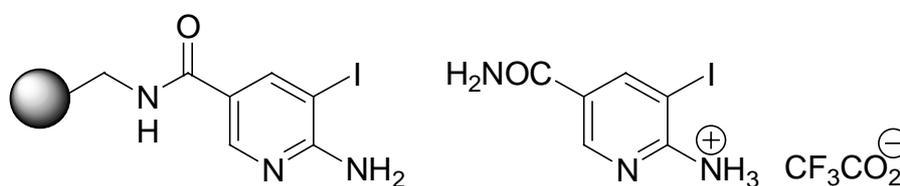
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , $\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz): 169.7, 148.7, 139.8, 136.5, 119.3, 116.7, 75.5.

MS (EI): 262 (M^+ , 38), 246 (100), 218 (11), 91 (18).

HRMS für $\text{C}_7\text{H}_7\text{IN}_2\text{O}$ ber.: 261.9603

gef.: 261.9596

Darstellung von polymergebundenem und freiem 6-Amino-5-iodnicotinamid (121b, 122b)



Nach AAV 18 wurde 6-Amino-5-iodnicotinsäure **118a** (1.00 g, 3.80 mmol) mit DIC (479 mg, 3.80 mmol) und entschütztem Rink-MBHA-Harz (2.00 g, 1.26 mmol) in Dichlormethan (15 mL) innerhalb von 18 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde **121b** erhalten. Nach AAV 4 wurde **121b** (100 mg) mit TFA/Dichlormethan 1:1 behandelt und das Amid **122b** als hellbrauner Feststoff (11.3 mg, 79 %) isoliert.

HPLC (254 nm): $t_R = 4.8$ min (98 %)

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , $\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): 8.80 (br, s, 3H), 8.48 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

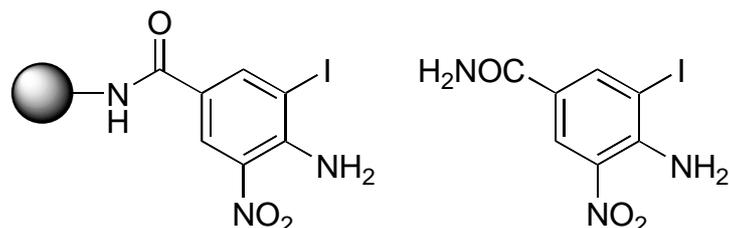
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , $\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz): 165.3, 156.7, 148.8, 143.9, 116.4, 78.5.

MS (EI): 263 (M^+ , 77), 247 (100), 119 (20), 92 (32), 65 (12).

HRMS für $\text{C}_6\text{H}_6\text{IN}_3\text{O}$ ber.: 262.9556

gef.: 262.9547

Darstellung von polymergebundenem und freiem 4-Amino-3-iod-5-nitrobenzamid (121c, 122c)



Nach AAV 18 wurde 4-Amino-3-iod-5-nitrobenzoesäure **118b** (1.17 g, 3.80 mmol) mit DIC (480 mg, 3.80 mmol) und entschütztem Rink-MBHA-Harz (2.00 g, 1.26 mmol) in Dichlormethan (15 mL) innerhalb von 18 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde **121c** erhalten. Nach AAV 4 wurde **121c** (100 mg) mit TFA/Dichlormethan 1:1 behandelt und das Amid **122c** als gelber Feststoff (15.4 mg, 94 %) isoliert.

HPLC (254 nm): $t_R = 9.9$ min (98 %)

$^1\text{H-NMR}$ (δ /ppm, DMSO- d_6 , 300 MHz): 8.62 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.07 (br, s, 1H), 7.34 (br, s, 3H).

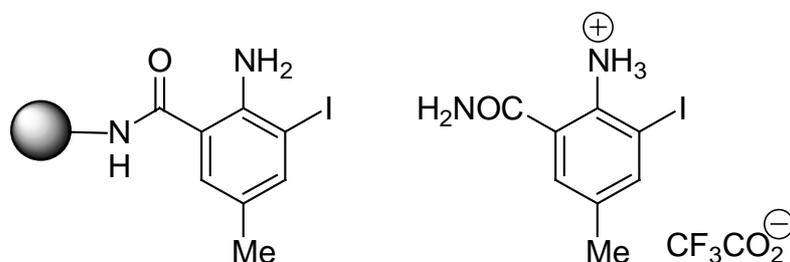
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ /ppm, DMSO- d_6 , 75 MHz): 164.8, 146.0, 144.2, 130.1, 126.3, 122.7, 88.0.

MS (EI): 307 (M^+ , 72), 291 (100), 262 (18), 245 (25), 135 (9), 118 (13), 90 (22).

HRMS für $\text{C}_7\text{H}_6\text{IN}_3\text{O}_3$ ber.: 306.9454

gef.: 306.9458

Darstellung von polymergebundenem und freiem 2-Amino-3-iod-5-methylbenzamid (121d, 122d)



Nach AAV 18 wurde 2-Amino-3-iod-5-methylbenzoesäure **120** (1.05 g, 3.80 mmol) mit DIC (477 mg, 3.79 mmol) und entschütztem Rink-MBHA-Harz (2.00 g, 1.26 mmol) in Dichlormethan (15 mL) innerhalb von 18 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach

Aufarbeitung wurde **121d** erhalten. Nach AAV 4 wurde **121d** (100 mg) mit TFA/Dichlormethan 1:1 behandelt und das Amid **122d** als hellbrauner Feststoff (14.6 mg, 98 %) isoliert.

HPLC (254 nm): $t_R = 11.9$ min (97 %)

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , $\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): 7.88 (br, s, 1H), 7.57 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.25 (br, s, 1H), 4.69 (br, s, 3H), 2.13 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , $\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz): 170.5, 146.4, 142.0, 129.6, 125.6, 115.2, 86.7, 19.2.

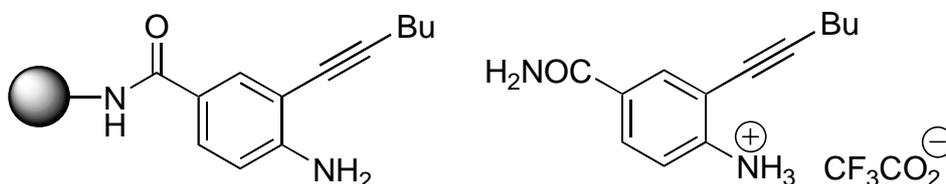
MS (ED): 276 (M^+ , 42), 260 (100), 230 (12), 105 (14), 77 (11).

HRMS für $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{O}$ ber.: 275.9760

gef.: 275.9763

6.2.4 Darstellung polymergebundener 2-Ethynylalkine

Darstellung von polymergebundenem und freiem 4-Amino-3-(1-hexinyl)benzamid (123a, 124a)



Nach AAV 19 wurde Polymer **121a** (300 mg, 0.156 mmol) in der Katalysator-Lösung gequellt und mit 1-Hexin (66 mg, 0.8 mmol) innerhalb von 18 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Harz (100 mg) nach AAV 4 mit TFA/ CH_2Cl_2 1:1 behandelt. Das Abspaltprodukt **124a** wurde nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im ÖPV als hellbraunes Öl (16.7 mg, 95 %) isoliert.

HPLC (254 nm): $t_R = 12.7$ min (94 %)

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , $\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): 8.06 (br, s, 1H), 7.91 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 2.1$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.40 (br, s, 1H), 6.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.78 (br, s, 3H), 2.83 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.73 (quin, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.44 (sext, $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

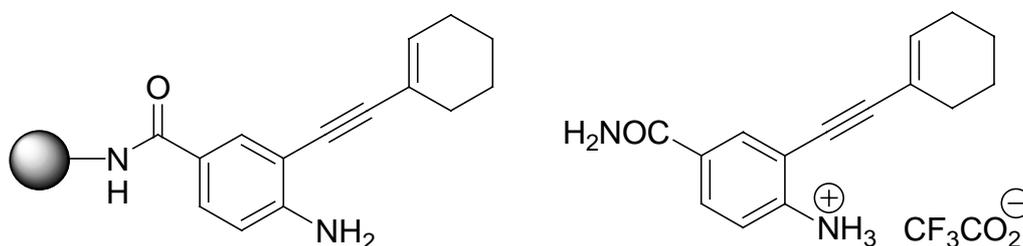
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , $\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz): 167.5, 151.4, 135.3, 131.1, 121.2, 119.8, 107.7, 96.8, 83.9, 29.7, 26.5, 22.3, 13.7.

MS (EI): 216 (M^+ , 49), 200 (77), 160 (100), 144 (34), 128 (25).

HRMS für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ ber.: 216.1263

gef.: 216.1258

Darstellung von polymergebundenem und freiem 4-Amino-3-(1-cyclohexenylethynyl)-benzamid (123b, 124b)



Nach AAV 19 wurde Polymer **121a** (300 mg, 0.156 mmol) in der Katalysator-Lösung gequellt und mit 1-Ethynylcyclohexen (86 mg, 0.8 mmol) innerhalb von 18 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Harz (100 mg) nach AAV 4 mit TFA/ CH_2Cl_2 1:1 behandelt. Das Abspaltprodukt **124b** wurde nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im ÖPV als hellbraunes Öl (17.3 mg, 93 %) isoliert.

HPLC (254 nm): $t_{\text{R}} = 13.7$ min (93 %)

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , $\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): 8.07 (br, s, 1H), 7.95 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 2.1$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.43 (br, s, 1H), 6.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.21-6.15 (m, 1H), 4.65 (br, s, 3H), 2.25-2.17 (m, 2H), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.70-1.53 (m, 4H).

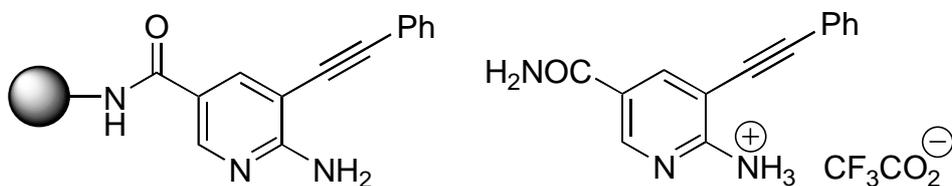
$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , $\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz): 167.5, 151.4, 135.3, 133.2, 131.1, 121.2, 119.8, 113.9, 107.7, 96.8, 83.9, 29.2, 25.5, 22.3, 21.4.

MS (EI): 240 (M^+ , 100), 224 (27), 196 (29), 160 (22).

HRMS für $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ ber.: 240.1263

gef.: 240.1261

Darstellung von polymergebundenem und freiem 6-Amino-5-(phenylethynyl)nicotinamid (123c, 124c)



Nach AAV 19 wurde Polymer **121a** (300 mg, 0.129 mmol) in der Katalysator-Lösung gequellt und mit Phenylacetylen (68 mg, 0.7 mmol) innerhalb von 18 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Harz (100 mg) nach AAV 4 mit TFA/CH₂Cl₂ 1:1 behandelt. Das Abspaltprodukt **124a** wurde nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im ÖPV als hellbrauner Feststoff (15.3 mg, 94 %) isoliert.

HPLC (254 nm): $t_R = 10.0$ min (98 %)

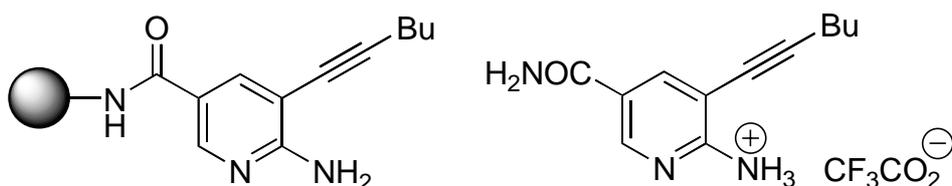
¹H-NMR (δ /ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz): 8.52 (br, s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (br, s 1H), 7.58 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.19-7.08 (m, 3H), 6.81 (br, s, 3H).

¹³C-NMR (δ /ppm, DMSO-*d*₆, 75 MHz): 167.7, 157.8, 154.1, 152.0, 143.9, 140.6, 131.7, 130.2, 129.3, 126.3, 96.9, 79.8.

MS (ED): . 237 (M⁺, 45), 221 (100), 161 (56), 145 (35), 129 (27), 77 (21).

HRMS für C₁₄H₁₁N₃O ber.: 237.0902
 gef.: 237.0898

Darstellung von polymergebundenem und freiem 6-Amino-5-(1-hexinyl)nicotinamid (123d, 124d)



Nach AAV 19 wurde Polymer **121b** (300 mg, 0.129 mmol) in der Katalysator-Lösung gequellt und mit 1-Hexin (56 mg, 0.7 mmol) innerhalb von 18 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Harz (100 mg) nach AAV 4 mit TFA/CH₂Cl₂ 1:1

behandelt. Das Abspaltprodukt **124d** wurde nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im ÖPV als hellbraunes Öl (13.8 mg, 95 %) isoliert.

HPLC (254 nm): $t_R = 9.8$ min (96 %)

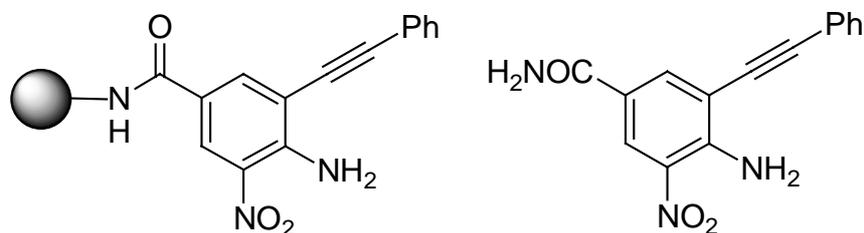
$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , $\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): 8.51 (br, s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.72 (br, s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.82 (br, s, 3H), 2.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.76 (quin, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.49 (sext, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , $\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz): 167.6, 157.4, 150.2, 143.8, 139.1, 131.2, 94.6, 85.8, 30.1, 26.6, 22.4, 13.8.

MS (EI): 217 (M^+ , 62), 201 (100), 161 (87), 145 (47), 129 (32).

HRMS für $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ ber.: 217.1215
gef.: 217.1211

Darstellung von polymergebundenem und freiem 4-Amino-3-nitro-5-(phenylethynyl)-benzamid (123e, 124e)



Nach AAV 19 wurde Polymer **121c** (300 mg, 0.150 mmol) in der Katalysator-Lösung gequellt und mit Phenylacetylen (79 mg, 0.8 mmol) innerhalb von 18 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Harz (100 mg) nach AAV 4 mit $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:1 behandelt. Das Abspaltprodukt **124e** wurde nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im ÖPV als gelber Feststoff (14.0 mg, 98 %) isoliert.

HPLC (254 nm): $t_R = 14.1$ min (99 %)

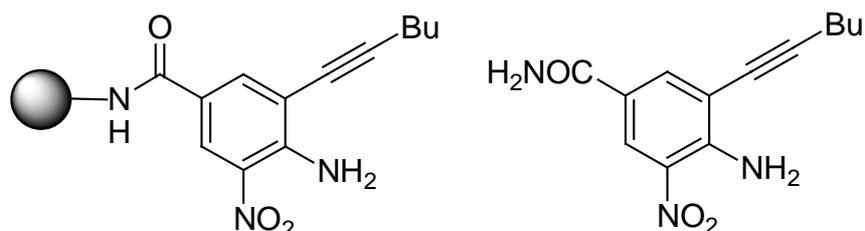
$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , $\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): 8.64 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06 (br, s, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.62 (br, s, 2H), 7.47-7.45 (m, 3H), 7.38 (br, s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm , $\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz): 165.2, 146.6, 137.2, 131.6, 130.8, 129.1, 128.6, 126.4, 121.6, 121.0, 111.0, 96.5, 83.5.

MS (EI): 281 (72), 264 (100), 251 (13), 246 (51), 205 (14), 181 (20), 77 (16).

HRMS für $C_{15}H_{11}N_3O_3$ ber.: 281.0800
gef.: 281.0809

Darstellung von polymergebundenem und freiem 4-Amino-3-(1-hexinyl)-5-nitrobenzamid (123f, 124f)



Nach AAV 19 wurde Polymer **121c** (300 mg, 0.150 mmol) in der Katalysator-Lösung gequellt und mit 1-Hexin (67 mg, 0.8 mmol) innerhalb von 18 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Harz (100 mg) nach AAV 4 mit TFA/CH₂Cl₂ 1:1 behandelt. Das Abspaltprodukt **124f** wurde nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im ÖPV als gelber Feststoff (12.9 mg, 97 %) isoliert.

HPLC (254 nm): $t_R = 14.2$ min (99 %)

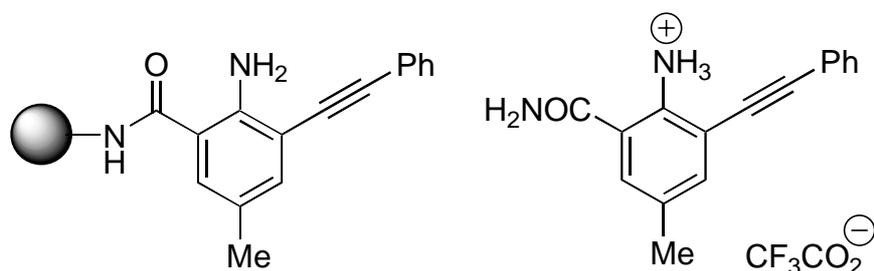
¹H-NMR (δ /ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz): 8.57 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.01 (br, s, 1H), 7.41 (br, s, 2H), 7.33 (br, s, 1H), 2.54 (t, $J = 3.6$ Hz, 2H), 1.58 (quin, $J = 3.6$ Hz, 2H), 1.45 (sext, $J = 3.6$ Hz, 2H), 0.93 (t, $J = 3.6$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (δ /ppm, DMSO-*d*₆, 75 MHz): 165.3, 146.7, 136.4, 130.5, 125.6, 120.8, 112.0, 99.1, 74.5, 29.9, 21.4, 18.6, 13.4.

MS (ED): 261 (M^+ , 66), 244 (100), 231 (19), 217 (18), 199 (11), 182 (20).

HRMS für $C_{13}H_{15}N_3O_3$ ber.: 261.1113
gef.: 261.1120

Darstellung von polymergebundenem und freiem 2-Amino-5-methyl-3-(phenylethynyl)-benzamid (123g, 124g)



Nach AAV 19 wurde Polymer **121d** (300 mg, 0.159 mmol) in der Katalysator-Lösung gequellt und mit Phenylacetylen (85 mg, 0.8 mmol) innerhalb von 18 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Harz (100 mg) nach AAV 4 mit TFA/CH₂Cl₂ 1:1 behandelt. Das Abspaltprodukt **124g** wurde nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im ÖPV als hellbrauner Feststoff (19.4 mg, 99 %) isoliert.

HPLC (254 nm): $t_R = 15.5$ min (97 %)

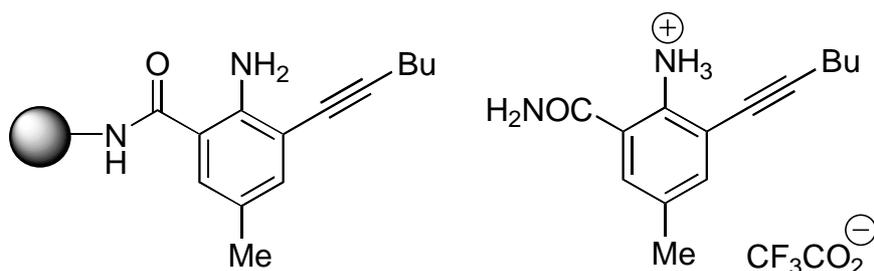
¹H-NMR (δ /ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz): 7.84 (br, s, 1H), 7.60 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (br, s, 1H), 6.65 (br, s, 3H), 2.18 (s, 3H).

¹³C-NMR (δ /ppm, DMSO-*d*₆, 75 MHz): 170.9, 162.2, 147.8, 135.2, 131.2, 130.2, 128.5, 128.4, 123.1, 122.6, 114.4, 108.0, 94.5, 86.0, 19.6.

MS (EI): 250 (M^+ , 57), 234 (100), 205 (31), 173 (19), 150 (34), 77 (18).

HRMS für C₁₆H₁₄N₂O ber.: 250.1106
 gef.: 250.1118

Darstellung von polymergebundenem und freiem 2-Amino-3-(1-hexinyl)-5-methylbenzamid (123h, 124h)



Nach AAV 19 wurde Polymer **121d** (300 mg, 0.159 mmol) in der Katalysator-Lösung gequellt und mit 1-Hexin (69 mg, 0.8 mmol) innerhalb von 18 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Harz (100 mg) nach AAV 4 mit TFA/CH₂Cl₂ 1:1 behandelt. Das Abspaltprodukt **124h** wurde nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im ÖPV als hellbraunes Öl (17.9 mg, 96 %) isoliert.

HPLC (254 nm): $t_R = 15.6$ min (99 %)

¹H-NMR (δ /ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz): 7.79 (br, s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.16 (br, s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.67 (br, s, 3H), 2.47 (t, $J = 3.6$ Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.54 (quin, $J = 3.6$ Hz, 2H), 1.43 (sext, $J = 3.6$ Hz, 2H), 0.91 (t, $J = 3.6$ Hz, 3H).

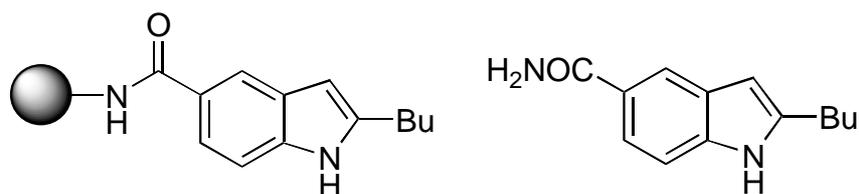
¹³C-NMR (δ /ppm, DMSO-*d*₆, 75 MHz): 170.7, 147.4, 134.9, 129.0, 122.9, 114.2, 109.3, 96.0, 76.7, 30.3, 21.4, 19.6, 18.5, 13.4.

MS (ED): 230 (M^+ , 60), 214 (100), 186 (24), 173 (22), 151 (27).

HRMS für C₁₄H₁₈N₂O ber.: 230.1419
 gef.: 230.1425

6.2.5 Darstellung polymergebundener funktionalisierter Indole

Darstellung von polymergebundenem und freiem 2-Butyl-1H-indol-5-carboxamid (125a, 126a)



Nach AAV 20 wurde Polymer **123a** (150 mg, 0.077 mmol) mit KO*t*-Bu (67 mg, 0.6 mmol) in NMP/Toluol (4:1, 5 mL) innerhalb von 18 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das gesamte Harz nach AAV 4 mit TFA/CH₂Cl₂ 1:1 behandelt. Das Abspaltprodukt **126a** wurde nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im ÖPV als hellbraunes Öl (15.4 mg, 93 %) isoliert.

HPLC (254 nm): $t_R = 12.9$ min (85 %)

¹H-NMR (δ/ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz): 10.01 (br, s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (br, s, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.42 (br, s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.77 (quin, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.45 (sext, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

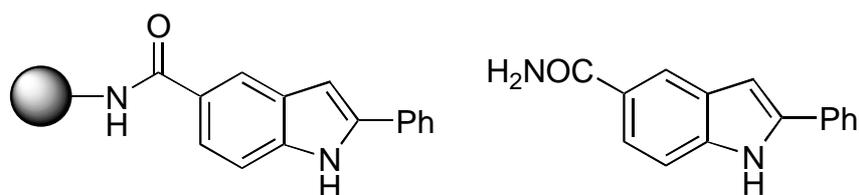
¹³C-NMR (δ/ppm, DMSO-*d*₆, 75 MHz): 170.8, 142.0, 139.6, 127.9, 123.5, 122.4, 120.7, 110.4, 101.5, 30.1, 26.5, 22.3, 13.8.

MS (EI): 216 (*M*⁺, 100), 199 (31), 184 (45), 137 (21).

HRMS für C₁₃H₁₆N₂O ber.: 216.1263

gef.: 216.1256

Darstellung von polymergebundenem und freiem 2-(1-Cyclohexenyl-1*H*-indol-5-carboxamid (125b, 126b)



Nach AAV 20 wurde Polymer **123b** (150 mg, 0.074 mmol) mit KO*t*-Bu (66 mg, 0.6 mmol) in NMP/Toluol (4:1, 5 mL) innerhalb von 18 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das gesamte Harz nach AAV 4 mit TFA/CH₂Cl₂ 1:1 behandelt. Das Abspaltprodukt **126b** wurde nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im ÖPV als hellbrauner Feststoff (16.2 mg, 92 %) isoliert.

HPLC (254 nm): *t*_R = 13.9 min (92 %)

¹H-NMR (δ/ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz): 10.01 (br, s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.96 (br, s, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.41 (br, s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.19-6.15 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 2H), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.68-1.47 (m, 4H).

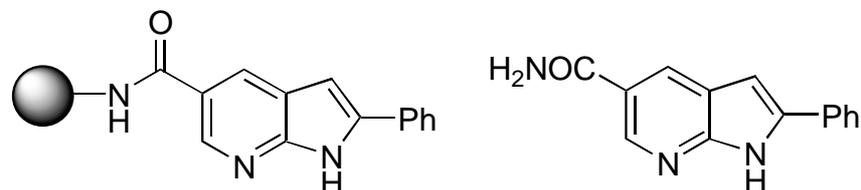
¹³C-NMR (δ/ppm, DMSO-*d*₆, 75 MHz): 170.9, 142.0, 139.7, 128.2, 127.9, 123.4, 122.5, 122.4, 120.7, 110.4, 98.5, 25.5, 25.1, 22.3, 21.7.

MS (EI): 240 (*M*⁺, 100), 224 (27), 212 (38), 208 (16), 196 (20), 140 (20), 154 (5), 105 (4).

HRMS für C₁₅H₁₆N₂O ber.: 240.1263

gef.: 240.1260

Darstellung von polymergebundenem und freiem 2-Phenyl-1*H*-pyrrol[2,3-*b*]pyridin-5-carboxamid (125c, 126c)



Nach AAV 20 wurde Polymer **123c** (150 mg, 0.062 mmol) mit KO*t*-Bu (56 mg, 0.5 mmol) in NMP/Toluol (4:1, 5 mL) innerhalb von 18 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das gesamte Harz nach AAV 4 mit TFA/CH₂Cl₂ 1:1 behandelt. Das Abspaltprodukt **126c** wurde nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im ÖPV als weißer Feststoff (14.0 mg, 96 %) isoliert.

HPLC (254 nm): $t_R = 11.0$ min (99 %)

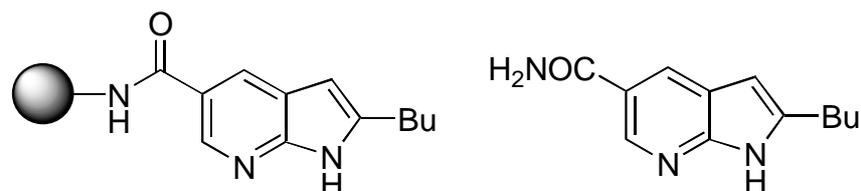
¹H-NMR (δ /ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz): 8.55 (br, s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.78 (br, s 1H), 7.72 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.15-7.05 (m, 3H), 6.78 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H).

¹³C-NMR (δ /ppm, DMSO-*d*₆, 75 MHz): 168.0, 158.2, 154.3, 151.1, 143.4, 140.0, 131.6, 129.3, 128.7, 127.9, 125.8, 98.3.

MS (ED): 237 (M^+ , 41), 221 (100), 192 (51), 137 (39).

HRMS für C₁₄H₁₁N₃O ber.: 237.0902
 gef.: 237.0900

Darstellung von polymergebundenem und freiem 2-Butyl-1*H*-pyrrol[2,3-*b*]pyridin-5-carboxamid (125d, 126d)



Nach AAV 20 wurde Polymer **123d** (150 mg, 0.063 mmol) mit KO*t*-Bu (57 mg, 0.5 mmol) in NMP/Toluol (4:1, 5 mL) innerhalb von 18 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das gesamte Harz nach AAV 4 mit TFA/CH₂Cl₂ 1:1 behandelt. Das Abspaltprodukt **126d** wurde nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im ÖPV als hellbrauner Feststoff (13.3 mg, 97 %) isoliert.

HPLC (254 nm): $t_R = 10.2$ min (93 %)

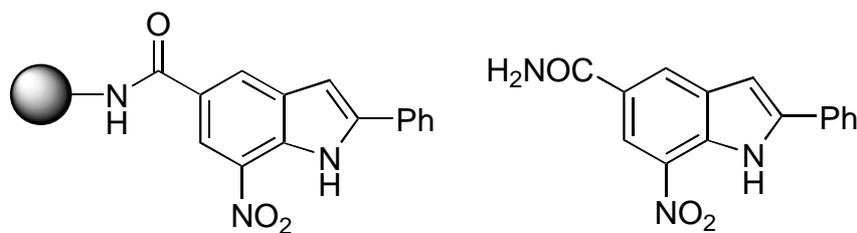
¹H-NMR (δ /ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz): 8.54 (br, s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.75 (br, s 1H), 7.71 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.79 (quin, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.51 (sext, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (δ /ppm, DMSO-*d*₆, 75 MHz): 168.2, 157.7, 150.5, 143.1, 139.7, 131.5, 127.8, 98.6, 30.3, 26.8, 22.4, 13.9.

MS (ED): 217 (M^+ , 38), 201 (100), 173 (12), 138 (33).

HRMS für C₁₂H₁₅N₃O ber.: 217.1215
 gef.: 217.1212

Darstellung von polymergebundenem und freiem 7-Nitro-2-phenyl-1*H*-indol-5-carboxamid (**125e**, **126e**)



Nach AAV 20 wurde Polymer **123e** (150 mg, 0.075 mmol) mit KO*t*-Bu (67 mg, 0.6 mmol) in NMP/Toluol (4:1, 5 mL) innerhalb von 18 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das gesamte Harz nach AAV 4 mit TFA/CH₂Cl₂ 1:1 behandelt. Das Abspaltprodukt **126e** wurde nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im ÖPV einer Festphasenextraktion (Kieselgel, CH₂Cl₂/EtOAc 50:50) unterzogen und als gelber Feststoff (10.9 mg, 52 %) isoliert.

HPLC (254 nm): $t_R = 13.9$ min (94 %)

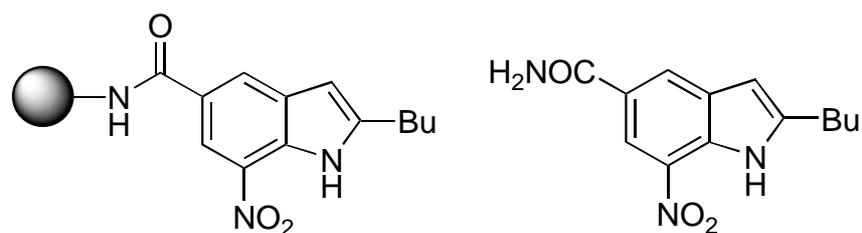
¹H-NMR (δ /ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz): 8.62 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8..10 (br, s, 1H), 7.95-7.87 (m, 2H), 7.52-7.37 (m, 3H), 7.31 (br, s, 1H), 7.08 (s, 1H).

MS (EI): 281 (65), 264 (100), 251 (11), 246 (57), 181 (31).

HRMS für C₁₅H₁₁N₃O₃ ber.: 281.0800

gef.: 281.0795

Darstellung von polymergebundenem und freiem 2-Butyl-7-nitro-1*H*-indol-5-carboxamid (**125f**, **126f**)



Nach AAV 20 wurde Polymer **123f** (150 mg, 0.075 mmol) mit KO*t*-Bu (66 mg, 0.6 mmol) in NMP/Toluol (4:1, 5 mL) innerhalb von 18 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das gesamte Harz nach AAV 4 mit TFA/CH₂Cl₂ 1:1 behandelt. Das Abspaltprodukt **126f** wurde nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im ÖPV einer Festphasenextraktion (Kieselgel, CH₂Cl₂/EtOAc 50:50) unterzogen und als gelber Feststoff (10.6 mg, 54 %) isoliert.

HPLC (254 nm): $t_R = 14.1$ min (89 %)

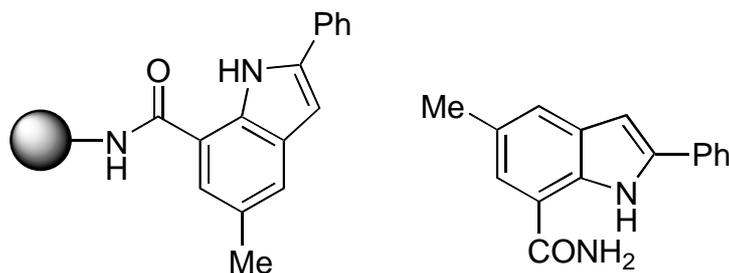
¹H-NMR (δ /ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz): 8.52 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.10 (br, s, 1H), 7.32 (br, s, 1H), 6.83 (s, 1H), 2.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.76 (quin, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.49 (sext, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.01 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

MS (EI): 261 (M⁺, 46), 244 (100), 242 (52), 231 (9), 217 (12), 199 (14), 182 (27).

HRMS für C₁₃H₁₅N₃O₃ ber.: 261.1113

gef.: 261.1108

Darstellung von polymergebundenem und freiem 5-Methyl-2-phenyl-1H-indol-7-carboxamid (125g, 126g)



Nach AAV 20 wurde Polymer **123g** (150 mg, 0.080 mmol) mit KO*t*-Bu (68 mg, 0.6 mmol) in NMP/Toluol (4:1, 5 mL) innerhalb von 18 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das gesamte Harz nach AAV 4 mit TFA/CH₂Cl₂ 1:1 behandelt. Das Abspaltprodukt **126g** wurde nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im ÖPV als hellbrauner Feststoff (17.1 mg, 86 %) isoliert.

HPLC (254 nm): $t_R = 14.9$ min (88 %)

¹H-NMR (δ /ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz): 10.15 (br, s, 1H), 7.82 (br, s, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (br, s, 1H), 6.40 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H).

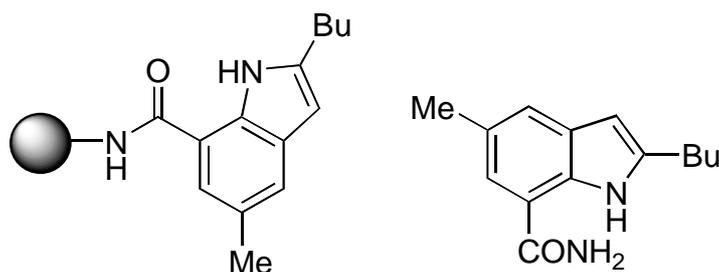
¹³C-NMR (δ /ppm, DMSO-*d*₆, 75 MHz): 170.1, 162.5, 147.9, 135.2, 131.0, 130.4, 128.2, 128.0, 125.0, 124.1, 122.6, 115.3, 108.9, 19.6.

MS (EI): 250 (M^+ , 48), 234 (100), 205 (46), 150 (31).

HRMS für C₁₆H₁₄N₂O ber.: 250.1106

gef.: 250.1106

Darstellung von polymergebundenem und freiem 2-Butyl-5-methyl-1H-indol-7-carboxamid (125h, 126h)



Nach AAV 20 wurde Polymer **123h** (150 mg, 0.078 mmol) mit KO*t*-Bu (68 mg, 0.6 mmol) in NMP/Toluol (4:1, 5 mL) innerhalb von 18 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das gesamte Harz nach AAV 4 mit TFA/CH₂Cl₂ 1:1 behandelt. Das Abspaltprodukt **126h** wurde nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im ÖPV als hellbraunes Öl (15.8 mg, 88 %) isoliert.

HPLC (254 nm): $t_R = 15.0$ min (81 %)

¹H-NMR (δ /ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz): 10.12 (br, s, 1H), 7.77 (br, s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.14 (br, s, 1H), 6.49 (s, 1H), 2.50 (t, $J = 3.6$ Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.57 (quin, $J = 3.6$ Hz, 2H), 1.45 (sext, $J = 3.6$ Hz, 2H), 0.93 (t, $J = 3.6$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (δ /ppm, DMSO-*d*₆, 75 MHz): 170.3, 146.6, 134.1, 128.8, 124.5, 122.9, 114.3, 109.9, 102.7, 29.5, 21.1, 19.4, 18.3, 13.6.

MS (ED): 230 (M^+ , 45), 214 (100), 186 (14), 151 (27).

HRMS für C₁₄H₁₈N₂O ber.: 230.1419
 gef.: 230.1420

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Geburtsdatum/-ort: 29.09.1970 in Winterberg
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch
Eltern: Elmar und Magdalene Dohle, geb. Senge

Schulbildung

08/1987 – 06/1991 Städtisches Gymnasium Winterberg
11.06.1991 Allgemeine Hochschulreife

Grundwehrdienst

07/1991 – 06/1992 Grundwehrdienst, Göttingen

Studium

10/1992 – 04/1995 **Philipps-Universität Marburg**
Grundstudium der Chemie
18.04.1995 Diplom-Vorprüfung
05/1995 – 01/1999 Hauptstudium der Chemie
06.01.1999 Diplom-Chemiker
01/1999 – 03/1999 Beginn der Doktorarbeit im Arbeitskreis von Prof. Dr. Knochel;
Thema: Funktionalisierte Heterocyclen durch eine Halogen-
Magnesium-Austauschreaktion

04/1999 **Ludwig-Maximilians-Universität München**
Fortsetzung der Doktorarbeit im Arbeitskreis von Prof. Dr.
Knochel

Tätigkeiten/Praktika

01/1999 – 03/1999 Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Philipps-Universität
Marburg
04/1999 – 10/2002 Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Ludwig-Maximilians-
Universität München
01/1999 – 10/2002 Betreuung von Studenten im Labor, Praktikum und in
Seminaren