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

Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen mit funktionalisierten Organomagnesiumreagenzien

von

Christiane Charlotte Kofink

aus

Esslingen am Neckar

München 2006

Erklärung

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

Ehrenwörtliche Versicherung

Diese Dissertation wurde selbstständig, ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, 07.11.2006

Christiane Charlotte Kofink

Dissertation eingereicht am 13.11.2006

1. Gutachter: Prof. Dr. Paul Knochel
2. Gutachter: Prof. Dr. Hendrik Zipse

Mündliche Prüfung am 12.12.2006

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von April 2004 bis Dezember 2006 unter der Anleitung von Professor Dr. Paul Knochel am Department Chemie und Biochemie der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Herrn Prof. Dr. Paul Knochel danke ich herzlich für die interessante und herausfordernde Themenstellung und die hervorragende fachliche Betreuung.

Herrn Prof. Dr. Hendrik Zipse danke ich für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens sowie Prof. Dr. Herbert Mayr, Prof. Dr. Manfred Heuschmann, Prof. Dr. Konstantin Karaghiosoff und Prof. Dr. Heinz Langhals für das Interesse an dieser Arbeit und die Teilnahme am Dissertationskolloquium.

Der DFG danke ich für die finanzielle Unterstützung.

Allen gegenwärtigen und ehemaligen Arbeitskreismitgliedern möchte ich für die gute Atmosphäre danken. Ein besonderer Dank gilt meinen Laborkollegen und Laborkolleginnen Dr. Tobias Korn, Dr. Nina Gommerman, Darunee Soorukram, Benoît Blank, Christina Despotopoulou, Christoph Rohbogner und Marc Mosrin. Außerdem bedanke ich mich bei Dr. Tobias Korn, Dr. Ralf Klötzing und Andrei Gavriouchine für die allzeitige Bereitschaft zur Diskussion über Chemie.

Dr. Tobias Korn, Dr. Nina Gommermann, Andrei Gavriouchine, Nadège Boudet, Sylvie Perrone und ganz besonders meinen Eltern danke ich herzlich für das sorgfältige Korrektur Lesen dieser Arbeit.

Mein Dank geht außerdem an meine Praktikanten Alexander Sachse, Sandro Pagano, Nadine Götz und Benjamin Mandlmeier sowie meinen Diplomanden Benoît Blank und Matthias Schade für ihre Ideen und geleistete Arbeit. Vladimir Malakhov, Yulia Tsvik und Simon Matthe danke ich für die tatkräftige Unterstützung im Labor. Für administrative Unterstützung bedanke ich mich bei Beatrix Cammelade.

Bei Nadège Boudet bedanke ich mich recht herzlich für die vielen schönen gemeinsamen Erlebnisse bei diversen Konferenzen, aber viel mehr noch außerhalb der Universität.

Ganz besonders möchte ich mich bei Sabrina Berardi und Andrea Kreitmair, für ihre Freundschaft und ein allzeit offenes Ohr bedanken.

Von ganzem Herzen möchte ich mich aber vor allem bei meinen Eltern für den emotionalen Rückhalt und die Unterstützung während der letzten drei Jahre bedanken.

Im Rahmen dieser Dissertation sind bisher die folgenden Publikationen entstanden:

Communications

1.) I. Sapountzis, W. Lin, C. C. Kofink, C. Despotopoulou, P. Knochel, "Iron-catalyzed aryl-aryl cross-couplings with magnesium-derived copper reagents" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1654-1658.

2.) A. Gavryushin, C. C. Kofink, G. Manolikakes, P. Knochel, "Efficient Cross-Coupling of Functionalized Arylzinc Halides Catalyzed by a Nickel Chloride-Diethyl Phosphite System" *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4871-4874.

3.) A. Gavryushin, C. C. Kofink, G. Manolikakes, P. Knochel, "Efficient Cross-Coupling of Functionalized Arylzinc Halides Catalyzed by a Nickel Chloride-Diethyl Phosphite System" *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7521-7533.

4.) P. Sinha, C. C. Kofink, P. Knochel, "Preparation of Alkyl-Aryl Amines via Electrophilic Amination of Functionalized Arylazo Tosylates with Alkylzinc Reagents" *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3741-3744.

5.) C. C. Kofink, P. Knochel, "Copper-Catalyzed Cross-Coupling of Arylmagnesium Reagents with Benzylic Phosphates Leading to Highly Functionalized Diarylmethanes" *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4121-4124.

6.) C. C. Kofink, B. Blank, S. Pagano, N. Götz, "Iron-Catalyzed Aryl-Aryl Cross-Coupling Tolerating Amides and Unprotected Quinolinones" *Chem. Commun.* **2006**, Manuskript in Vorbereitung.

Patente

1.) Paul Knochel, Ioannis Sapountzis, Tobias Korn, Wenwei Lin, Christiane Kofink, Iron- or Cobalt-catalyzed carbon-carbon coupling reactions of arylenes, alkenes and alkynes with copper reagents" *Ger. Offen.* **2006,** DE 102004049508.

In der Wissenschaft gleichen wir alle nur den Kindern,
die am Rande des Wissens hie und da einen Kiesel aufheben,
während sich der weite Ozean des Unbekannten vor unseren Augen erstreckt.

Sir Isaac Newton, (1643 - 1727)

Inhaltsverzeichnis

Theoretischer Teil

1 Einleitung 1

1.1 Eisen-katalysierte Kreuzkupplung 4

1.2 Nickel-katalysierte Kreuzkupplung 9

1.3 Kupfer-katalysierte Kreuzkupplung 12

2 Aufgabenstellung 14

3 Eisen-katalysierte Aryl-Aryl-Kreuzkupplung 16

3.1 Einführung 16

3.2 Entwicklung und Reaktionsoptimierung der Eisen-katalysierten Aryl-Aryl-Kreuzkupplung 17

3.3 Darstellung verschiedener Kupplungsprodukte 20

3.4 Darstellung verschiedener Chinolinderivate und deren Test in der Eisen-katalysierten Kreuzkupplung 26

3.5 Darstellung verschiedener Kupplungsprodukte mit Chinolinonen 27

3.6 Untersuchung sekundärer Amide in der Eisen-katalysierten Kreuzkupplung 29

3.7 Darstellung der Kupplungsprodukte sekundärer Amide 33

3.8 Versuche zur weiteren Reaktionsoptimierung der Eisen-katalysierten Aryl-Aryl-Kreuzkupplung 37

4 Nickel-katalysierte Aryl-Aryl-Kreuzkupplung 41

4.1 Einführung 41

4.2 Entwicklung einer Nickel-katalysierten Negishi-Kreuzkupplung mit minimalen Katalysatormengen 43

4.3 Darstellung der Kupplungsprodukte 45

5 Kupfer-katalysierte Aryl-Benzyl-Kreuzkupplung 50

5.1 Einführung 50

5.2 Entwicklung und Optimierung einer Kupfer-katalysierten Aryl-Benzyl-Kreuzkupplung 52

5.3 Darstellung von Diarylmethanen mittels Kupfer-katalysierter Aryl-Benzyl-Kreuzkupplung 57

5.4 Darstellung heterozyklischer Indolylderivate 61
5.5 Darstellung substituierter Pyrimidin-Derivate und Synthese von Trimethoprim 63

6 Nickel-katalysierte Benzyl-Aryl-Kreuzkupplung 67
6.1 Einführung 67
6.2 Entwicklung der Zinkinsertion in Benzylverbindungen 70
6.3 Nickel-katalysierte Kreuzkupplung von Benzylzinkchloriden mit Arylhalogeniden 75
6.4 Darstellung der Kupplungsprodukte 77

7 Darstellung von Alkyl-Aryl-Aminen 82
7.1 Einführung 82
7.2 Entwicklung einer Synthese zur Darstellung funktionalisierter Alkyl-Aryl-Amine 85
7.3 Darstellung funktionalisierter Alkyl-Aryl-Amine 88

8 Zusammenfassung und Ausblick 91
8.1 Entwicklung einer neuen Eisen-katalysierten Aryl-Aryl-Kreuzkupplung 91
8.2 Entwicklung einer Nickel-katalysierten Aryl-Aryl-Kreuzkupplung 94
8.3 Entwicklung einer Kupfer-katalysierten Aryl-Benzyl-Kreuzkupplung 95
8.4 Entwicklung einer effizienten Zink-Insertion in benzylische Verbindungen und deren Anwendung in der Nickel-katalysierten Benzyl-Aryl-Kreuzkupplung 97
8.5 Entwicklung einer Synthese zur Darstellung von Alkyl-Aryl-Aminen 99

Experimenteller Teil

9 Vorbemerkungen 105

10 Allgemeine Arbeitsvorschriften 110
10.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur aromatischen Monoiodierung von Anilinen mit Iod und Silbersulfat (AAV 1) 110
10.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur aromatischen Diiodierung von Anilinen mit Iod und Silbersulfat (AAV 2) 110
10.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Schützung von Anilinen mit *N*,*N*-Dimethyl-formamid-dimethylacetal (AAV 3) 110
10.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Chinolinonderivate (AAV 4) .. 110

10.5 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Schützung aromatischer Amine mit 4-Methoxybenzoylchlorid (AAV 5) 111
10.6 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Eisen-katalysierte Aryl-Aryl Kreuzkupplung (AAV 6) 111
10.7 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Eisen-katalysierte Aryl-Aryl Kreuzkupplung unter optimierten Reaktionsbedingungen (AAV 7) 112
10.8 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Nickel-katalysierte Aryl-Aryl-Kreuzkupplung (AAV 8) 112
10.9 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Diethylphosphaten (AAV 9) .. 113
10.10 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Kupfer-katalysierten Darstellung von Diarylmethanen (AAV 10) 113
10.11 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Insertion von Zink in Benzylchloride (AAV 11) 114
10.12 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Nickel-katalysierte Kreuzkupplung von Benzylzinkchloriden und Arylhalogeniden (AAV 12) 114
10.13 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Arylazotosylaten (AAV 13) ... 114
10.14 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Aryl-Alkyl-Aminen (AAV 14) 115

11 Experimente 116
11.1 Darstellung der Substrate für die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung 116
11.2 Darstellung der Kupplungsprodukte mittels Eisen-katalysierter Kreuzkupplung .. 117
11.3 Darstellung funktionalisierter Indolderivate mittels Eisen-katalysierter Kreuzkupplung 124
11.4 Darstellung funktionalisierter Chinolinonderivate als Substrate für die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung 126
11.5 Eisen-katalysierte Kreuzkupplung funktionalisierter Chinolinone mit Arylkupferreagenzien 130
11.6 Darstellung sekundärer Amide als Substrate für die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung 134
11.7 Eisen-kataylsierte Kreuzkupplungen sekundärer Amide 140
11.8 Eisen-katalysierte Kreuzkupplung unter optimierten Reaktionsbedingungen 148
11.9 Nickel-katalysierte Aryl-Aryl-Kreuzkupplung 151
11.10 Darstellung der Phosphate als Substrate für die Kupfer-katalysierte Aryl-Benyzl-Kreuzkupplung 158

11.11 Darstellung von Diarylmethanen mittels Kupfer-Katalyse 163
11.11 Darstellung funktionalisierter heterozyklischer Diarylmethane 171
11.12 Darstellung von Trimethoprim 176
11.13 Darstellung von Diarylmethanen mittels Nickel-Katalyse 179
11.14 Darstellung der Substrate für die Synthese von Alkyl-Aryl-Aminen 187
11.15 Darstellung von Alkyl-Aryl-Aminen mittels elektrophiler Aminierung 188

Curriculum Vitae 195

Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift	EI	Elektronenstoßionisation
		Et_2O	Diethylether
acac	Acetylacetonat	Et	Ethyl
aq	wässrig	EtOAc	Ethylacetat
Äquiv.	Äquivalente	FG	Funktionelle Gruppe
Ar	Aryl	g	Gramm
ber.	berechnet	GC	Gaschromatographie
Bn	Benzyl	gef.	gefunden
Bu	Butyl	ges.	gesättigt
°C	Grad Celsius	h	Stunde
Cy	Cyclohexyl	Hal	Halogen
d	Tag	HetAr	Heteroaryl
dba	Dibenzylidenaceton	Hz	Hertz
dbm	Dibenzoylmethanat	HR	Hochauflösung
DC	Dünnschicht-Chromatographie	*i*-Pr	*iso*-propyl
		IR	Infrarotspektroskopie
DMAC	*N*,*N*-Dimethylacetamid	*J*	Kopplungskonstante
DME	1,2-Dimethoxyethan	kat.	katalytisch
DMI	1,3-Dimethyl-2-imidazolinon	L	Ligand
		LM	Lösungsmittel
DMPU	1,3-Dimethyltetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon	M	Metall
		M	molar
dppb	1,4-Bis(diphenyl-phosphino)butan	*m*	*meta*
		mbar	Millibar
dppe	1,4-Bis(diphenyl-phosphino)ethan	Me	Methyl
		mg	Milligramm
dppf	1,4-Bis(diphenyl-phosphino)ferrocen	min	Minute
		mL	Milliliter
dppp	1,4-Bis(diphenyl-phosphino)propan	mmol	Millimol
		MPV	Membranpumpenvakuum
E^+	Elektrophil	MS	Massenspektrometrie
ee	Enantiomerenüberschuss	*n*	normal

NEP	*N*-Ethylpyrrolidinon	Py	Pyridin
NMP	*N*-Methylpyrrolidinon	R	organischer Rest
NMR	Kernspinspektroskopie	RT	Raumtemperatur
Nu^-	Nukleophil	*s*	*sekundär*
o	*ortho*	Smp.	Schmelzpunkt
ÖPV	Ölpumpenvakuum	T	Temperatur
OTf	Triflat	*t*	*tertiär*
OTs	Tosylat	TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
p	*para*	tfp	Tris-2-furylphosphin
Pent	Pentyl	THF	Tetrahydrofuran
Ph	Phenyl	TMEDA	*N*,*N*,*N'*,*N'*-Tetramethyl-
Piv	Pivalat		ethylendiamin
ppb	parts-per-billion	UV	ultraviolett
ppm	parts-per-million	X	Halogen

Theoretischer Teil

1 Einleitung

"There is excitement, adventure and challenge, and there can be great art in organic synthesis," so beschrieb *Woodward* die organische Chemie.[1] Die Synthese komplexer organischer Moleküle erfordert nicht nur Wissen, sondern auch Kreativität und Durchhaltevermögen. Wie allgegenwärtig die Chemie heutzutage ist, verdeutlicht allein die Tatsache, dass mehrere Millionen Verbindungen, die im Laufe des letzten Jahrhunderts synthetisiert wurden, einen Einsatz in Pharmazeutika, Pestiziden, Kosmetika aber auch Polymeren oder Farbstoffen fanden, um nur einige Gebiete zu nennen.[2] Besonders hervorzuheben sind hierbei die Entwicklungen der organischen Chemie im biologischen und medizinischen Bereich.

Das ultimative Ziel einer organischen Synthese ist die effiziente und selektive Darstellung einer Substanz aus leicht zugänglichen und günstigen Startmaterialien unter Verwendung umweltfreundlicher, energie- und kostengünstiger Verfahren.[3] Die zunehmende Komplexität organischer Zielmoleküle verlangt deshalb nach immer neuen und noch effizienteren Synthesestrategien.[4] So werden laufend neue Methoden entwickelt, die den Einsatz herkömmlicher ausgedehnter Schutzgruppentechnik überflüssig, und so die Verfahren zur Darstellung komplexer Moleküle atomökonomischer machen.[5]

Eine Möglichkeit hierfür bietet der Einsatz funktionalisierter Organometallreagenzien. Die Reaktivität organometallischer Reagenzien nimmt im Allgemeinen mit steigender Elektronegativität des Metalls ab. Je ionischer eine Kohlenstoff-Metall-Bindung ist, d. h. je größer die Elektronegativitätsdifferenz zwischen Kohlenstoff und Metall ist, desto reaktiver ist diese; mit zunehmend kovalentem Charakter der Bindung nimmt die Reaktivität der Organometallspezies ab (Abbildung 1).

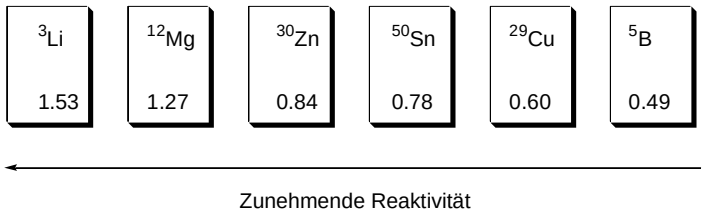


Abbildung 1: Elektronegativitätsdifferenz einiger Metalle zu Kohlenstoff.

[1] R. B. Woodward, *Perspectives in Organic Chemistry*, Ed. A. R. Todd, Interscience, New York, **1956**.
[2] K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, **1996**.
[3] R. Noyori, *Chem. Commun.* **2005**, 1807.
[4] (a) K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44; (b) A. Boudier, L. O. Bromm, M. Lotz, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4414.
[5] B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 285.

So ist eine lithiumorganische Verbindung zwar sehr reaktiv, lässt jedoch oft bezüglich ihrer Toleranz und Selektivität gegenüber funktionellen Gruppen zu wünschen übrig. Organomagnesiumreagenzien besitzen bereits eine weniger polare Kohlenstoff-Metall-Bindung als die entsprechenden Lithiumorganyle, zeigen aber immer noch eine hohe Reaktivität gegenüber diversen Elektrophilen. Sie tolerieren bereits eine Vielzahl funktioneller Gruppen. Weniger reaktive Metallorganyle wie Zink-, Kupfer-, Zinn- oder Borverbindungen benötigen oftmals weitere Übergangsmetalle als Katalysatoren, wie beispielsweise Palladium oder Nickel, um eine effiziente Reaktion mit Elektrophilen einzugehen.

Besonders die Entwicklung Metall-katalysierter Kreuzkupplungen in den letzten 30 Jahren revolutionierte den Aufbau neuer C-C-Bindungen. Diese Methoden vereinfachten die Synthese von Naturstoffen, supramolekularen Synthesebausteinen, Polymeren und Leitstrukturen in der medizinischen Chemie in bedeutender Weise.[2] So lassen sich komplexe Zielmoleküle mittels Kreuzkupplungen relativ einfach aus kleineren Moleküleinheiten aufbauen. Im Bereich der kombinatorischen Chemie eröffnet diese Synthesemethode den Zugang zu einer großen Diversität an chemischen Strukturen, beispielsweise für die Auffindung und Optimierung von Leitstrukturen in der Wirkstoffsynthese. Auch in der Prozessentwicklung zur industriellen Fertigung von Medikamenten stellen Kreuzkupplungen oftmals eine ökologische und ökonomische Alternative zu herkömmlichen Synthesemethoden dar.[6]

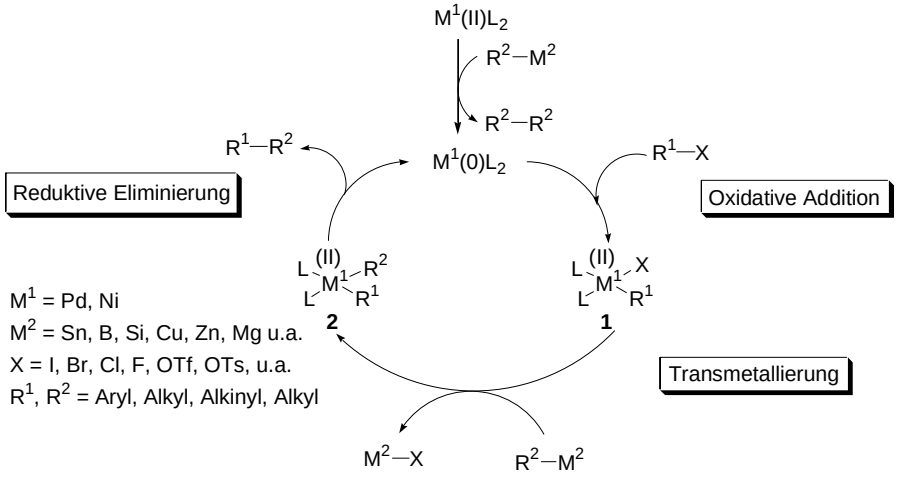
So wird beispielsweise bei der Firma Merck Cozaar® ein Medikament gegen Bluthochdruck über eine Palladium-katalysierte Suzuki-Kreuzkupplung unter Verwendung einer Organoborverbindung und einem Arylhalogenid dargestellt.[6] Die Suzuki-Kreuzkupplung von Organoborverbindungen sowie die Stille-Kreuzkupplung von Organostannanen zählen zu den am generellsten einsetzbaren Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen. Diese beiden Reaktionen sind nahe mit anderen Kreuzkupplungsreaktionen verwandt, die auf der Transmetallierung einer Reihe von organometallischen Nukleophilen auf Übergangsmetallkatalysatoren basieren. Dazu gehören beispielsweise die Palladium-katalysierte Hiyama-Kupplung von siliziumorganischen Verbindungen, oder auch die Sonogashira-Reaktion, in der Kupfer-Acetylide als Kupplungspartner eingesetzt werden. Neben Palladium besitzt auch Nickel die Fähigkeit Kreuzkupplungen zu katalysieren. So können Zinkorganyle in einer Negishi-Kreuzkupplung oder Magnesiumorganyle in einer

---

[6] N. Yasuda, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *253*, 279.

Kumada-Corriu-Kreuzkupplung mit Alkyl-, Alkenyl- oder Arylhalogeniden umgesetzt werden. Außerdem gibt es noch eine Vielzahl weiterer Übergangsmetall-katalysierter Kreuzkupplungen, auf die hier nicht näher eingegangen wird.[7]

Trotz Einsatz verschiedenster Metallorganyle in Palladium- oder Nickel-katalysierten Kreuzkupplungen basieren diese C-C-Verknüpfungen auf einem gemeinsamen Mechanismus (Schema 1).



Schema 1: Katalysezyklus der Palladium- oder Nickel-katalysierten Kreuzkupplung.

Zunächst wird der Katalysator-Vorläufer $M^1(II)L_2$ *in situ* zur katalytisch aktiven Spezies $M^1(0)L_2$ durch einen Überschuss des metallorganischen Reagenzes R^2-M^2 reduziert. Anschließend erfolgt eine oxidative Addition des Elektrophils R^1-X an $M^1(0)L_2$ und es bildet sich Komplex **1**. Das eingesetzte Metallorganyl überträgt durch Transmetallierung R^2 auf M^1 wobei Komplex **2** entsteht. Abschließend wird durch reduktive Eliminierung das Kreuzkupplungsprodukt R^1-R^2 gebildet und der Katalysator $M^1(0)L_2$ regeneriert.[8]

Neben der Wahl des geeigneten Übergangsmetalls spielen auch die sterischen und elektronischen Eigenschaften des eingesetzten Liganden eine entscheidende Rolle in der Katalyse. Gern verwendete Liganden sind beispielsweise Mono- oder Diphosphine, oder auch Carben-Liganden. Während elektronenreiche Phosphine die oxidative Addition erleichtern, unterstützen elektronenarme Liganden die Transmetallierung sowie die reduktive Eliminierung. Die Wahl des richtigen Liganden hängt also vom

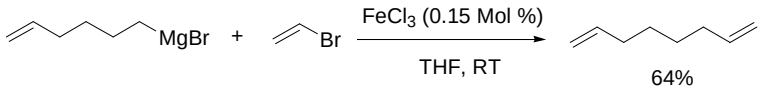
[7] A. de Meijere, F. Diederich, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd Ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.

[8] (a) P. Knochel, *Handbook of Functionalized Organometallics*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; (b) E. Negishi, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **2002**; (c) M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; (d) J. Tsuji, *Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, Wiley, Chichester, **1995**.

geschwindigkeitsbestimmenden Schritt im Katalysezyklus ab. Läuft die oxidative Addition, wie bei der Verwendung von Aryliodiden schnell ab, so sind elektronenarme Liganden besser geeignet, da sie die reduktive Eliminierung als geschwindigkeitsbestimmenden Schritt beschleunigen und somit einen positiven Einfluss auf den Katalysezyklus ausüben. Will man dagegen Arylchloride einer Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplung unterwerfen, so sind elektronenreiche Liganden zu bevorzugen, da hier die oxidative Addition der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist.[8]

1.1 Eisen-katalysierte Kreuzkupplung

Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungen sind inzwischen aus der organischen Synthese nicht mehr weg zu denken. Bisher wurden als Katalysatoren meist die späten Übergangsmetalle, wie Palladium oder Nickel eingesetzt. Diese besitzen eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen und katalysieren die Knüpfung neuer C-C-Bindungen sehr selektiv und effizient. Allerdings besitzen diese Metalle eine hohe Toxizität, sind teuer und benötigen oftmals den Einsatz zusätzlicher z. T. teurer Liganden. Eisensalze sind im Gegensatz dazu kostengünstig und toxikologisch unbedenklich, was sie vor allem für den industriellen Einsatz prädestiniert. Aufgrund der guten Reaktivität und geringen Toxizität von Organomagnesiumverbindungen wäre eine Kreuzkupplung unter Verwendung von Organomagnesiumreagenzien und einem Eisen-Katalysator eine exzellente und umweltfreundliche Methode um C-C-Verknüpfungen zu realisieren.[9]
Bereits vor über 30 Jahren berichtete *Kochi* erstmals über die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung von Alkylmagnesiumbromiden mit Alkenylbromiden (Schema 2).[10]

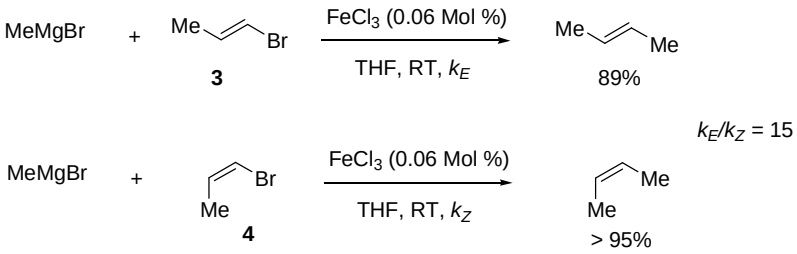


Schema 2: Erste Eisen-katalysierte Kreuzkupplung nach *Kochi*.

Neben der gewünschten Kreuzkupplung erhielt *Kochi* die entsprechende Homokupplung der Arylmagnesiumverbindung, was den Einsatz von 3.0 Äquivalenten Organomagnesiumreagenz erforderte. Des Weiteren konnte *Kochi* zeigen, dass derartige Csp^2-Csp^3-Kreuzkupplungen

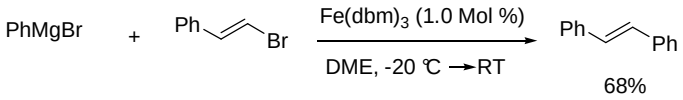
[9] (a) C. Bolm, J. Legros, J. Le Paih, L. Zani, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217; (b) H. Shinokubo, K. Oshima, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2081.
[10] (a) M. Tamura, J. Kochi, *Synthesis* **1971**, 303; (b) M. Tamura, J. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1487.

stereospezifisch ablaufen, wobei *E*-Isomer **3** 15 mal schneller reagierte als das entsprechende *Z*-Isomer **4** (Schema 3).[11]



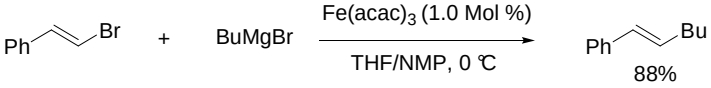
Schema 3: Stereospezifische Eisen-katalysierte Kreuzkupplung.

Unter Verwendung dieser Kreuzkupplung konnten zwar Alkyl- und Alkenylmagnesiumverbindungen erfolgreich umgesetzt werden, der Einsatz von Arylmagnesiumverbindungen lieferte jedoch nur mäßige Ausbeuten. Dieses Problem wurde von *Molander* durch eine Verringerung der Reaktionstemperatur und die Verwendung von DME als Lösungsmittel gelöst. Des Weiteren konnte er mit äquimolaren Mengen der Aryl-magnesium-Spezies arbeiten (Schema 4).[12]



Schema 4: Eisen-katalysierte Csp^2-Csp^2-Kreuzkupplung nach *Molander*.

Cahiez konnte belegen, dass die Eisen-katalysierte Csp^2-Csp^3-Kreuzkupplung unter Verwendung polarer Cosolventien, wie beispielsweise *N*-Methylpyrrolidinon (NMP) sehr effiziente Resultate lieferte. Damit ließen sich Alkenylhalogenide jeglicher Art in hohen Ausbeuten in Gegenwart von $Fe(acac)_3$ (1.0 Mol %) mit primären, sekundären und tertiären Alkylmagnesiumreagenzien umsetzen (Schema 5).[13]



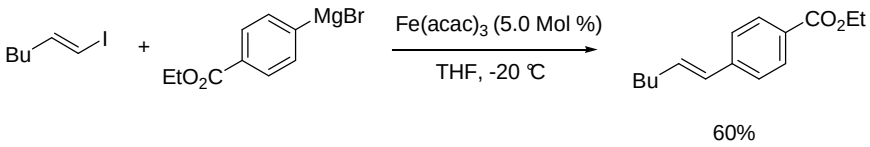
Schema 5: Csp^2-Csp^3-Kreuzkupplung unter Verwendung von NMP.

---

[11] (a) J. K. Kochi, *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 351; (b) M. Tamura, J. K. Kochi, *J. Organometal. Chem.* **1971**, *31*, 289; (c) R. Scott Smith, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 502; (d) K. L. Rollick, W. A. Nuent, J. K. Kochi, *J. Organometal. Chem.* **1982**, 225, 279.
[12] G. A. Molander, B. J. Rahn, D. C. Shubert, S. E. Bonde, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5449.
[13] G. Cahiez, H. Avedissian, *Synthesis* **1998**, 1199.

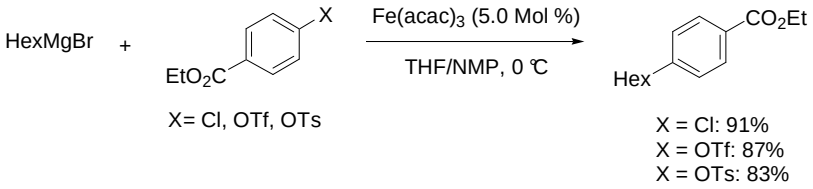
Analog zu den Ergebnissen von *Kochi* verlaufen diese Kreuzkupplungen hoch diastereospezifisch.

Knochel entwickelte eine Methode zur Verknüpfung zweier Csp^2-Zentren unter ähnlichen Reaktionsbedingungen.[14] Er konnte durch einen vorangegangenen Iod-Magnesium-Austausch[15] das dargestellte Organomagnesiumreagenz sogar ohne den Zusatz von NMP mit Alkenylhalogeniden unter Eisen-Katalyse umsetzen (Schema 6).



Schema 6: Csp^2-Csp^2-Kreuzkupplung von Arylmagnesiumverbindungen und Alkenylhalogeniden.

Das Spektrum der Eisen-katalysierten Kreuzkupplungen wurde durch *Fürstner* um die Verknüpfung von Arenen mit Alkylgruppen erweitert. So war er in der Lage eine Eisen-katalysierte Kreuzkupplung von Alkyl- und Alkenylmagnesiumverbindungen unter milden Reaktionsbedingungen mit funktionalisierten Arylchloriden, -triflaten und -tosylaten zu realisieren (Schema 7).[16]



Schema 7: Csp^2-Csp^3-Kreuzkupplung von Arenen mit Alkylmagnesiumverbindungen.

Die Chemoselektivität dieser Methode konnte zur Darstellung des 2,6-difunktionalisierten Pyridinderivats **5** in einem Ein-Topf-Verfahren ausgenutzt werden. Dazu wurde

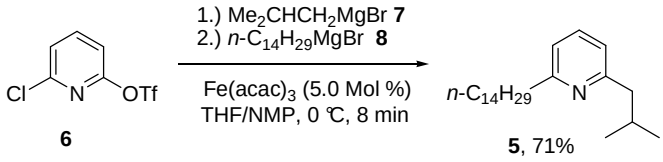
---

[14] W. Dohle, F. Kopp, G. Cahiez, P. Knochel, *Synlett* **2001**, 1901.

[15] Für die Darstellung funktionalisierter Organomagnesiumreagenzien, siehe: (a) P. Knochel, W. Dohle, N. Gommerman, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302; (b) P. Knochel, A. Krasovskiy, I. Sapountzis in *Handbook of Organometallics* (Hrsg. P. Knochel), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 109.

[16] (a) A. Fürstner, A. Leitner, M. Méndez, H. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13856; (b) A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 609; (c) B. Scheiper, M. Bonnekessel, H. Krause, A. Fürstner, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3943.

Pyridinderivat **6** sequentiell mit den beiden Organomagnesiumreagenzien **7** und **8** in guter Gesamtausbeute gekuppelt (Schema 8).[17]



Schema 8: Chemoselektive Kreuzkupplung nach *Fürstner*.

Zahlreiche Totalsynthesen und Synthesen biologisch aktiver Substanzen konnten bislang unter Verwendung der von Fürstner entwickelten Methode realisiert werden (Abbildung 2).[18]

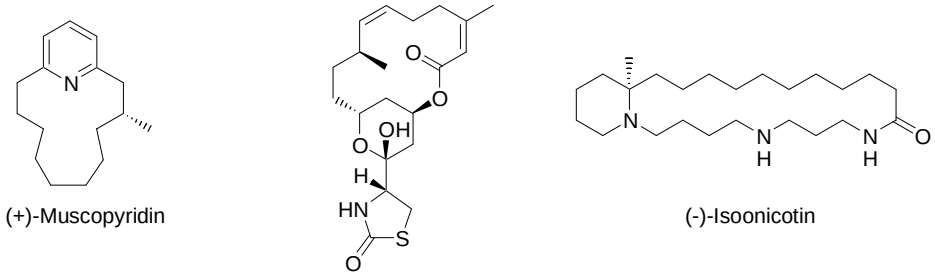


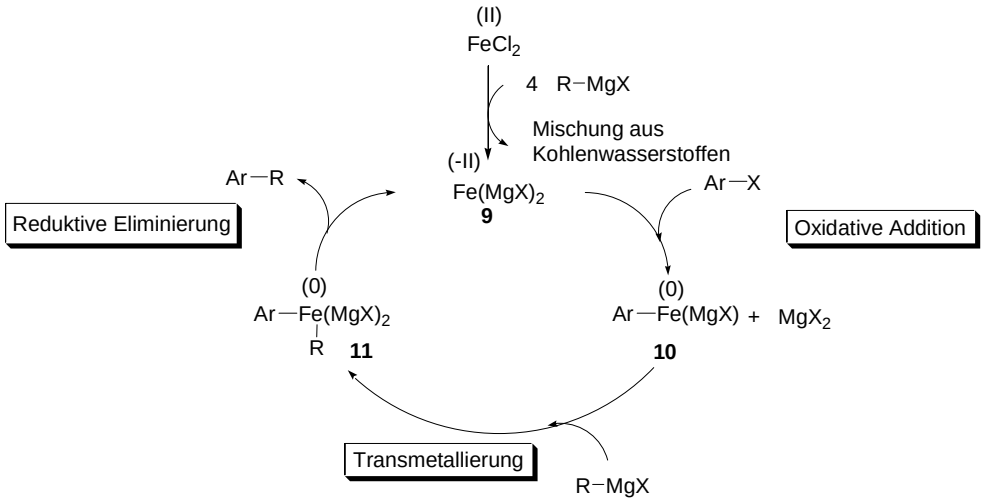
Abbildung 2: Beispiele von *Fürstner* synthetisierter Naturstoffe und biologisch aktiver Substanzen mittels Eisen-Katalyse.

Des Weiteren ermöglichte die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung die Reaktion von Arylmagnesiumverbindungen mit primären und sekundären Alkylhalogeniden. *Fürstner* verwendete dazu einen nieder-valenten Eisen-Komplex $[Li(TMEDA)]_2[Fe(C_2H_4)_4]$.[16] Von *Nakamura* und *Bedford* wurden ebenfalls solche Kreuzkupplungen berichtet, allerdings setzten sie auf Gemische aus $FeCl_3$ und TMEDA, beziehungsweise von *Bedford* speziell entwickelte Eisen-Komplexe mit Salen-ähnlichen Liganden.[19] *Hayashi* beschreibt eine Methode, die auf der Verwendung von siedendem Diethylether als Lösungsmittel basierte und lediglich unter Verwendung von $Fe(acac)_3$ durchgeführt wurde.[20]

---

[17] (a) A. Fürstner, R. Martin, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 624; (b) M. Oestreich, *Nachr. Chem.* **2004**, *52*, 446.
[18] (a) A. Fürstner, D. De Souza, L. Parra-Rapado, J. T. Jensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *43*, 5358; (b) A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *43*, 308; (c) G. Seidel, D. Laurich, A. Fürstner, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3950; (d) B. Scheiper, F. Glorius, A. Leitner, A. Fürstner, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 11960; (e) O. Lepage, E. Kattnig, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15970.
[19] (a) M. Nakamura, K. Matsuo, S. Ito, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2686; (b) R. B. Bedford, D. W. Bruce, R. M. Frost, J. W. Goodby, M. Hird, *Chem. Commun.* **2004**, 2822; (c) R. B. Bedford, D. W. Bruce, R. M. Frost, M. Hird, *Chem. Commun.* **2005**, 4161; (d) R. B. Bedford, M. Betham, D. W. Bruce, A. A. Danopoulos, R. M. Frost, M. Hird, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1104.
[20] T. Nagano, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1297.

Der Mechanismus der Eisen-katalysierten Kreuzkupplung ist bislang nicht eindeutig geklärt. Von *Kochi* wurde ein spekulativer Katalysezyklus vorgeschlagen in dem Eisen die Oxidationsstufen +III und +I durchläuft.[21] *Bogdanovic* gelang die Herstellung eines anorganischen Magnesiumreagenzes $Fe(MgX)_2$, aus $FeCl_2$ und einer Magnesiumverbindung. In diesem Reagenz ist das Eisenzentrum zweifach negativ geladen.[22] Auf dieser Grundlage postulierte *Fürstner* einen neuen Katalysezyklus für Eisen-katalysierte Kreuzkupplungen, in dem Eisen die Oxidationsstufen 0 und –II durchläuft. Der endgültige Mechanismus ist immer noch nicht geklärt. Fakt ist jedoch, dass das Eisen zunächst vom eingesetzten Grignard-Reagenz zur katalytisch aktiven Spezies **9** reduziert wird.[23] Der von *Fürstner* postulierte Mechanismus ist in Schema 9 dargestellt.[16,17]



Schema 9: Mechanismus der Eisen-katalysierten Kreuzkupplung nach *Fürstner*.

Der eigentliche Katalysator $Fe(MgX)_2$ **9** insertiert unter oxidativer Addition in die Arylhalogenidbindung und bildet den Fe(0)-Komplex **10**, auf welchen anschließend durch Transmetallierung des Organomagnesiumreagenzes ein Alkyl- oder Arylrest übertragen und Fe(0)-Komplex **11** gebildet wird. Die reduktive Eliminierung regeneriert das Fe(-II)-Reagenz **9** unter Freisetzung des Kreuzkupplungsprodukts.

Neben der Vielzahl an Alkyl-Alkyl-, Aryl-Alkyl-, sowie Alkyl-Alkenyl-Kreuzkupplungen war dennoch bislang keine Eisen-katalysierte carbozyklische Aryl-Aryl-Kreuzkupplung

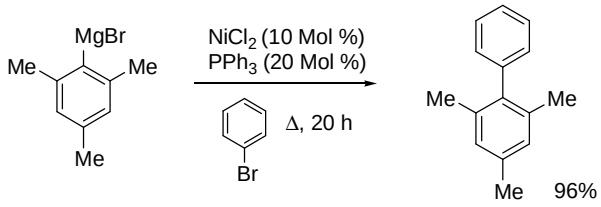
---

[21] (a) S. M. Neumann, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 599; (b) R. S. Smith, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 502.
[22] B. Bogdanovic, M. Schwickardi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4610.
[23] G. Cahiez, C. Chaboche, F. Mahuteau-Betzer, M. Ahr, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1943.

bekannt. *Fürstner* berichtete lediglich über die Kreuzkupplung von Arylmagnesiumverbindungen mit stark aktivierten *ortho*-substituierten Heterozyklen.[16]

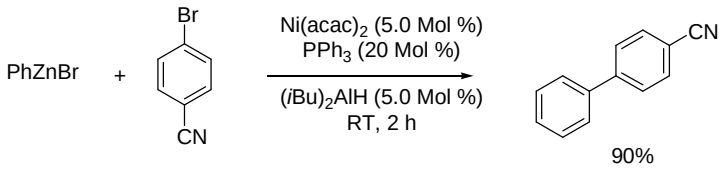
1.2 Nickel-katalysierte Kreuzkupplung

Eisen ist zwar das Mittel der Wahl um eine möglichst kostengünstige und umweltfreundliche Katalyse durchzuführen, doch ist der Einsatz von Eisensalzen noch nicht umfassend genug untersucht. Besonders für die Synthese funktionalisierter Biphenyle werden hauptsächlich Palladium- oder Nickelsalze verwendet. Heutzutage besteht mehr denn je die Notwendigkeit, diese Reaktionen bezüglich ihrer Kosten und Toxizität der Reagenzien zu optimieren, sei es durch den Einsatz möglichst einfacher und günstiger Substrate oder aber auch durch die Verwendung sehr geringer Mengen von Katalysatoren.
Die erste Nickel-katalysierte Reaktion von Organomagnesiumreagenzien mit Alkyl-, Alkenyl- oder Arylhalogeniden wurde von *Kumada* und *Corriu* berichtet (Schema 10).[24]



Schema 10: Nickel-katalysierte Kreuzkupplung nach *Kumada* und *Corriu*.

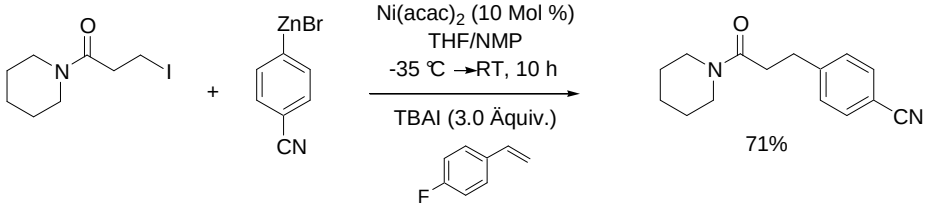
Nur wenige Jahre später berichtete *Negishi* erstmals über eine Nickel- bzw. Palladium-katalysierte Kreuzkupplung unter Verwendung von Organozinkreagenzien mit Alkyl-, Alkenyl- oder Arylhalogeniden (Schema 11).[25]



Schema 11: Nickel-katalysierte Negishi-Kreuzkupplung.

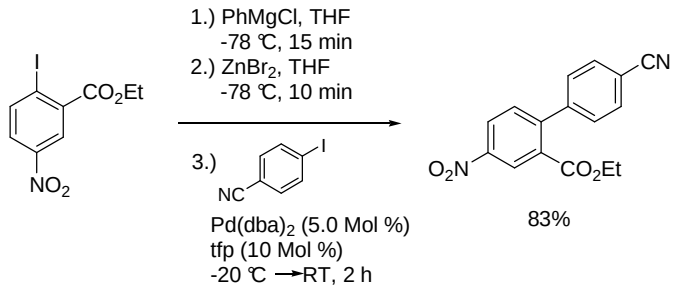
[24] (a) K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374; (b) K. Tamao, A. Minato, N. Miyake, T. Matsuda, Y. Kiso, M. Kumada, *Chem. Lett.* **1975**, 133.
[25] (a) E.-I. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821; (b) E.-I. Negishi, H. Matsushita, N. Okukado, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2715.

Seit damals ist Nickel ein häufig in der Katalyse eingesetztes Übergangsmetall, das sowohl für die Darstellung funktionalisierter Biphenyle, als auch zur Knüpfung neuer Csp^3-Csp^2- und Csp^3-Csp^3-Bindungen verwendet wird. Interessanterweise wird zur Darstellung funktionalisierter Biphenyle meist Palladium als Katalysator eingesetzt und nur selten Nickel. Für die Kreuzkupplung verschiedener Alkyl- und Alkenylverbindungen liefert hingegen Nickel die besseren Resultate. So fand *Knochel* ein sehr effizientes Katalysatorsystem bestehend aus $Ni(acac)_2$, Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) und 4-Fluorstyrol zur Verknüpfung zweier Csp^3-Zentren, sowie einer Csp^3- mit einer Csp^2-Einheit (Schema 12).[26]



Schema 12: Nickel-katalysierte Negishi-Kreuzkupplung zur Verknüpfung eines Csp^2- und eines Csp^3-Zentrums.

Unter denselben Reaktionsbedingungen können auch Benzylzinkverbindungen mit Alkyl- und Alkenylhalogeniden umgesetzt werden.
Des Weiteren wurde von *Knochel* kürzlich eine Palladium-katalysierte Negishi-Kreuzkupplung zur Darstellung funktionalisierter Biphenyle berichtet, die sogar Nitrogruppen toleriert (Schema 13).[27]

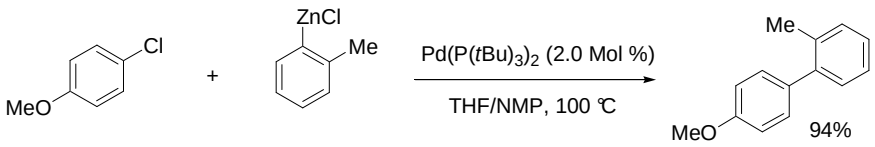


Schema 13: Palladium-katalysierte Aryl-Aryl-Kreuzkupplung.

Ein Nachteil der Palladium- oder Nickel-katalysierten Negishi-Kreuzkupplung ist die oft relativ lange Reaktionszeit, welche aber beispielsweise durch die Wahl geeigneter Liganden[28]

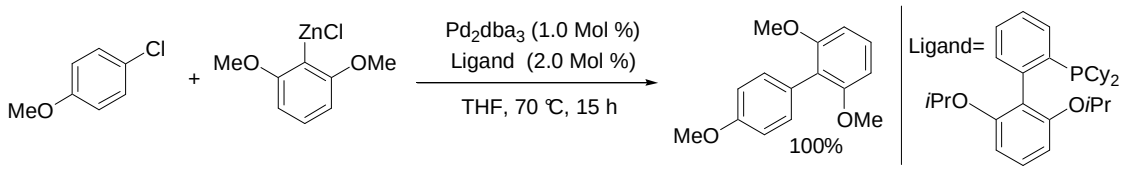
[26] (a) R. Giovannini, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11186; (b) M. Piber, A. E. Jensen, M. Rottländer, P. Knochel, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1323.
[27] I. Sapountzis, H. Dube, P. Knochel, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 709.

oder der Bestrahlung durch Mikrowellen verkürzt werden kann.[29] In den letzten Jahren wurde die Reaktion vor allem dahingehend optimiert, dass neben Aryliodiden und –bromiden auch die wesentlich günstigeren Arylchloride eingesetzt werden können. So entwickelte *Fu* die erste generelle Methode zur Kreuzkupplung von Arylzinkverbindungen mit Arylchloriden unter Verwendung von $Pd(P(tBu)_3)_2$ (Schema 14).[30]



Schema 14: Palladium-katalysierte Negishi-Kreuzkupplung mit Arylchloriden nach *Fu*.

Auch *Buchwald* entwickelte eine Methode zur Kreuzkupplung von Organozinkverbindungen mit Arylchloriden, allerdings benötigte er einen speziell für Negishi-Kreuzkupplungen optimierten Biphenylliganden (Schema 15).[31]

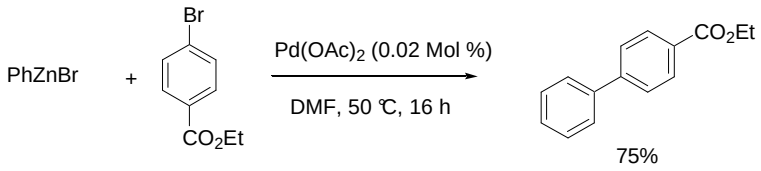


Schema 15: Palladium-katalysierte Negishi-Kreuzkupplung mit Arylchloriden nach *Buchwald*.

Neben dem Einsatz der sehr viel kostengünstigeren Arylchloride wäre es des Weiteren wünschenswert, die eingesetzte Katalysatormenge so gering wie möglich zu halten, sowie das sehr teure Palladium durch kostengünstigeres Nickel zu ersetzen. So berichtete *de Vries* erstmals über Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen aller Art unter Verwendung minimaler Mengen an Katalysator (0.01-0.1 Mol %) (Schema 16).[32]

---

[28] (a) A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176; (b) S. P. Stanforth, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263.
[29] P. Walla, C. O. Kappe, *Chem. Commun.* **2004**, 564.
[30] C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2719.
[31] J. E. Milne, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13028.
[32] A. Alimardanov, L. Schmieder-van de Vondervoort, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1812.

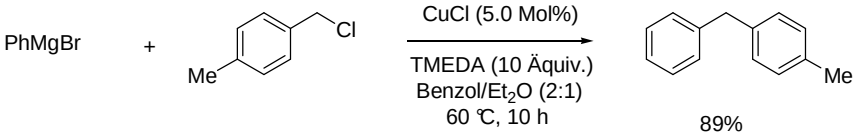


Schema 16: Palladium-katalysierte Negishi-Kreuzkupplung nach *de Vries.*

1.3 Kupfer-katalysierte Kreuzkupplung

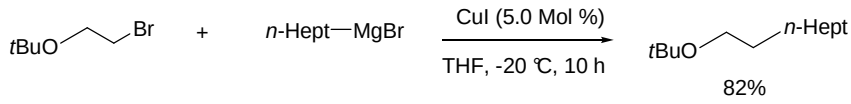
Ein weiteres Übergangsmetall, das gern für die Katalyse organometallischer Verbindungen mit Alkyl-, Alkenyl- oder Arylhalogeniden eingesetzt wird, ist Kupfer. Bereits vor über 30 Jahren berichtete *Kochi* die Kupfer-katalysierte Kreuzkupplung von Alkylmagnesiumreagenzien mit Alkylhalogeniden.[33]

Zur gleichen Zeit berichtete *Hashimoto* über die Kupfer-katalysierte Umsetzung von Arylmagnesiumverbindungen mit Alkyl- und Benzylhalogeniden. Als entscheidend stellte sich bei dieser Methode die Zugabe von *N,N,N',N'*-Tetramethylethylendiamin (TMEDA) heraus (Schema 17).[34]



Schema 17: Kupfer-katalysierte Kreuzkupplung von Arylmagnesiumverbindungen mit organischen Halogenen unter Zusatz von TMEDA.

Kurze Zeit später berichteten auch *Schlosser*[35] und *Normant*[36] über die Verwendung von Kupfer als Katalysator bei der Umsetzung von Grignard-Reagenzien mit Alkylbromiden (Schema 18).



Schema 18: Kupfer-katalysierte Kreuzkupplung nach *Normant.*

[33] M. Tamura, J. K. Kochi, *J. Organometal. Chem.* **1972**, *42*, 205.
[34] K. Onuma, H. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1972**, *45*, 2582.
[35] G. Fouquet, M. Schlosser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 82.
[36] J. F. Normant, J. Villieras, F. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *37*, 3263.

Kupfer-katalysierte Kreuzkupplungen werden bis heute erforscht und weiterentwickelt. Neben Aryl-Aryl-, Vinyl-Vinyl- und Aryl-Vinyl-Kreuzkupplungen, werden sie bis heute für die Kupplung von allylischen Substraten mit Organometallreagenzien eingesetzt.[37] Besonders die Kupfer-katalysierte Reaktion oftmals schwierig darzustellender Alkyl- und Benzylhalogenide mit organometallischen Verbindungen ist immer noch von großem Interesse. Außerdem ist der Ersatz der Benzyl- bzw. Alkylhalogenide durch Verbindungen mit anderen Abgangsgruppen von großem Interesse. Hierzu könnten beispielsweise Phosphate, Acetate oder Sulfonate eingesetzt werden.

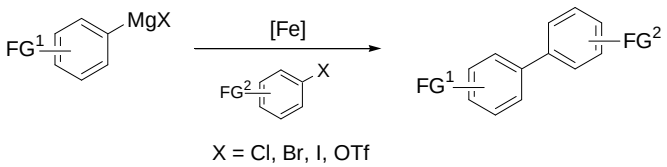
[37] J.-E. Bäckvall, E. S. Persson, A. Bombrun, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4126.

2 Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung von neuartigen und effizienten Eisen-, Nickel- und Kupfer-katalysierten Kreuzkupplungen sowie die Entwicklung einer Methode zur Darstellung von Alkyl-Aryl-Aminen. Die Aufgabenstellung kann in fünf Themen gegliedert werden.

2.1 Eisen-katalysierte Aryl-Aryl-Kreuzkupplung

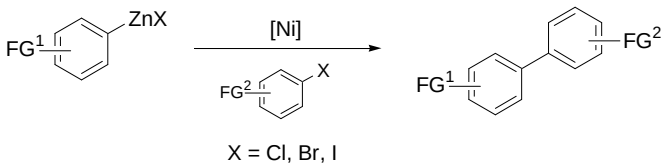
Zunächst soll eine neuartige Eisen-katalysierte Kreuzkupplung zur Darstellung aromatischer Biphenyle unter Verwendung funktionalisierter Organomagnesiumreagenzien und Arylhalogenide entwickelt werden. Des Weiteren soll die Anwendungsbreite dieser Methode untersucht werden (Schema 19).



Schema 19: Entwicklung einer neuartigen Eisen-katalysierten Aryl-Aryl Kreuzkupplung.

2.2 Nickel-katalysierte Aryl-Aryl-Kreuzkupplung

Im zweiten Teil dieser Arbeit soll eine Kreuzkupplung von Arylzinkverbindungen mit Arylbromiden und –chloriden unter Verwendung minimaler Mengen an Nickel entwickelt werden (Schema 20).

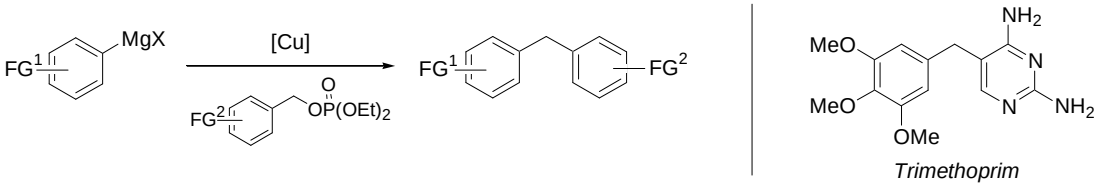


Schema 20: Entwicklung einer neuartigen Nickel-katalysierten Aryl-Aryl-Kreuzkupplung.

2.3 Kupfer-katalysierte Aryl-Benzyl-Kreuzkupplung

Ein weiteres Thema dieser Arbeit soll die Entwicklung einer neuartigen und effizienten Kupfer-katalysierten Methode zur Darstellung funktionalisierter Diarylmethane durch Benzylphosphate und Organomagnesiumverbindungen sein. Im Vordergrund soll hierbei die

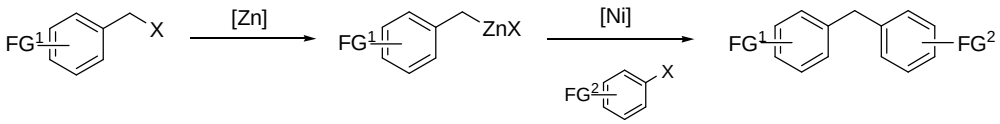
Verwendung möglichst einfach zugänglicher Ausgangsmaterialien sowie die Verwendung heterozyklischer Verbindungen stehen. Des Weiteren soll *Trimethoprim*, ein synthetisches Antibiotikum, mittels dieser Methode synthetisiert werden (Schema 21).



Schema 21: Entwicklung einer effizienten Kupfer-katalysierten Darstellung von Diarylmethanen.

2.4 Nickel-katalysierte Benzyl-Aryl-Kreuzkupplung

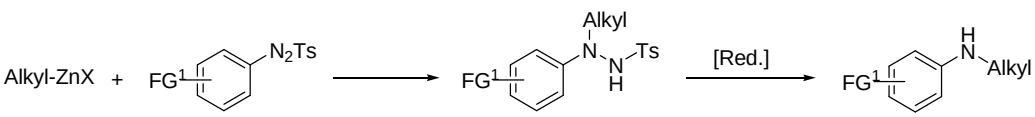
Im vierten Thema dieser Arbeit soll die Entwicklung einer Zink-Insertion in benzylische Verbindungen erarbeitet werden. Anschließend sollen diese Benzylzinkverbindungen einer Nickel-katalysierten Kreuzkupplung mit Arylhalogeniden unterworfen werden (Schema 22).



Schema 22: Entwicklung einer neuartigen Zink-Insertion, gefolgt von einer Nickel-katalysierten Darstellung von Diarylmethanen.

2.5 Darstellung funktionalisierter sekundärer Alkyl-Aryl-Amine

Abschließend soll eine Methode zur Darstellung von Alkyl-Aryl-Aminen entwickelt werden, die aufbauend auf der Arbeit von *Knochel*, von Arylazotosylaten ausgehen soll.[38] Die Verwendung von Alkylzinkverbindungen soll hierbei eine Möglichkeit zur Synthese chiraler Alkyl-Aryl-Amine liefern (Schema 23).



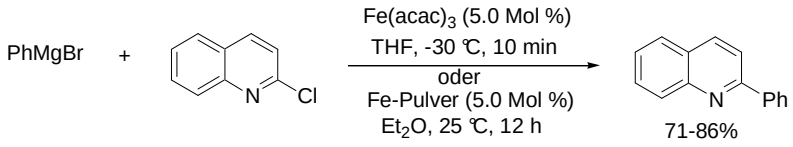
Schema 23: Entwicklung einer neuartigen Methode zur Darstellung von Alkyl-Aryl-Aminen.

[38] I. Sapountzis, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 897.

3 Eisen-katalysierte Aryl-Aryl-Kreuzkupplung

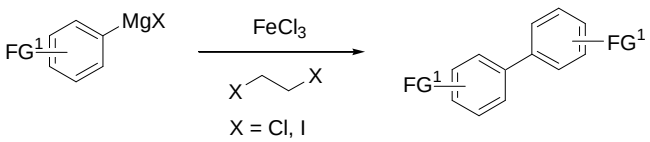
3.1 Einführung

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, wurden als Folge bahnbrechender Arbeiten von *Kochi* Eisen-Katalysatoren in letzter Zeit immer häufiger untersucht.[10,11] Trotz einer Reihe sehr effizienter Kreuzkupplungen zwischen Alkylmagnesiumreagenzien und Arylhalogeniden oder Arylsulfonaten blieb die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung zweier Arylreste problematisch.[39,16,17] Grund hierfür war die stets auftretende Homokupplung des Arylmagnesiumreagenzes als Nebenreaktion, welche weder durch die Wahl des Lösungsmittels noch durch den Einsatz von Liganden unterdrückt werden konnte. Sowohl *Knochel* [40]als auch *Fürstner*[16] gelang bisher lediglich die Kreuzkupplung zwischen Aryl- und Heteroarylmagnesiumverbindungen mit reaktiven *ortho*-chlorsubstituierten Heterozyklen (Schema 24).



Schema 24: Eisen-katalysierte Kreuzkupplung von Arylmagnesiumverbindungen mit reaktiven *ortho*-chlorsubstituierten Heterozyklen.

Eben diese auftretende Homokupplung machten sich *Cahiez* und *Hayashi* zunutze. So beschrieben sie zeitgleich sehr ähnliche Methoden zur Darstellung symmetrischer Biphenyle, die auf eben jener Homokupplung der entsprechenden Arylmagnesiumverbindung beruhen (Schema 25). [23,41]



Schema 25: Homokupplung funktionalisierter Arylmagnesiumverbindungen.

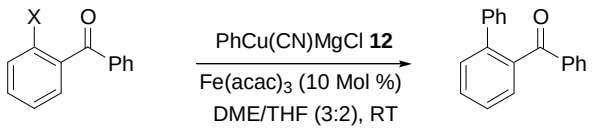
---

[39] (a) G. Molander, B. Rahn, D. C. Shubert, S. E. Bonde, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5449; (b) G. Cahiez, S. Marquais, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 669; (c) G. Cahiez, S. Marquais, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1773; (d) K. Shinokubo, K. Oshima, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2081; (e) M. A. Fakhfakh, X. Franck, R. Hocquemiller, B. Figadère, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 131.
[40] T. J. Korn, G. Cahiez, P. Knochel, *Synlett* **2003**,1892.
[41] (a) T. Nagano, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 491.

3.2 Entwicklung und Reaktionsoptimierung der Eisen-katalysierten Aryl-Aryl-Kreuzkupplung

Eine Eisen-katalysierte Kreuzkupplung zwischen Arylhalogeniden und Arylmagnesiumverbindungen war aufgrund der bevorzugt auftretenden Homokupplung bislang nicht bekannt. Ein Grund für die starke Bevorzugung der Homokupplung könnte die Bildung eines Ferrat-Komplexes mit der hoch reaktiven Organomagnesiumverbindung sein.[16] Um die Reaktivität der Organometallspezies und somit die Bildung instabiler Ferrat-Komplexe zu verringern, wurden zunächst Versuche unternommen, die entsprechende Arylmagnesiumverbindung auf Zink bzw. Kupfer zu transmetallieren.[42] Die hierfür verwendeten funktionalisierten Organomagnesiumverbindungen wurden durch einen Iod- oder Brom-Magnesium-Austausch oder durch direkte Insertion von Magnesium in eine Kohlenstoff-Halogenbindung dargestellt und anschließend auf das entsprechende Metall transmetalliert.[15] Organozinkverbindungen stellten sich jedoch als nicht reaktiv genug für die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung heraus. Sie lieferten die gewünschten Produkte in nur mäßigen Ausbeuten und bis auf einige stark aktivierte Systeme, konnte kein voller Umsatz erzielt werden. Die Transmetallierung auf Kupfer mit CuCN·2LiCl schien hingegen Erfolg versprechender zu sein. So konnte die Bildung an Homokupplung deutlich verringert werden und die erwünschte Kreuzkupplung erfolgte in guten bis sehr guten Ausbeuten. Um die Reaktionsbedingungen zu optimieren, wurden zunächst verschiedene Abgangsgruppen des Elektrophils untersucht. Als Testsystem wurde hierfür die Kreuzkupplung von Phenylkuprat **12** mit *ortho*-substituierten Benzophenonen in einem Lösungsmittelgemisch TFH/DME (3:2) mit $Fe(acac)_3$ (10 Mol %) bei Raumtemperatur verwendet.

Tabelle 1: Kreuzkupplung von *ortho*-substituierten Benzophenonen mit Phenylkuprat **12**.



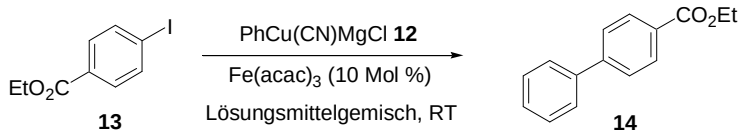
[42] C. K. Reddy, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1700.

Eintrag	X	Umsatz [%][a]
1	I	100
2	Br	86 (93)[b]
3	Cl	75 (77)[b]
4	OTf	35(40)[b]
5	OTs	0

[a] Umsatz nach 30 min, bestimmt durch GC-Analyse mit internem Standard (*n*-Decan);
[b] Umsatz nach 18 h, bestimmt durch GC-Analyse mit internem Standard (*n*-Decan).

Die Reaktion von 2-Iodbenzophenon mit Phenylkuprat **12** lieferte das beste Resultat; das 2-Iodbenzophenon war bereits nach 30 min bei Raumtemperatur vollständig umgesetzt (Eintrag 1, Tabelle 1). Die entsprechenden 2-Brom- und 2-Chlorbenzophenon reagierten zu Beginn ebenfalls schnell, doch konnte mit diesen Substraten auch nach 18 h bei Raumtemperatur kein vollständiger Umsatz beobachtet werden (Eintrag 2 und 3, Tabelle 1). Substrate mit einem Triflatsubstituent reagierten deutlich langsamer und für Tosylate konnte keine Reaktion beobachtet werden (Eintrag 4 und 5, Tabelle 1). Diese Reaktivitätsskala für Arylkuprate steht in genauem Gegensatz zu den von *Fürstner* gemachten Beobachtungen. Ist bei der Verwendung von Arylkupraten ein Aryliodid als Elektrophil erforderlich, so läuft die Reaktion unter Verwendung von Alkylmagnesiumreagenzien am besten mit Chloriden, Triflaten und Tosylaten ab, Bromide und Iodide liefern dagegen nur mäßige Ausbeuten.[43,16]
Da bereits bekannt war, dass polare Cosolventien einen positiven Einfluss auf Eisen-katalysierte Reaktionen besitzen,[13] wurden des Weiteren verschiedene Lösungsmittelgemische bezüglich ihres Einflusses auf die Eisen-katalysierte Aryl-Aryl-Kreuzkupplung untersucht. Als Testsystem diente die Reaktion von Phenylkuprat **12**, das in verschiedenen Lösungsmittelgemischen mit Ethyl-4-iodbenzoat **(13)** und 10 Mol % $Fe(acac)_3$ als Katalysator bei Raumtemperatur zu Biphenyl **14** umgesetzt wurde (Tabelle 2).

Tabelle 2: Kreuzkupplung von Ethyl-4-iodbenzoat **(13)** und PhCu(CN)MgCl **12**.



13 **14**

[43] A. Fürstner, R. Martin, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 624.

Eintrag	Lösungsmittelgemisch	Ausbeute [%][a]
1	THF	60
2	THF/DME (3:2)	82
3	THF/DME/NMP (3:2:1)	54
4	THF/DME/DMPU (3:2:1)	57

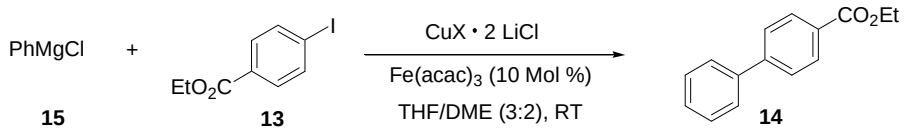
[a] Isolierte Ausbeute an analytisch reinem Produkt.

Als polare Cosolventien wurden DME, NMP und DMPU getestet. So lieferte die Reaktion in reinem THF nach 3 h bei Raumtemperatur 60% des gewünschten Produkts **14** (Eintrag 1, Tabelle 2). Ein Lösungsmittelgemisch von THF/DME (3:2) lieferte das gewünschte Biphenyl **14** bereits nach 3 h bei Raumtemperatur in 82% Ausbeute (Eintrag 2, Tabelle 2). Um die Polarität der Reaktionsmischung weiter zu erhöhen wurden ebenfalls Gemische dreier Lösungsmittel getestet. Die Verwendung von Lösungsmittelgemischen aus THF/DME/NMP (3:2:1) bzw. THF/DME/DMPU (3:2:1) verschlechterten die Ausbeuten jedoch wieder und es konnten lediglich 54-57% Ausbeute des Produkts **14** isoliert werden (Eintrag 3 und 4, Tabelle 2). Ein Lösungsmittelgemisch von THF/DME (3:2) stellte sich somit als das Optimale heraus und lieferte Biphenyl **14** in sehr guter Ausbeute (82%, Eintrag 2, Tabelle 2). Deshalb wurde dieses Lösungsmittelgemisch weiterhin für die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung verwendet.

Nach der Optimierung des Lösungsmittelgemisches sollten nun einige Kupfersalze getestet werden. Als Testsystem diente erneut die Reaktion von Ethyl-4-iodbenzoat **(13)** mit Phenylmagnesiumchlorid **(15)** bei Raumtemperatur in einem Lösungsmittelgemisch aus THF/DME (3:2) unter Verwendung von $Fe(acac)_3$ (10 Mol %) als Katalysator (Tabelle 3).

Die Reaktion unter Verwendung von CuCl·2LiCl war bereits nach 15 min bei Raumtemperatur wie auch bei 80 °C vollständig (Eintrag 2 und 5, Tabelle 3). Die Ausbeuten ließen sich jedoch auch nach erneutem Lösungsmittelscreening nicht verbessern und blieben im Bereich von 50%.

Tabelle 3: Test verschiedener Kupfer-Salze.



15 **13** **14**

Eintrag	Kupfer-Salz	Temp. [°C], Zeit [h]	Ausbeute [%][a]
1	CuCN·2LiCl	80, 3	82
2	CuCl·2LiCl	80, 0.25	54
3	CuBr·2LiCl	80, 0.5	54
4	CuSCN·2LiCl	80, 0.5	57
5	CuCl·2LiCl	25, 0.25	52
6	CuBr·2LiCl	25, 0.5	55
7	CuSCN·2LiCl	25, 0.5	56

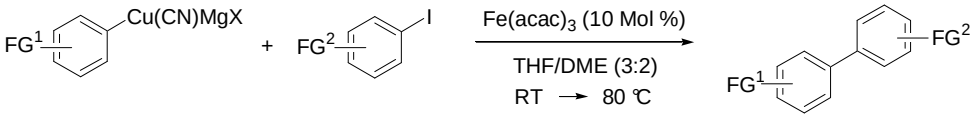
[a] Isolierte Ausbeute an analytisch reinem Produkt.

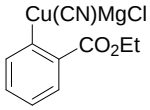
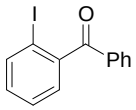
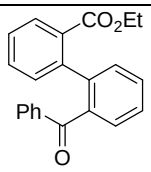
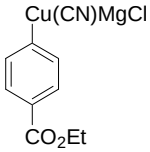
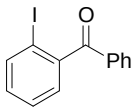
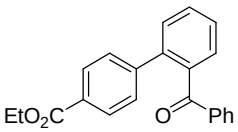
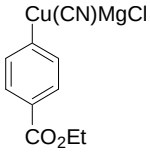
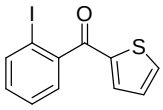
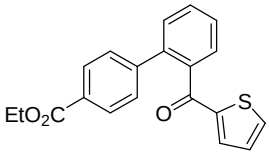
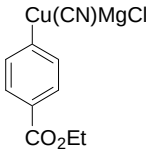
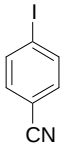
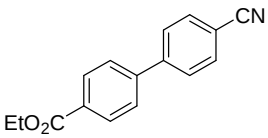
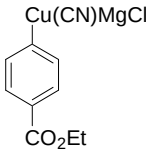
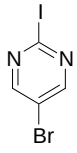
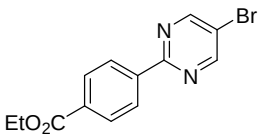
Der Einsatz von CuBr·LiCl und CuSCN·LiCl lieferte annähernd dieselben Ergebnisse wie CuCl·LiCl. Es konnte ein vollständiger Umsatz bereits nach 30 min sowohl bei 80 °C als auch bei Raumtemperatur beobachtet werden, doch auch hier konnte das gewünschte Biphenyl **14** nur in mäßigen Ausbeuten isoliert werden (54-57%, Einträge 3 und 4, 6 und 7, Tabelle 3). Erstaunlich war, dass bei der Verwendung aller Kupfersalze außer CuCN eine sehr viel schnellere Reaktion beobachtet werden konnte. Voller Umsatz war spätestens nach 30 min erfolgt, doch in allen Fällen blieben die isolierten Ausbeuten unter 60% (Einträge 3,4,6 und 7, Tabelle 3). Eine Erklärung hierfür könnte ein Ligandenaustausch des Cyanids von Kupfer auf Eisen und eine damit verbundene Effizienzsteigerung des Katalysatorsystems sein. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde CuCN·2LiCl in den optimierten Reaktionsbedingungen beibehalten.
Unter optimierten Reaktionsbedingungen wurden Ethyl-4-iodbenzoat **(13)** (1.0 Äquiv.), Phenylmagnesiumchlorid **(15)** (3.0 Äquiv.), CuCN·2LiCl (2.8 Äquiv.) und $Fe(acac)_3$ (10 Mol %) in einem Lösungsmittelgemisch aus THF/DME (3:2) bei Raumtemperatur umgesetzt und ergaben das gewünschte Produkt **14** in 82% Ausbeute.

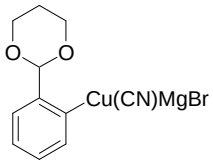
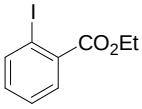
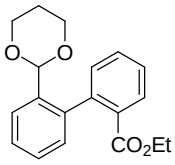
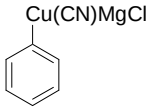
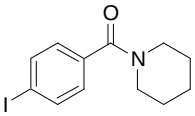
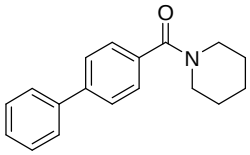
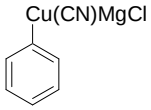
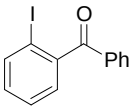
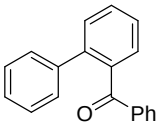
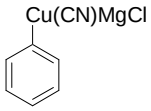
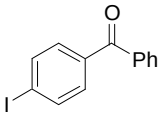
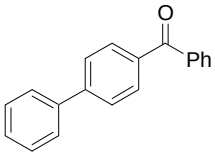
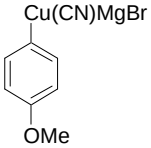
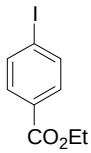
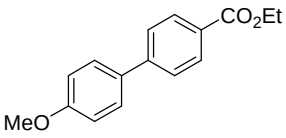
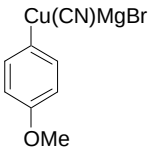
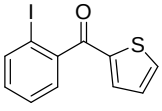
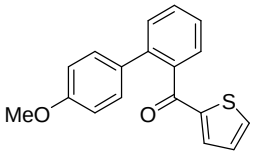
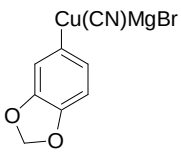
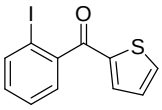
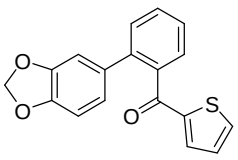
3.3 Darstellung verschiedener Kupplungsprodukte

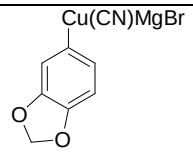
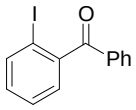
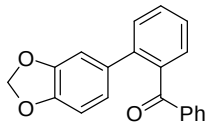
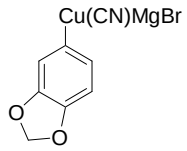
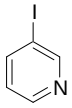
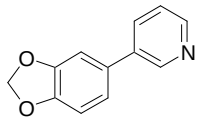
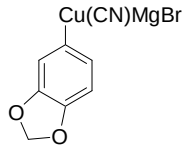
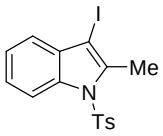
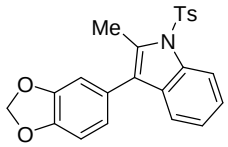
Um die Anwendungsbreite der Eisen-katalysierten Aryl-Aryl-Kreuzkupplung zu untersuchen wurden verschiedenste Substrate in der Reaktion umgesetzt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Eisen-katalysierte Kreuzkupplung zwischen funktionalisierten Arylkupferreagenzien und Aryliodiden.



Eintrag	Arylkuprat	Aryliodid	Produkt	Temp. [°C] Zeit [h]	Ausbeute [%][a]
1	 **16**	 **17**	 **18**	25, 12	86
2	 **19**	 **17**	 **21**	25, 2	86
3	 **19**	 **20**	 **22**	80, 2	92
4	 **19**	 **23**	 **25**	80, 3	72
5	 **19**	 **24**	 **26**	80, 4	72

Eintrag	Arylkuprat	Aryliodid	Produkt	Temp. [°C] Zeit [h]	Ausbeute [%][a]
6	 **27**	 **28**	 **29**	80, 2	92
7	 **12**	 **30**	 **31**	80, 14	86
8	 **12**	 **17**	 **33**	25, 0.5	93
9	 **12**	 **32**	 **34**	25, 0.5	80
10	 **35**	 **13**	 **36**	80, 5	78
11	 **35**	 **20**	 **37**	80, 2	68
12	 **38**	 **20**	 **39**	80, 3	77

Eintrag	Arylkuprat	Aryliodid	Produkt	Temp. [°C] Zeit [h]	Ausbeute [%][a]
13	 **38**	 **17**	 **40**	80, 24	85
14	 **38**	 **41**	 **43**	80, 24	59
15	 **38**	 **42**	 **44**	80, 24	45

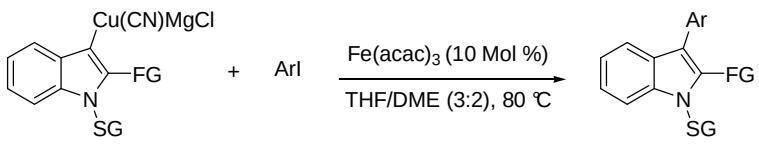
[a] Isolierte Ausbeute an analytisch reinem Produkt.

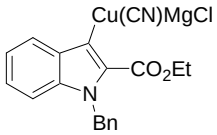
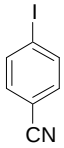
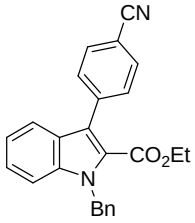
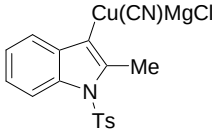
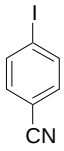
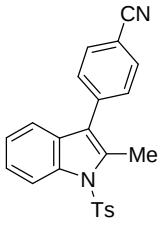
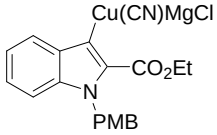
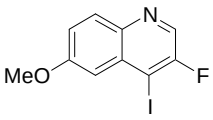
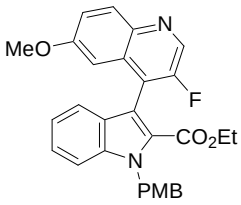
Durch die Verwendung verschiedener Arylkupferreagenzien und Aryliodide konnte die erstaunliche Anwendungsbreite dieser Methode demonstriert werden. Zahlreiche funktionelle Gruppen im Elektrophil wie Ester, Ketone, Nitrile oder Halogenide konnten, ebenso wie heterozyklische Verbindungen, toleriert werden. Die Umsetzung von 2-Carbethoxyphenylkuprat **(16)** mit 2-Iodbenzophenon **(17)** führte zu dem sterisch sehr anspruchsvollen Biphenyl **18** in exzellenter Ausbeute (86%, Eintrag 1, Tabelle 4). Auch die Reaktionen von 4-Carbethoxyphenylkuprat **(19)** mit 2-Iodbenzophenon **(17)** bzw. 2-(2-Iodbenzoyl)thiophen **(20)** lieferte die gewünschten Produkte **21** und **22** in hervorragenden Ausbeuten (86-92%, Eintrag 2 und 3, Tabelle 4). Auffällig waren die ausgezeichneten Ausbeuten in Anwesenheit einer Carbonylfunktion in *ortho*-Position zur Abgangsgruppe. Grund hierfür könnte ein intramolekular chelatisierender Effekt sein, der sich positiv auf die oxidative Addition im Katalysezyklus der Kreuzkupplung auswirkt. Interessanterweise konnten auch zwei elektronenarme Substrate erfolgreich miteinander umgesetzt werden. So lieferten die Reaktionen von 4-Carbethoxyphenylkuprat **(19)** sowohl mit 4-Iodbenzonitril **(23)** als auch mit 5-Brom-2-iodpyrimidin **(24)** Biphenyle **25** und **26** bereits nach 3 bis 4 h bei 80 °C in 72% Ausbeute (Eintrag 4 und 5, Tabelle 4). Die Kreuzkupplung zwischen dem als Acetal geschützten Aldehyd **27** und Ethyl-2-iodbenzoat **(28)** ergab das sterisch anspruchsvolle Produkt **29** nach nur 2 h bei 80 °C in 92% Ausbeute

(Eintrag 6, Tabelle 4). Die Reaktionen mit Phenylkuprat **12** verliefen ebenfalls in guten bis sehr guten Ausbeuten. Die Umsetzung von Phenylkuprat **12** mit 4-Iodbenzoesäurepiperidid **(30)** benötigte zwar 14 h bei 80 °C, lieferte aber das gewünschte Produkt **31** in hervorragenden 86% Ausbeute (Eintrag 7, Tabelle 4). Besonders auffällig waren die sehr schnellen Reaktionen von Phenylkuprat **12** mit 2- und 4-Iodbenzophenon **(17)** und **(32).** Nach bereits 30 min bei Raumtemperatur konnten Biphenyl **33** und **34** in exzellenten Ausbeuten bis zu 93% isoliert werden (Eintrag 8 und 9, Tabelle 4). Neben Arylkupferreagenzien mit elektronenziehenden Substituenten gingen auch solche mit elektronenschiebenden Substituenten bereitwillig die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung mit verschiedenen Aryliodiden ein. Die Reaktion von 4-Methoxyphenylkuprat **(35)** mit Ethyl-4-iodbenzoat **(13)** lieferte Biphenyl **36** nach 5 h bei 80 °C in einer guten Ausbeute von 78% (Eintrag 10, Tabelle 4). Die Umsetzung von 4-Methoxyphenylkuprat **(35)** mit 2-(2-Iodbenzoyl)thiophen **(20)** lieferte Produkt **37** nach 2 h bei 80 °C in einer Ausbeute von 68% (Eintrag 11, Tabelle 4). Als weiteres elektronenreiches Kupferreagenz wurde 5-(1,3-Benzodioxolyl)kupfer **(38)** mit 2-(2-Iodbenzoyl)thiophen **(20)** und 2-Iodbenzophenon **(17)** zur Reaktion gebracht und lieferte die gewünschten Produkte **39** und **40** in guten Ausbeuten von 77 bis 85% (Eintrag 12 und 13, Tabelle 4). Auch heterozyklische Elektrophile konnten in der Eisen-katalysierten Kreuzkupplung erfolgreich umgesetzt werden. So konnte nach der Reaktion von 4-Carbethoxyphenylkuprat **(19)** mit 5-Brom-2-iodpyrimidin **(24)** das Produkt **26** in 72% Ausbeute isoliert werden (Eintrag 5, Tabelle 4). 3-Iodpyridin **(41)** und Indolderivat **42** ergaben mit 5-(1,3-Benzodioxolyl)kupfer **(38)** die Biphenyle **43** und **44** in moderaten Ausbeuten (45-59%, Eintrag 14 und 15, Tabelle 4).

Neben der Verwendung heterozyklischer Elektrophile sollten Heterozyklen auf ihre Eignung als Nukleophile untersucht werden. Deshalb wurden verschiedene Indolkupferreagenzien in der Eisen-katalysierten Kreuzkupplung mit Aryliodiden unter Standardbedingungen umgesetzt. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Eisen-katalysierte Kreuzkupplung zwischen funktionalisierten Indolkupferreagenzien und Aryliodiden.



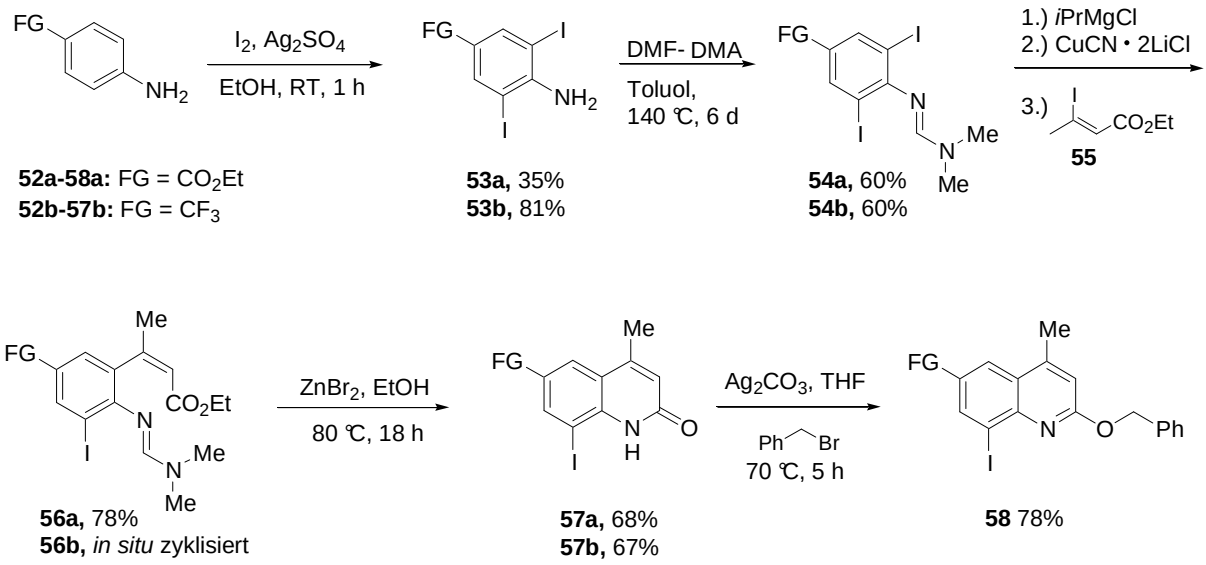
Eintrag	Indolkuprat	Aryliodid	Produkt	Zeit [h]	Ausbeute [%][a]
1				6	96
	45	**23**	**47**		
2				18	68
	46	**23**	**48**		
3				4	82
	49	**50**	**51**		

[a] Isolierte Ausbeute an analytisch reinem Produkt.

Die Indolderivate **45** und **46** wurden mit 4-Iodbenzonitril **(23)** umgesetzt und ergaben die gewünschten Produkte **47** und **48** in guten bis sehr guten Ausbeuten (68-96%, Eintrag 1 und 2, Tabelle 5). Des Weiteren wurde Indolylkuprat **49** mit Chinolinderivat **50** als Elektrophil umgesetzt und lieferte das sterisch sehr anspruchsvolle, aus zwei Heterozyklen bestehende Produkt **51** in 82% Ausbeute (Eintrag 3, Tabelle 5). Aufgrund dieser exzellenten Ergebnisse bei der Verwendung funktionalisierter Heterozyklen sollten mehrere Chinolinderivate dargestellt und auf ihre Eignung in der Eisen-katalysierten Kreuzkupplung untersucht werden.

3.4 Darstellung verschiedener Chinolinderivate und deren Test in der Eisen-katalysierten Kreuzkupplung

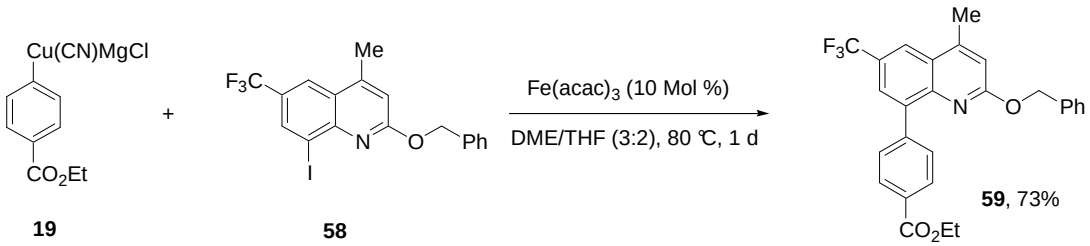
Die Darstellung der Chinolinderivate erfolgte nach einer von *Staubitz* entwickelten Methode, die in Schema 26 kurz erläutert wird.[44] Zunächst wurden funktionalisierte Aniline **52a,b** mittels Iod und Silbersulfat diiodiert **53a,b** und als Formamidin geschützt **54a,b**. Gefolgt von einem Iod-Magnesium-Austausch und Transmetallierung auf Kupfer wurde die gebildete Arylkupferspezies mit (*Z*)-3-Iod-2-butensäureethylester **(55)** abgefangen und lieferte Verbindungen **56a,b**. Verbindungen **56a,b** konnten sowohl isoliert, als auch *in situ* mit $ZnBr_2$ direkt weiter zu den entsprechenden Chinolinonen **57a,b** zyklisiert werden.
Chinolinon **57b** wurde mit Benzylbromid geschützt und das erhaltene Chinolinderivat **58** in der Eisen-katalysierten Kreuzkupplung eingesetzt.



Schema 26: Darstellung funktionalisierter Chinolinone und Chinoline.

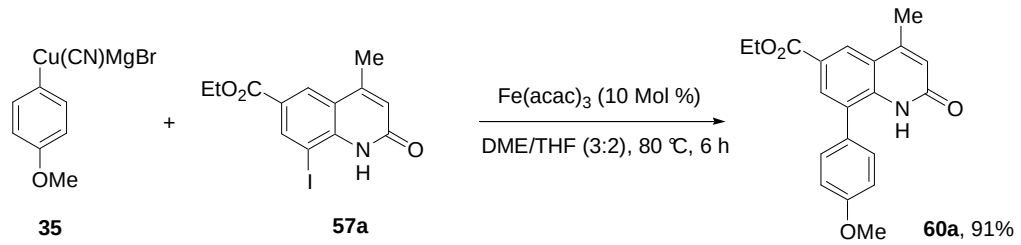
Die Umsetzung von 4-Carbethoxyphenylkuprat **(19)** mit Chinolinderivat **58** lieferte das gewünschte Produkt **59** zwar in 73% Ausbeute, die Reaktion benötigte aber 1 d bei 80 °C bis vollständiger Umsatz erreicht war (Schema 27).

[44] (a) A. Staubitz, *Diplomarbeit* **2002**, Eberhard-Karls-Universität Tübingen; (b) A. Staubitz, W. Dohle, P. Knochel, *Synthesis* **2003**, 233.



Schema 27: Darstellung eines funktionalisierten Chinolins **59**.

In einer Testreaktion sollte deshalb untersucht werden, ob es möglich sei ein ungeschütztes Chinolinon direkt der Eisen-katalysierten Kreuzkupplung zu unterziehen, oder ob eine Deprotonierung der Amidfunktion das Arylkuprat protonieren und damit unreaktiv machen würde. Als Testreaktion wurde 4-Methoxyphenylkuprat **(35)** mit Ethyl-8-iod-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-6-chinolincarboxylat **(57a)** und $Fe(acac)_3$ (10 Mol %) in einem Lösungsmittelgemisch THF/DME (3:2) bei 80 °C umgesetzt (Schema 28).



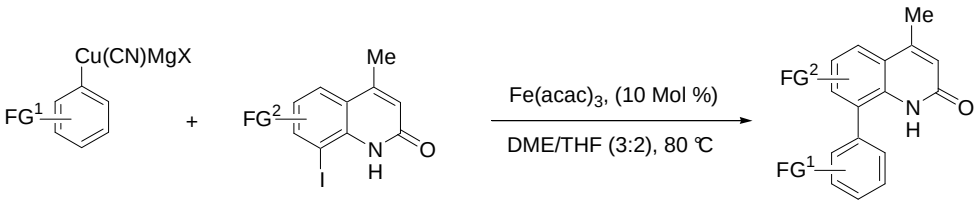
Schema 28: Verwendung des ungeschützten Amids **57a** als Elektrophil.

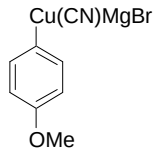
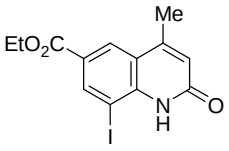
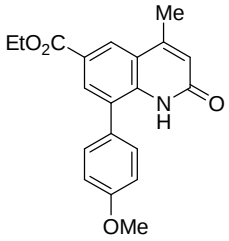
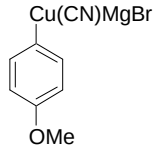
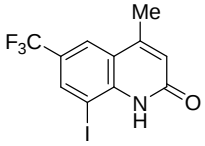
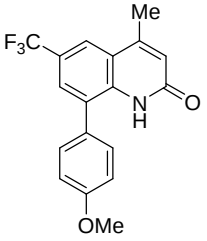
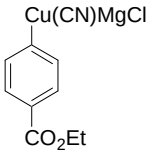
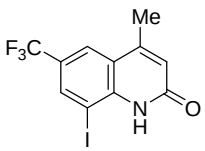
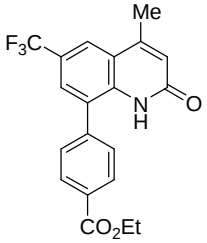
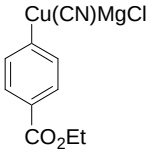
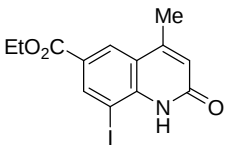
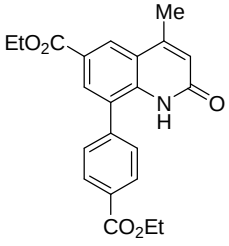
Ein negativer Einfluss der Amidfunktion in der Eisen-katalysierten Kreuzkupplung dieser beiden Substrate konnte in keinster Weise festgestellt werden. So lieferte die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung das gewünschte Produkt **60a** in einer hervorragenden Ausbeute von 91%, was zur weiteren Untersuchung dieser Systeme als Elektrophile führte.

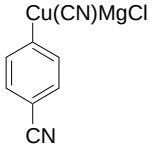
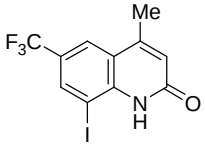
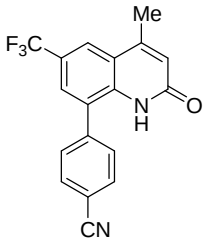
3.5 Darstellung verschiedener Kupplungsprodukte mit Chinolinonen

Zunächst wurden weitere ungeschützte Chinolinone der Kreuzkupplung mit verschiedenen Arylkupferreagenzien unterworfen. Die Umsetzung diverser Arylkupferreagenzien mit funktionalisierten Chinolinonen lieferte bemerkenswert gute Ausbeuten, welche in Tabelle 6 zusammengefasst sind.

Tabelle 6: Eisen-katalysierte Kreuzkupplung funktionalisierter Arylkupferreagenzien und Chinolinonen.



Eintrag	Arylkuprat	Chinolinon	Produkt	Zeit [h]	Ausbeute [%][a]
1				6	91
	35	**57a**	**60a**		
2				4	84
	35	**57b**	**60b**		
3				8	88
	19	**57b**	**60c**		
4				3	96
	19	**57a**	**60d**		

Eintrag	Arylkuprat	Chinolinon	Produkt	Zeit [h]	Ausbeute [%][a]
5				4	74
	61	**57b**	**60e**		

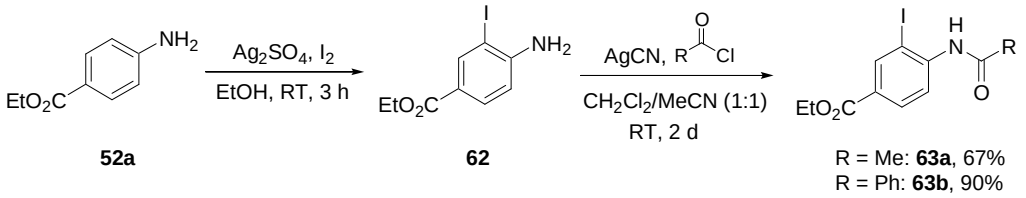
[a] Isolierte Ausbeute an analytisch reinem Produkt.

Sowohl Arylkupferreagenzien mit elektronenreichen Substituenten, wie einer Methoxygruppe, als auch solche mit elektronenziehenden Substituenten wie einer Ester- oder Cyanogruppe gingen die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung mit den funktionalisierten Chinolinonen bereitwillig ein und lieferten hervorragende Ergebnisse. Die Umsetzungen der Chinolinderivate **57a** und **57b** mit 4-Methoxyphenylkuprat **(35)** lieferten die Produkte **60a** und **60b** bereits nach 4 bzw. 6 h bei 80 °C in 84 und 91% Ausbeute (Eintrag 1 und 2, Tabelle 6). Bei Verwendung des elektronenarmen 4-Carbethoxyphenylkuprat **(19)** konnten die Ausbeuten sogar noch etwas verbessert werden und die gewünschten Produkte **60c** und **60d** konnten in ausgezeichneten Ausbeuten isoliert werden (88-96%, Eintrag 3 und 4, Tabelle 6). Auch die Reaktion von 4-Cyanophenylkuprat **(61)** mit Chinolinderivat **57b** lieferte das Produkt **60e** nach nur 4 h in 74% (Eintrag 5, Tabelle 6).

Aufgrund dieser sehr guten Ergebnisse sollte deshalb untersucht werden, ob sich die exzellenten Resultate auf Chinolinone als Spezialfall beschränken, oder ob beispielsweise auch sekundäre Amide die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung unter solch hervorragenden Ergebnissen eingehen.

3.6 Untersuchung sekundärer Amide in der Eisen-katalysierten Kreuzkupplung

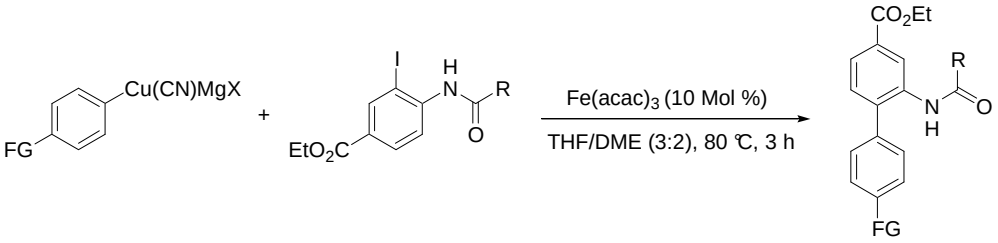
Um den Einfluss eines Amids in der Eisen-katalysierten Kreuzkupplung zu untersuchen, wurden zunächst ein Acetyl- und ein Benzoyl-geschütztes 2-Iodanilin dargestellt (Schema 29). Dazu wurde Ethyl-4-aminobenzoat **(52a)** monoiodiert und Ethyl-4-amino-3-iodbenzoat **(62)** mit einem entsprechenden Säurechlorid zu Verbindungen des Typs **63** umgesetzt. Es wurden bewusst Amide hergestellt, die das Iod in *ortho*-Position zur Amidfunktion trugen, um eine ähnliche Koordinationssphäre in Nähe des Reaktionszentrums, analog zu den zuvor verwendeten Chinolinonen, zu generieren.

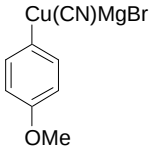
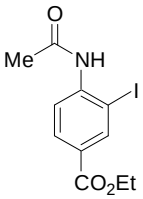
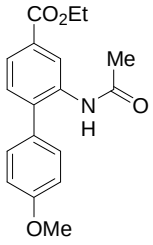
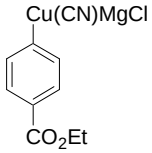
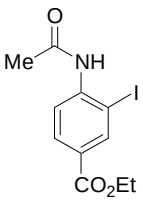
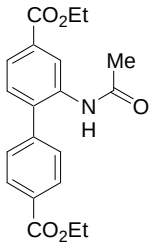


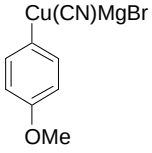
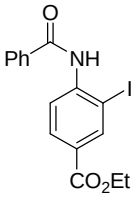
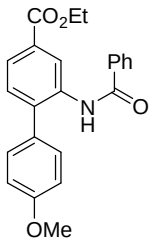
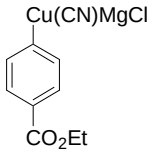
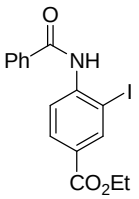
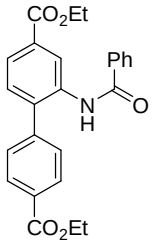
Schema 29: Darstellung zweier sekundärer Amide.

Die erhaltenen sekundären Amide wurden dann jeweils mit dem elektronenreichen 4-Methoxyphenylkuprat **(35)** und dem elektronenarmen 4-Carbethoxyphenylkuprat **(19)** umgesetzt und die Ergebnisse miteinander verglichen. So sollte des Weiteren untersucht werden, ob ein intramolekularer Chelateffekt für die exzellenten Ergebnisse in Anwesenheit einer sekundären Amidfunktion verantwortlich ist (Tabelle 7).

Tabelle 7: Eisen-katalysierte Kreuzkupplung funktionalisierter Arylkupferreagenzien und sekundärer Amide.



Eintrag	Arylkuprat	Amid	Produkt	Ausbeute [%][a]
1				64
	35	**63a**	**64a**	
2				56
	19	**63a**	**64b**	

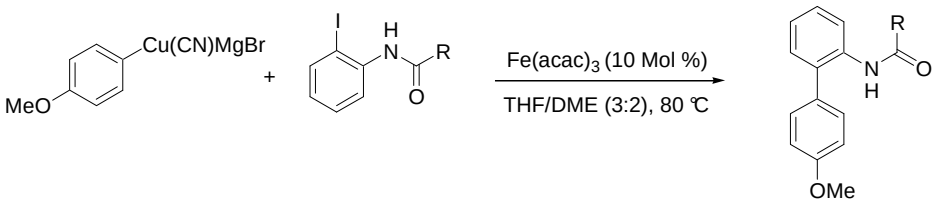
Eintrag	Arylkuprat	Amid	Produkt	Ausbeute [%][a]
3				87
	35	**63b**	**64c**	
4				88
	19	**63b**	**64d**	

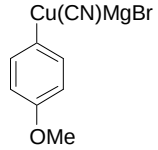
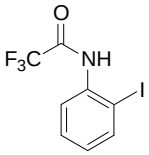
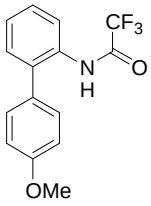
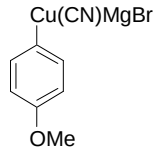
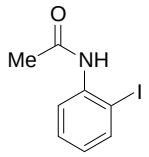
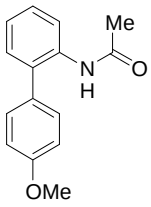
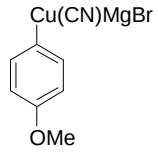
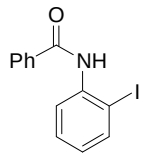
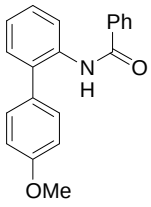
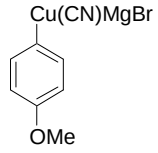
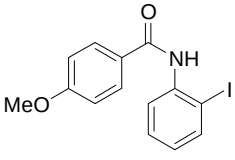
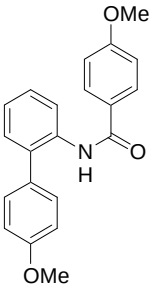
[a] Isolierte Ausbeute an analytisch reinem Produkt.

Die Resultate der verschiedenen Kreuzkupplungen zeigten deutlich, dass die Gruppe, die zur Schützung des Amins eingesetzt wurde, einen großen Einfluss auf die Reaktion ausübte. So lagen die Ausbeuten der Umsetzungen von 4-Methoxyphenyl- **(35)** und 4-Carbethoxyphenylkuprat **(19)** mit Acetamid **63a** mit 56 und 64% für die Verbindungen **64a** und **64b** um 20 bis 30% unter denen des Benzamids **63b** (Eintrag 1 und 2, Tabelle 7). Bei Verwendung von Benzamid **63b** konnten die gewünschten Produkte **64c** und **64d** jedoch in sehr guten Ausbeuten von 87 und 88% isoliert werden (Eintrag 3 und 4, Tabelle 7).

Aufgrund dieser Ergebnisse sollte der Einfluss der Schutzgruppe des Amins genauer untersucht werden. Hierzu sollte jedoch ein einfacheres Testsystem verwendet werden. Die Wahl fiel auf 4-Methoxyphenylkuprat **(35)**, das mit verschiedenen 2-Iodaniliden des Typs **65** unter Standardbedingungen zur Reaktion gebracht wurde. Die Resultate sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8: Untersuchung des Einflusses verschiedener Amidfunktionen auf die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung.



Eintrag	Arylkuprat	Amid	Produkt	Zeit [h]	Ausbeute [%][a]
1				5	55
	35	**65a**	**66a**		
2				4	74
	35	**65b**	**66b**		
3				4	85
	35	**65c**	**66c**		
4				7	92
	35	**65d**	**66d**		

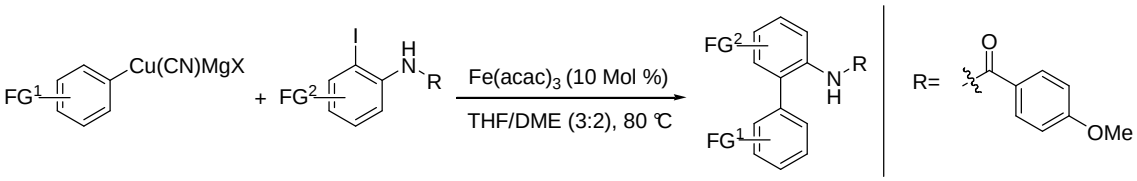
[a] Isolierte Ausbeute an analytisch reinem Produkt.

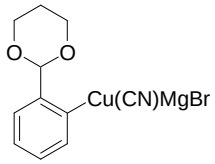
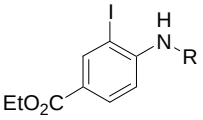
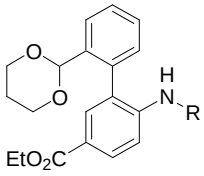
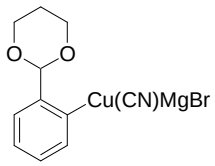
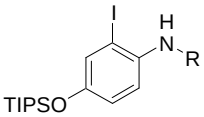
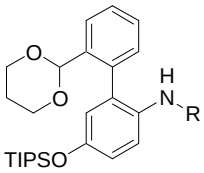
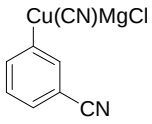
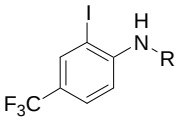
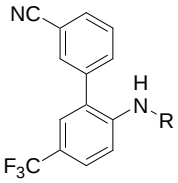
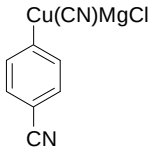
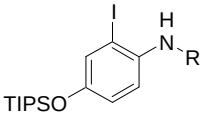
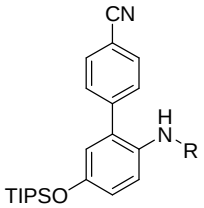
Da die Acetylgruppe wie bereits in Tabelle 7 dargelegt, schlechtere Ergebnisse als die Benzoylgruppe zur Folge hatte, sollten in der Testreaktion neben diesen beiden funktionellen Gruppen noch eine stärker elektronenziehende Trifluoracetyl- sowie eine elektronenreichere 4-Methoxybenzoylgruppe getestet werden. Unter Verwendung der Trifluoracetylgruppe **65a** konnte das gewünschte Produkt **66a** wie zu erwarten lediglich in einer Ausbeute von 55% nach 5 h bei 80 °C isoliert werden (Eintrag 1, Tabelle 8). Die Schützung des Amins mit einer Acetylgruppe **65b** verbesserte die Ausbeute des gewünschten Biphenyls **66b** auf gute 74% (Eintrag 2, Tabelle 8). Der Einsatz einer Benzoylfunktion **65c** verbesserte die Ausbeute des Produkts **66c** um weitere 10% (85%, Eintrag 3, Tabelle 8). Diese beiden Amidfunktionen ergaben damit ähnliche Ausbeuten analog zu den in Tabelle 7 dargestellten Werten. Das beste Resultat lieferte die Schützung des Amins durch die elektronenreiche 4-Methoxybenzoylgruppe; Amid **65d** ergab bei der Umsetzung mit 4-Methoxyphenylkuprat **(35)** Biphenyl **66d** in hervorragenden 92% Ausbeute (Eintrag 4, Tabelle 8). Es zeigte sich also ein deutlicher Trend dahingehend, dass je elektronenreicher die Schutzgruppe des Amins war, desto höher auch die isolierte Ausbeute der gewünschten Verbindung war. Man könnte also durchaus von einem intramolekularen Chelateffekt bei Verwendung elektronenreicher Amide sprechen, der sich begünstigend auf die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung auswirkt. Um die Anwendungsbreite der Eisen-katalysierten Kreuzkupplung bezüglich sekundärer Amide zu demonstrieren, wurde eine Reihe funktionalisierter Amide mit eben jener 4-Methoxybenzoylgruppe synthetisiert, welche anschließend in der Kreuzkupplung als Elektrophile eingesetzt wurden.

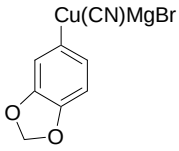
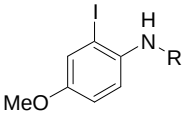
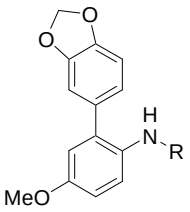
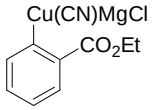
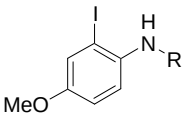
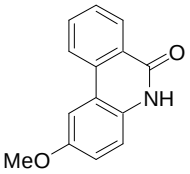
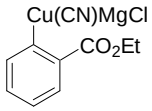
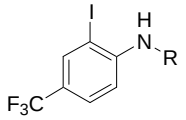
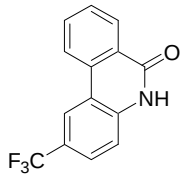
3.7 Darstellung der Kupplungsprodukte sekundärer Amide

Neben sekundären funktionalisierten Amiden mit elektronenziehenden Substituenten, wie beispielsweise einer Ester-, Cyano- oder Trifluormethylgruppe sollten auch Amide mit elektronenschiebenden Substituenten wie einer Methoxy- oder Triisopropylsiloxygruppe eingesetzt werden. Elektronenreiche Elektrophile sind generell schwieriger in Kreuzkupplungsreaktionen umzusetzen als elektronenarme, da sie nur erschwert die oxidative Addition eingehen. Somit kann oftmals keine Reaktion zum gewünschten Produkt, bzw. lediglich die Bildung einer unerwünschten Nebenreaktion beobachtet werden. Die Kreuzkupplungen der Arylkupferverbindungen und sekundärer Amide wurden unter den Standardreaktionsbedingungen unter Verwendung von 10 Mol % $Fe(acac)_3$ in THF/DME (3:2) bei 80 °C durchgeführt (Tabelle 9).

Tabelle 9: Eisen-katalysierte Kreuzkupplung mit sekundären Amiden.



Eintrag	Arylkuprat	Amid	Produkt	Zeit [h]	Ausbeute [%][a]
1	 **27**	 **67a**	 **68a**	4	75
2	 **27**	 **67b**	 **68b**	3	82
3	 **69**	 **67c**	 **68c**	3	70
4	 **61**	 **67b**	 **68d**	2	96

Eintrag	Arylkuprat	Amid	Produkt	Zeit [h]	Ausbeute [%][a]
5				3	84
	38	**67d**	**68e**		
6				2	92
	16	**67d**	**68f**		
7				3	78
	16	**67c**	**68g**		

[a] Isolierte Ausbeute an analytisch reinem Produkt.

Die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung von Arylkupferverbindungen mit verschiedenen funktionalisierten sekundären Amiden führte zu bemerkenswerten Ergebnissen. So konnten Amide mit elektronenschiebenden Substituenten in 10-20% besseren Ausbeuten umgesetzt werden, als solche mit elektronenziehenden Substituenten. Dies ist entgegen der normalen Reaktivität in Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplungen. Elektronenreiche Elektrophile sind normalerweise wesentlich schwieriger umzusetzen als elektronenarme. Grund hierfür ist die erschwerte oxidative Addition elektronenreicher Elektrophile an das entsprechende Metall. Es scheint also, dass neben der Wahl der Schutzgruppe des Amins auch dessen Substituenten eine entscheidende Rolle spielen; elektronenreiche Substituenten in *para*-Position zur Carbonylfunktion des Amids scheinen dessen intramolekularen Chelateffekt noch zu verstärken und steigerten somit nochmals die bereits exzellenten Resultate.

Beispielsweise konnte das Produkt **68a** der Kreuzkupplung des geschützten Aldehyds **27** mit dem Ester-substituierten Amid **67a** in 75% Ausbeute, das Produkt **68b** der Umsetzung des TIPS-geschützten Phenols **67b** hingegen in 82% Ausbeute isoliert werden (Eintrag 1 und 2,

Tabelle 9). Die Ergebnisse der Umsetzung dieser sterisch sehr anspruchsvollen Substrate waren dennoch ausgezeichnet. Die Umsetzung von 3-Cyanophenylkuprat **(69)** mit dem elektronenarmen Amid **67c** führte zu zufrieden stellenden 70% Ausbeute des Biphenyls **68c** (Eintrag 3, Tabelle 9). Auch lieferte die Reaktion von 4-Cyanophenylkuprat **(61)** mit dem TIPS-substituierten Amid **67b** das gewünschte Produkt **68d** in exzellenter Ausbeute (96%, Eintrag 4, Tabelle 9). Die OTIPS-Gruppe in *para*-Position des Amins scheint einen extrem begünstigenden Einfluss auf das Elektrophil auszuüben. Um eine Ausnahmestellung des OTIPS-substituierten Elektrophils auszuschließen, wurde ein ebenfalls elektronenreiches Methoxy-substituiertes sekundäres Amid **67d** mit dem elektronenreichen 5-(1,3-Benzodioxolyl)kupfer **(38)** umgesetzt. Auch diese Kreuzkupplung ergab das gewünschte Produkt **68e** nach 3 h bei 80 °C in 84% Ausbeute (Eintrag 5, Tabelle 9).

Interessanterweise ermöglichte die Umsetzung von 2-Carbethoxyphenylkuprat **(16)** mit den 4-Methoxybenzoyl-geschützten Aminen **67c** und **67d** eine *in situ* Zyklisierung zu den entsprechenden Phenantridinonderivaten **68f** und **68g** in Ausbeuten bis zu 92% (Eintrag 6 und 7, Tabelle 9). Auch in diesem Fall zeigte sich, dass die Kreuzkupplung des elektronenreichen Amids **67d** mit 92% weitaus besser verlief als die des elektronenärmeren Amids **67c**, das das gewünschte Produkt **68g** in 78% Ausbeute lieferte (Eintrag 6 und 7, Tabelle 9).

Diese einfache *in situ* Zyklisierung könnte einen interessanten Zugang zu funktionalisierten Phenantridinon-Einheiten darstellen, welche eine wichtige Rolle in verschiedenen Alkaloiden mit pharmakologischer Wirkung spielen.[45] Besonders wichtig ist die Rolle der Phenantridinone als wirksame Inhibitoren für Poly(ADP-ribose)polymerase-1 (PARP1).[46] PARP1 ist ein Zellkern-Protein in den meisten eukariontischen Zellen, das als Hauptursache für den Tot von Nervenzellen nach einer Ischämie (einer Unterversorgung des Gewebes aufgrund mangelnder Blutzufuhr, z.B. nach einer Thrombose oder einem Infarkt) verantwortlich gemacht wird. Gezielt eingesetzte PARP1-Inhibitoren, werden deshalb als potente Mittel zum Schutz der Nervenzellen nach Thrombosen oder Infarkten angesehen und intensiv auf ihre *in vitro* und *in vivo* Eigenschaften untersucht.[47]

---

[45] N. S. Habib, A. S. Issa, S. M. Rida, F. A. Ashour, G. G. Tawil, *Die Pharmazie* **1986**, *11*, 761.
[46] M. Banasik, H. Komura, M. Shimoyama, K. Ueda, *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 1569.
[47] (a) G. Constantino, A. Macchiarulo, E. Camaioni, R. Pellicciari, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3786; (b) J.-H. Li, L. Serdyuk, D. V. Ferraris, G. Xiao, K. L. Tays, P. W. Kletzly, W. Li, S. Lautar, J. Zhang, V. J. Kalish, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1687.

3.8 Versuche zur weiteren Reaktionsoptimierung der Eisen-katalysierten Aryl-Aryl-Kreuzkupplung

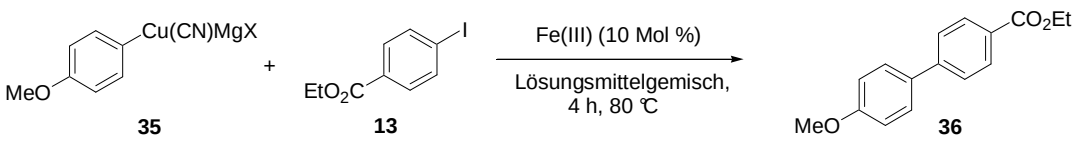
In den vorangegangenen Kapiteln wurden zahlreiche Anwendungsmöglichkeiten für die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung dargelegt und verschiedene Typen von Elektrophilen untersucht. Es war jedoch stets der Einsatz dreier Äquivalente des Arylkuprats von Nöten, um einen vollständigen Umsatz der Reaktion und damit gute Ausbeuten zu erzielen. Deshalb wurde versucht die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung dahingehend weiterzuentwickeln, dass die bereits berichteten Resultate auch mit deutlicher Verringerung des eingesetzten Organokuprats erzielt werden können. Um dieses Ziel zu erreichen, wurde vor allem der Reaktionsablauf optimiert sowie nochmals verschiedene Lösungsmittel und Eisensalze auf ihren Einfluss untersucht.

Während der Optimierung des Reaktionsablaufs stellte sich die langsame Zugabe des Organokupferreagenzes als von entscheidender Wichtigkeit heraus, das möglichst langsam zu einer bereits vorgewärmten Reaktionsmischung aus Aryliodid und Eisensalz über ca. 30 min zugetropft wurde. Dadurch konnte die verwendete Menge des Organokupferreagenz von 3.0 auf 1.5 Äquivalente, also genau auf die Hälfte, gesenkt werden.

Als Testsystem für weitere Optimierungsversuche wurde die Reaktion von 4-Methoxyphenylkuprat **(35)** (1.5 Äquiv.) mit Ethyl-4-iodbenzoat **(13)** (1.0 Äquiv.) in verschiedenen Lösungsmittelgemischen bei 80 °C und unter Verwendung von $Fe(acac)_3$ oder $FeCl_3$ (10 Mol %) gewählt (Tabelle 10).

Das Lösungsmittelgemisch wurde speziell für die verringerte Menge an Arylkuprat neu optimiert. Die Reaktionsmischung wurde zum einen konzentrierter gemacht und zum anderen mit einem größeren Verhältnis an polarem Cosolvens versetzt.

Tabelle 10: Optimierung der Reaktionsbedingungen.



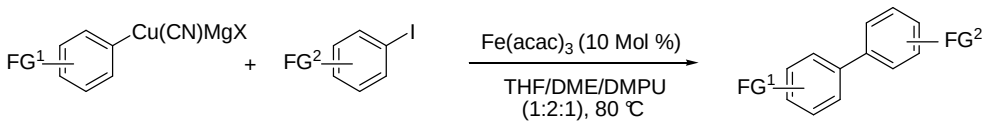
Eintrag	Eisen-Salz	Lösungsmittelgemisch	Ausbeute [%][a]
1	$Fe(acac)_3$	THF/DME/NMP (1:2:1)	68
2	$Fe(acac)_3$	THF/DME/DMPU (1:2:1)	78
3	$Fe(acac)_3$	THF/DME/DMPU (1:1:1)	68
4	$Fe(acac)_3$	THF/DME/DMPU (1:1:2)	76
5	$Fe(acac)_3$	THF/DME/DMPU (1:1:3)	68
6	$FeCl_3$	THF/DME/DMPU (1:2:1)	81

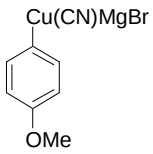
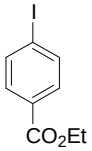
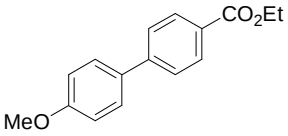
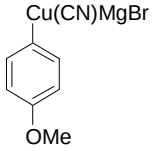
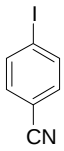
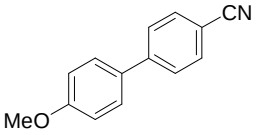
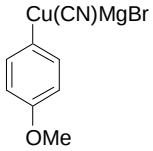
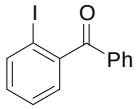
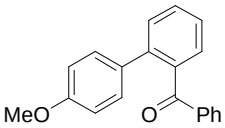
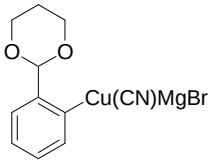
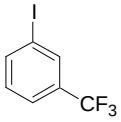
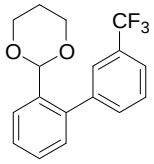
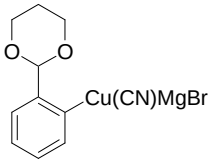
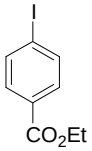
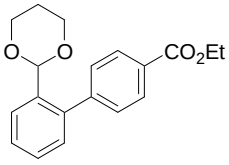
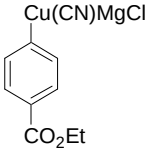
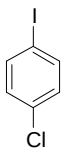
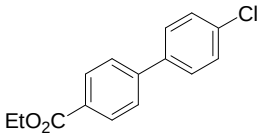
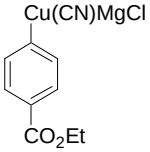
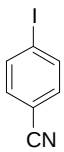
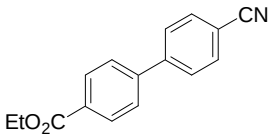
[a] Isolierte Ausbeute an analytisch reinem Produkt.

So konnte das gewünschte Biphenyl bei Verwendung eines THF/DME/NMP-Gemisches (1:2:1) in 68% Ausbeute isoliert werden (Eintrag 1, Tabelle 10). Das gleiche Verhältnis von THF/DME/DMPU (1:2:1) lieferte bereits 78% Ausbeute (Eintrag 2, Tabelle 10). Des Weiteren wurde das Mischungsverhältnis von THF/DME/DMPU untersucht (Einträge 3-5, Tabelle 10), es stellte sich jedoch eine Mischung von THF/DME/DMPU (1:2:1) als optimal heraus (78%, Eintrag 2, Tabelle 10). Wurde $FeCl_3$ statt $Fe(acac)_3$ eingesetzt, verbesserte sich die Ausbeute geringfügig (81%, Eintrag 6, Tabelle 10, vgl. 78%, Eintrag 2, Tabelle 10). Aufgrund der einfacheren Handhabung verglichen mit dem stark hygroskopischen $FeCl_3$ wurde jedoch weiterhin $Fe(acac)_3$ verwendet. Die erneut optimierten Reaktionsbedingungen erlaubten eine Reduktion der eingesetzten Kupferspezies um die Hälfte und ergaben unter Verwendung von 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid **(35)** (1.5 Äquiv.), CuCN·2LiCl (1.4 Äquiv.), $Fe(acac)_3$ (10 Mol %), Ethyl-4-iodbenzoat **(13)** (1.0 Äquiv.) und einem Lösungsmittelgemisch aus THF/DME/DMPU (1:2:1) das gewünschte Produkt **36** nach 6 h bei 80 °C in einer Ausbeute von 78%.

Die Anwendungsbreite dieser optimierten Reaktion ist in Tabelle 11 an einigen Beispielen dargestellt.

Tabelle 11: Eisen-katalysierte Kreuzkupplung unter optimierten Reaktionsbedingungen.



Eintrag	Arylkuprat	Aryliodid	Produkt	Zeit [h]	Ausbeute [%][a]
1	 **35**	 **13**	 **36**	6	78 (78)[b]
2	 **35**	 **23**	 **70**	5	76
3	 **35**	 **17**	 **71**	4	78
4	 **27**	 **72**	 **73**	6	70
5	 **27**	 **13**	 **74**	4	77
6	 **19**	 **75**	 **76**	5	61
7	 **19**	 **23**	 **25**	1	73 (72)[b]

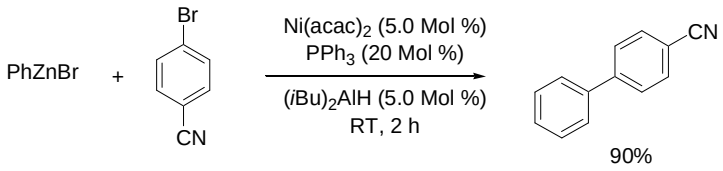
[a] Isolierte Ausbeute an analytisch reinem Produkt.
[b] Isolierte Ausbeute unter Verwendung von 3.0 Äquivalenten des Kupferreagenzes.

Auch unter Verwendung dieser neuen Reaktionsbedingungen konnte eine Vielzahl funktioneller Gruppen sowohl auf Seiten des Kuprats, als auch auf Seiten des Aryliodids toleriert werden. So lieferte beispielsweise die Umsetzung von 4-Methoxyphenylkuprat **(35)** mit Ethyl-4-iodbenzoat **(13)** oder 4-Iodbenzonitril **(23)** die gewünschten Produkte **36** und **70** in sehr guten Ausbeuten (76-78%, Eintrag 1 und 2, Tabelle 11). Unter Verwendung von 3.0 Äquivalenten 4-Methoxyphenylkuprat **(35)** lieferte die Reaktion mit Ethyl-4-iodbenzoat **(13)** exakt dieselbe Ausbeute von 78%, wie sie nun mit den optimierten Reaktionsbedingungen erhalten werden konnten (78%, Eintrag 1, Tabelle 11, vgl. 78%, Eintrag 3, Tabelle 4). Die Umsetzung von 4-Methoxyphenylkuprat **(35)** mit 2-Iodbenzophenon **(17)** lieferte das gewünschte Biphenyl **71** ebenfalls in guter Ausbeute (78%, Eintrag 3, Tabelle 11). Die Reaktion des geschützten Aldehyds **27** mit 3-Iodtrifluormethylbenzol **(72)** und Ethyl-4-iodbenzoat **(13)** lieferte die Verbindungen **73** und **74** ebenfalls mit zufrieden stellenden Ergebnissen (70-77%, Eintrag 4 und 5, Tabelle 11). Die Kreuzkupplung des elektronenarmen 4-Carbethoxyphenylkuprat **(19)** erfolgte unter diesen Bedingungen bereitwillig mit 4-Chloriodbenzol **(75)** und 4-Iodbenzonitril **(23)** und lieferte die gewünschten Produkte **76** und **25** nach 1 bis 5 h in guten Ausbeuten (61-73%, Eintrag 6 und 7, Tabelle 11). Auch die Umsetzung von 4-Carbethoxyphenylkuprat **(19)** mit 4-Iodbenzonitril **(23)** lieferte annähernd dasselbe Ergebnis für Verbindung **25**, wie bereits berichtet (73%, Eintrag 7, Tabelle 11, vgl., 72%, Eintrag 4, Tabelle 4).

4 Nickel-katalysierte Aryl-Aryl-Kreuzkupplung

4.1 Einführung

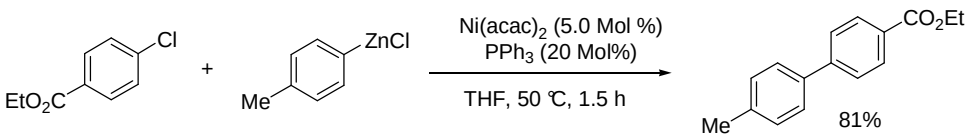
Die Synthese verschiedener Biphenyle mittels Nickel- oder Palladium-katalysierter Kreuzkupplung durch die Umsetzung von Arylzinkverbindungen mit Aryliodiden oder Arylbromiden wurde erstmals von *Negishi* vor 30 Jahren berichtet (Schema 30).[25]



Schema 30: Nickel-katalysierte Negishi-Kreuzkupplung.

Seitdem wurde diese Methode weiterentwickelt und stellt heutzutage eine der wichtigsten Reaktionen zur Darstellung funktionalisierter Biphenyle dar.[48] Wie bereits in der Einleitung erwähnt, waren die Fortschritte besonders in den letzten Jahren auf dem Gebiet der Kreuzkupplungen sehr groß. So können inzwischen auch Arylchloride zur Darstellung funktionalisierter Biphenyle in guten Ausbeuten mit Arylzinkverbindungen umgesetzt werden.[28,29] Die meisten dieser Kreuzkupplungen laufen jedoch unter der Verwendung des vergleichsweise teuren Palladiums als Katalysator ab.[30,31] Um dieses teure Element zu umgehen wird stets versucht, ähnlich gute Resultate mit dem wesentlich kostengünstigeren Nickel zu erzielen.

Die erste Nickel-katalysierte Negishi-Kreuzkupplung unter Verwendung von Arylchloriden wurde von *Miller* berichtet (Schema 31).[49]



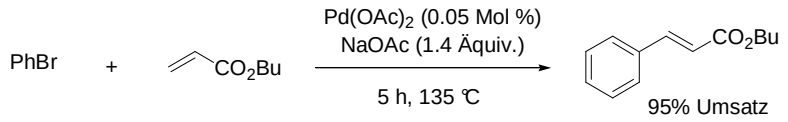
Schema 31: Nickel-katalysierte Negishi-Kreuzkupplung mit Arylchloriden.

---

[48] E.-I. Negishi, in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Eds. F. Diederich, P. J. Stang, Wiley-VCH, New York, **1998**.

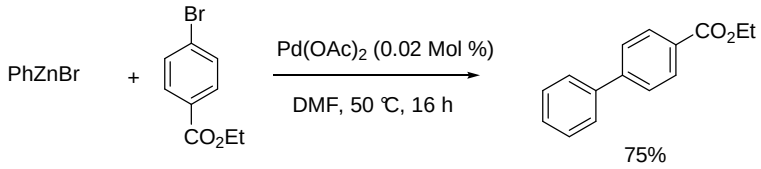
[49] J. A. Miller, R. P. Farrell, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6441.

Der Trend bei Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen verläuft stark dahingehend, dass immer effizientere und atomökonomischere Methoden entwickelt und die eingesetzten Katalysatormengen immer niedriger werden. So berichtete *de Vries* erstmals von einer ligandenfreien Palladium-katalysierten Heck-Reaktion unter Verwendung minimaler Mengen an Katalysator (Schema 32).[50]



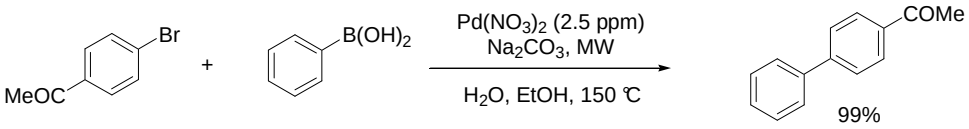
Schema 32: Palladium-katalysierte Heck-Reaktion unter Verwendung minimaler Katalysatormengen.

Weiterhin gelang *de Vries* die Erweiterung dieser Methode auf die Suzuki-, Kumada- und Negishi-Kreuzkupplung. So konnten Biphenyle unter Verwendung von lediglich 0.02 Mol % $Pd(OAc)_2$ in DMF bei 50 °C dargestellt werden (Schema 33).[32]



Schema 33: Palladium-katalysierte Negishi-Kreuzkupplung nach *de Vries.*

Auch *Leadbeater* berichtete von einer Palladium-katalysierten Suzuki-Kreuzkupplung unter Verwendung minimaler Mengen an Katalysator von 50 ppb bis 2.5 ppm (Schema 34).[51]



Schema 34: Palladium-katalysierte Suzuki-Kreuzkupplung nach *Leadbeater*.

---

[50] A. H. M. de Vries, J. M. C. A. Mulders, J. H. M. Mommers, H. J. W. Henerickx, J. G. de Vries, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3285.

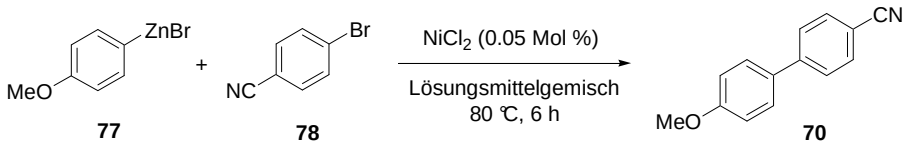
[51] (a) R. K. Arvela, N. E. Leadbeater, M. S. Sangi, V. A. Williams, P. Granados, R. D. Singer, *J. Org. Chem.* **2005,** *70*, 1786; (b) N. E. Leadbeater, V. A. Williams, T. M. Barnard, M. J. Collins Jr., *Organic Process Research & Development* **2006,** *10*, 833.

Eine Katalyse unter Verwendung minimaler Mengen Nickel wurde bislang noch nicht beschrieben.

4.2 Entwicklung einer Nickel-katalysierten Negishi-Kreuzkupplung mit minimalen Katalysatormengen

Da sich bereits minimale Mengen an Palladium-Katalysator als ausreichend für eine äußerst effiziente Kreuzkupplung erwiesen, sollte zunächst untersucht werden, ob das weitaus kostengünstigere Nickel nicht ähnlich effizient sein könnte. So wurde zunächst ein einfaches Testsystem gewählt und unter diversen Reaktionsbedingungen umgesetzt. Hierbei zeigte sich, dass teilweise schon 0.05 Mol % $NiCl_2$ ausreichend waren, um Arylzinkverbindungen mit Arylbromiden und –chloriden umzusetzen. Von entscheidender Wichtigkeit erwies sich die Wahl eines polaren Cosolvens (Tabelle 12). Als zu optimierende Reaktion wurde die Umsetzung von 4-Methoxyphenylzink **(77)** mit 4-Brombenzonitril **(78)** zu Biphenyl **70** gewählt. Die Reaktion wurde bei 80 °C für 6 h in verschiedenen Lösungsmitteln untersucht. Als Katalysator wurde $NiCl_2$ (0.05 Mol %) eingesetzt.

Tabelle 12: Optimierung des verwendeten Lösungsmittelgemischs.



Eintrag	Lösungsmittelgemisch	Ausbeute [%][a]
1	THF	<5
2	THF/DMPU (2:1)	25
3	THF/NMP (2:1)	34
4	THF/NEP (8:1)	54

[a] Isolierte Ausbeute an analytisch reinem Produkt.

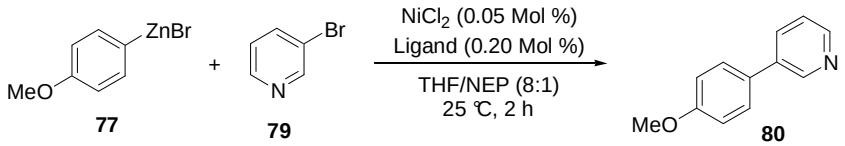
Die Ergebnisse dieses Lösungsmittelscreenings waren erstaunlich. So konnte bei der Durchführung der Reaktion in reinem THF auch nach 6 h bei 80 °C so gut wie kein Umsatz zum gewünschten Biphenyl **70** festgestellt werden (Eintrag 1, Tabelle 12). Durch den Einsatz polarer Cosolventien wie DMPU und NMP in einem Lösungsmittelgemisch THF/DMPU (2:1) und THF/NMP (2:1) konnte die Ausbeute des isolierten Biphenyls **70** auf immerhin 25

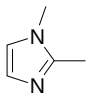
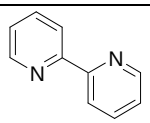
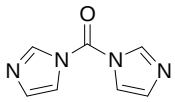
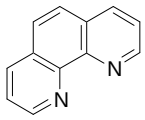
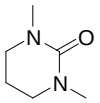
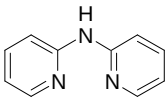
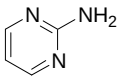
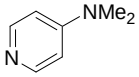
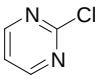
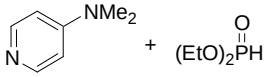
bzw. 34% gesteigert werden (Eintrag 2 und 3, Tabelle 12). Von den getesteten Lösungsmittelgemischen stellte sich ein Gemisch von THF/NEP (8:1) als das Optimale heraus und lieferte das gewünschte Produkt **70** in einer Ausbeute von 54% (Eintrag 4, Tabelle 12).

Nach der Wahl des geeigneten Lösungsmittels sollte der Einfluss verschiedener Liganden auf die Nickel-katalysierte Kreuzkupplung untersucht werden. Das gewählte Testsystem war in diesem Fall die Reaktion von 4-Methoxyphenylzink **(77)** mit 3-Brompyridin **(79)**. Diese beiden Substrate wurden in dem bereits optimierten Lösungsmittelgemisch THF/NEP (8:1), bei Raumtemperatur für 2 h mit $NiCl_2$ (0.05 Mol %) und verschiedenen Liganden (0.20 Mol %) miteinander zur Reaktion gebracht (Tabelle 13).

Zunächst wurden verschiedene Stickstoffliganden in dieser Testreaktion eingesetzt. Als Imidazolliganden wurden 1,2-Dimethyl-1*H*-imidazol sowie Di(1*H*-imidazolyl)methanon verwendet. Sie lieferten das gewünschte Biphenyl **80** in 34 und 37% Ausbeute (Eintrag 1 und 2, Tabelle 13). Auch die Verwendung von mehr DMPU zeigte keine Verbesserung (36%, Eintrag 3, Tabelle 13). Deshalb sollten nun stickstoffhaltige sechsgliedrige Aromaten als Liganden untersucht werden. So kamen zunächst 2-Chlor- und 2-Aminopyrimidin zum Einsatz, doch auch diese beiden Liganden lieferten Produkt **80** in 36% Ausbeute (Eintrag 4 und 5, Tabelle 13). Die Verwendung verschiedener Pyridinliganden steigerte den Umsatz im besten Fall bei Verwendung von 2,2'-Bipyridin, auf 43% (Eintrag 6 und 7, Tabelle 13). 1,10-Phenanthrolin, Dipyridin-2-ylamin und 4-Dimethylaminopyridin ergaben ebenfalls keine Zunahme des Umsatzes (32-37% Einträge 8-10, Tabelle 13). Deshalb sollte nun doch ein Phosphorligand zum Einsatz kommen. Hierfür wurde Diethylphosphit als Ligand ausgewählt und lieferte tatsächlich das gewünschte Biphenyl **80** in einer Ausbeute von 70% (Eintrag 11, Tabelle 13). Des Weiteren wurde nun untersucht, wie sich ein Ligandengemisch in der Nickel-katalysierten Kreuzkupplung bewähren würde. Hierzu wurde ein Gemisch von DMAP/$(EtO)_2P(O)H$ (1:1) eingesetzt, welches sich sogleich als optimal heraus stellte und das gewünschte Produkt **80** in exzellenter Ausbeute lieferte (81%, Eintrag 12, Tabelle 13). Mit den optimierten Reaktionsbedingungen konnten 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (1.3 Äquiv.), $ZnBr_2$ (1.1 Äquiv.), 3-Brompyridin **(79)** (1.0 Äquiv.), DMAP/$(EtO)_2P(O)H$ (0.20 Mol %) und $NiCl_2$ (0.05 Mol %) in einem Lösungsmittelgemisch aus THF/NEP (8:1) bei Raumtemperatur umgesetzt werden und lieferten nach bereits 2 h Biphenyl **80** in 81% Ausbeute.

Tabelle 13: Test verschiedener Liganden in der Nickel-katalysierten Kreuzkupplung.



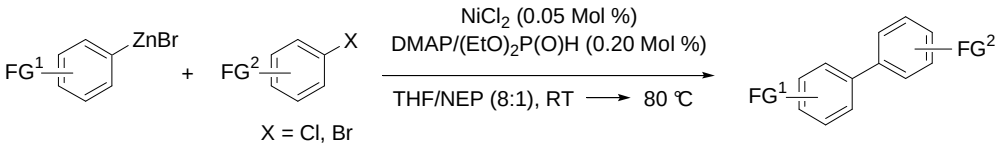
Eintrag	Ligand	Ausbeute [%][a]	Eintrag	Ligand	Ausbeute [%][a]
1		34	7		43
2		37	8		37
3		36	9		32
4		36	10		35
5		36	11		70
6		38	12		81

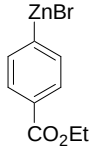
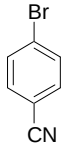
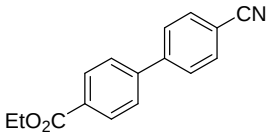
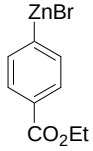
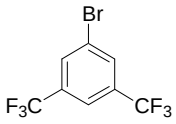
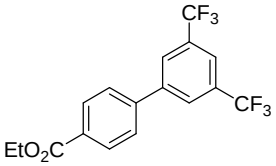
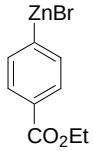
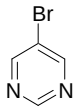
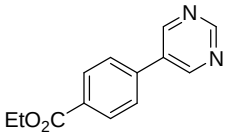
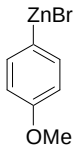
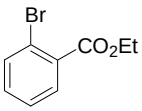
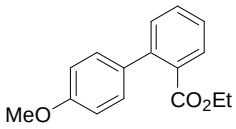
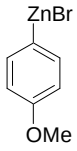
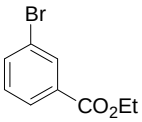
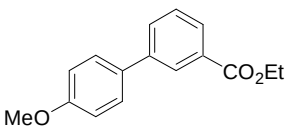
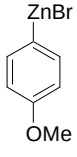
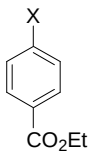
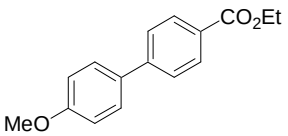
[a] Die Ausbeuten wurden durch GC-Analyse mit *n*-Decan als internem Standard und einer Referenzprobe des Biphenyls bestimmt.

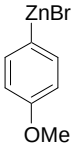
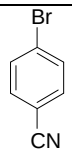
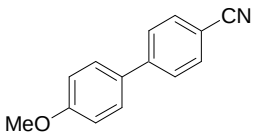
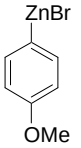
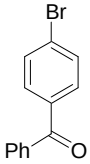
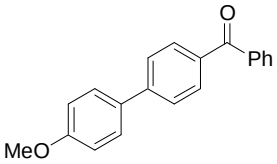
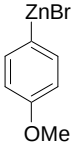
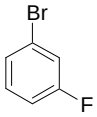
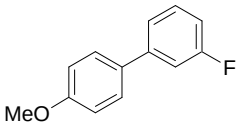
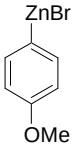
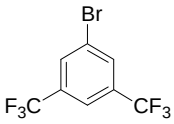
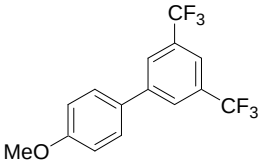
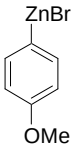
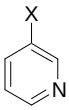
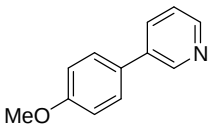
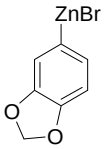
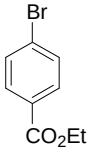
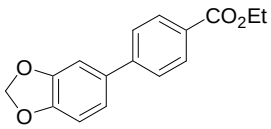
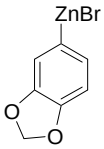
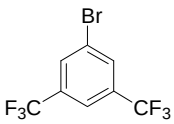
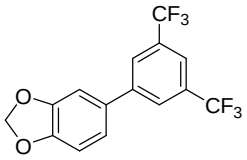
4.3 Darstellung der Kupplungsprodukte

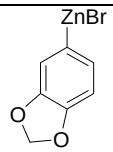
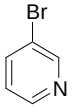
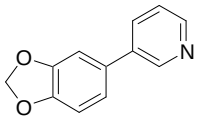
Diese neue Methode zur Darstellung funktionalisierter Biphenyle sollte auf die Vielseitigkeit der einzusetzenden Substrate untersucht werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 zusammengefasst.

Tabelle 14: Nickel-katalysierte Aryl-Aryl-Kreuzkupplung.



Eintrag	Arylzinkbromid	Arylhalogenid	Produkt	Temp. [°C] Zeit [h]	Ausbeute [%][a]
1				25,5	60
	81	**78**	**25**		
2				80, 5	55
	81	**82**	**83**		
3				25, 24	60
	81	**84**	**85**		
4				25, 4	52
	77	**86**	**87**		
5				25, 1	91
	77	**88**	**90**		
6					
	77	**89** = Br	**36**	25, 1	87
		91 = Cl		25, 48	83

Eintrag	Arylzink-bromid	Arylhalogenid	Produkt	Temp. [°C] Zeit [h]	Ausbeute [%][a]
7				50, 3 d	83
	77	**78**	**70**		
8				25, 3	73
	77	**92**	**94**		
9				25, 2	86
	77	**93**	**95**		
10				25, 2	53
	77	**82**	**96**		
11					
	72	**79,** X= Br	**80**	25, 2	81, (82)[b]
		97, X= Cl		25, 12	68
12				25, 5	94
	98	**89**	**99**		
13				25, 12	83
	98	**82**	**100**		

Eintrag	Arylzinkbromid	Arylhalogenid	Produkt	Temp. [°C] Zeit [h]	Ausbeute [%][a]
14	 **98**	 **79**	 **42**	25, 5	83

[a] Isolierte Ausbeute an analytisch reinem Produkt.
[b] Bei einer Ansatzgröße von 20.0 mmol lieferte die Reaktion nach 2 h bei RT 82% isolierte Ausbeute.

Die in Tabelle 14 dargestellten Ergebnisse verdeutlichen die breite Anwendbarkeit dieser Methode unter Verwendung kleinster Mengen an Nickel als Katalysator. So konnte eine Vielzahl verschiedener Elektrophile mit funktionellen Gruppen, wie Ester-, Cyano-, Keto- oder Trifluormethylgruppen, sowie verschiedene Heterozyklen unter diesen Reaktionsbedingungen mit Arylzinkreagenzien umgesetzt werden. Außerdem konnte die Nickel-katalysierte Kreuzkupplung sowohl mit elektronenreichen als auch mit elektronenarmen Zinkreagenzien durchgeführt werden.

So lieferte die Umsetzung des elektronenarmen 4-Carbethoxyphenylzinkbromid **(81)** mit dem ebenfalls elektronenarmen 4-Brombenzonitril **(78)** Kupplungsprodukt **25** in 60% Ausbeute (Eintrag 1, Tabelle 14). Auch die Reaktion von 4-Carbethoxyphenylzinkbromid **(81)** und dem sehr elektronenarmen 3,5-Bistrifluormethylbrombenzol **(82)** ergab Biphenyl **83** nach 5 h in einer moderaten Ausbeute von 55% (Eintrag 2, Tabelle 14). Diese Reaktion musste allerdings bei einer erhöhten Temperatur von 80 °C durchgeführt werden. Die Nickel-katalysierte Kreuzkupplung erlaubte des Weiteren den Einsatz von heterozyklischen Elektrophilen wie 5-Brompyrimidin **(84)**, das mit 4-Carbethoxyphenylzinkbromid **(81)** innerhalb 24 h bei Raumtemperatur zum gewünschten Produkt **85** umgesetzt werden konnte (60%, Eintrag 3, Tabelle 14).

Bei der Untersuchung des Einflusses von *ortho*-, *meta*- und *para*-Substituenten am Elektrophil auf diese Negishi-Kreuzkupplung war ein deutlicher Reaktivitätsunterschied festzustellen. So benötigte die Reaktion von 4-Methoxyphenylzinkbromid **(77)** mit Ethyl-2-brombenzoat **(86)** 4 h bei Raumtemperatur und lieferte das gewünschte Biphenyl **87** in lediglich 52% Ausbeute (Eintrag 4, Tabelle 14). Grund hierfür könnte eine sterische Hinderung durch die Estergruppe in *ortho*-Position sein. Wurden dagegen Ethyl-3-brombenzoat **(88)** oder Ethyl-4-brombenzoat **(89)** der Kreuzkupplung unterworfen, so konnten Biphenyl **90** oder **36** bereits nach 1 h bei Raumtemperatur in ausgezeichneten Ausbeuten von 91% und 87% erhalten werden (Eintrag 5 und 6, Tabelle 14). Neben

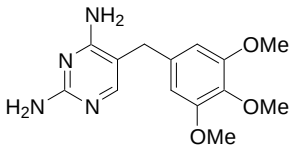
Arylbromiden sollten auch Arylchloride getestet werden. So verlängerte der Einsatz von Ethyl-4-chlorbenzoat **(91)** die Reaktionszeit zwar auf 48 h bei RT, lieferte aber Biphenyl **36** dennoch in sehr guten 83% Ausbeute (Eintrag 6, Tabelle 14).

Die Reaktion von 4-Methoxyphenylzinkbromid **(77)** mit anderen elektronenarmen Elektrophilen, wie 4-Brombenzonitril **(78)**, 4-Brombenzophenon **(92)**, 3-Fluorbrombenzol **(93)** oder auch 3,5-Bistrifluormethylbrombenzol **(82)** lieferte die gewünschten Biphenyle **70** und **94-96** in moderaten bis guten Ausbeuten (53-86%, Einträge 7-10, Tabelle 14). Wie bereits bei der Optimierung des Ligandsystems beschrieben, lieferte die Umsetzung von 4-Methoxyphenylzinkbromid **(77)** mit 3-Brompyridin **(79)** Biphenyl **80** bereits nach 2 h bei Raumtemperatur in 81% Ausbeute (Eintrag 11, Tabelle 14). Des Weiteren wurde anhand dieser Reaktion erneut der Einsatz eines Chloraromaten, nämlich 3-Chlorpyridin **(97)** als Elektrophil untersucht. Das gewünschte Biphenyl **80** konnte nach 12 h bei Raumtemperatur in guter Ausbeute isoliert werden (68%, Eintrag 11, Tabelle 14). Anhand dieses Reaktionsbeispiels sollte auch getestet werden, ob es möglich sei, die Reaktion in größerem Maßstab durchzuführen. So wurde ein 20.0 mmol Ansatz mit 4-Methoxyphenylzinkbromid **(77)** und 3-Brompyridin **(79)** durchgeführt, der das gewünschte Produkt **80** nach 2 h in 82% Ausbeute lieferte (Eintrag 11, Tabelle 14). Exzellente Ergebnisse lieferten auch die Reaktionen des elektronenreichen 5-(1,3-Benzodioxolyl)zinkbromids **(98)** mit verschiedenen Elektrophilen. So ergab die Umsetzung von 5-(1,3-Benzodioxolyl)zinkbromid **(98)** mit Ethyl-4-brombenzoat **(89)** Biphenyl **99** nach 5 h bei Raumtemperatur in 94% Ausbeute (Eintrag 12, Tabelle 14). Auch die Reaktionen von 5-(1,3-Benzodioxolyl)zinkbromid **(98)** mit 3,5-Bistrifluormethylbrombenzol **(82)** bzw. 3-Brompyridin **(79)** konnten erfolgreich durchgeführt werden und ergaben die gewünschten Produkte **100** und **42** in jeweils 83% Ausbeute (Eintrag 13 und 14, Tabelle 14).

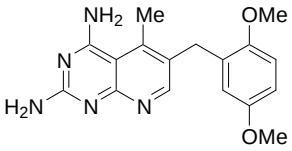
5 Kupfer-katalysierte Aryl-Benzyl-Kreuzkupplung

5.1 Einführung

Neben der Knüpfung neuer C-C-Bindungen zwischen sp^2-hybridisierten Zentren ist auch die Verknüpfung eines Csp^2-hybridisierten mit einem Csp^3-hybridisierten Kohlenstoff von entscheidender Wichtigkeit. Dadurch können beispielsweise Diarylmethane, die häufig als Bausteine in pharmakologisch interessanten Verbindungen auftreten, aufgebaut werden.[52] Zwei im Handel erhältliche wichtige Vertreter dieser Klasse sind Trimethoprim **(101)**, ein antibakterielles Medikament, das in Kombination mit Sulfamethoxazol beispielsweise gegen Infektionen der Harnröhre verabreicht wird,[53] oder auch Piritrexim **(102)**, ein Dihydrofolase-Reduktase-Inhibitor, welches in der klinischen Phase II auf seine Wirksamkeit gegen Blasenkrebs gestestet wird (Abbildung 3).[54]



Trimethoprim (101)



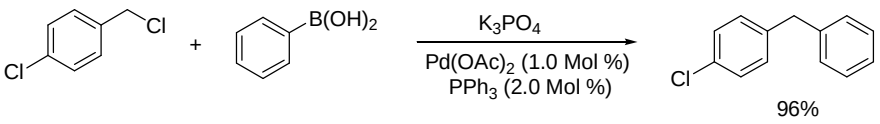
Piritrexim (102)

Abbildung 3: Trimethoprim und Piritrexim.

Die Erforschung benzylischer Kreuzkupplungen blieb jedoch zunächst aufgrund der als Startmaterialien eingesetzten Benzylhalogenide eingeschränkt. Die verwendeten Benzylhalogenide waren oft stark reizend oder instabil und neigten zur Polymerisation.
So berichtete *Monteiro* zwar eine effiziente, Palladium-katalysierte Suzuki-Kreuzkupplung von Arylboronsäuren mit Benzylhalogeniden, aber die Variation funktioneller Gruppen und damit die Vielfältigkeit der erhaltenen Substrate blieb beschränkt (Schema 35).[55]

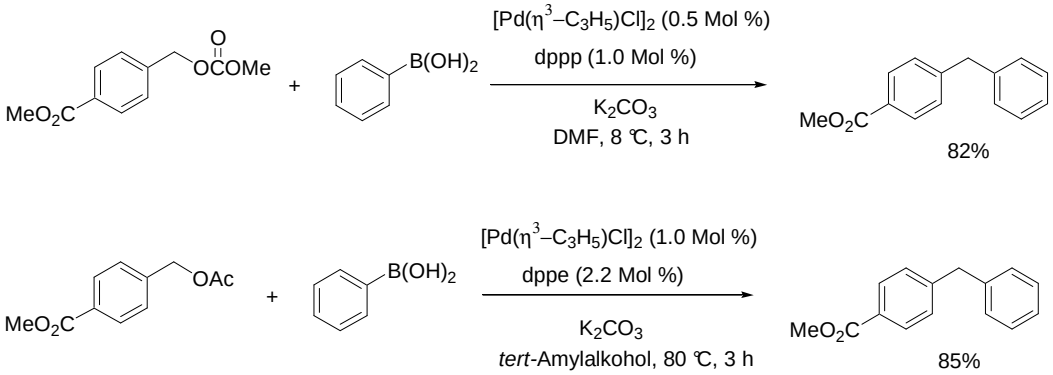
---

[52] (a) Y.-Y. Ku, R. R. Patel, D. P. Sawick, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1949; (b) R.-J. de Lang, M. J. C. M. van Hooijdonk, L. Brandsma, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2953; (c) J. S. Wai, M. S. Egbertson, L. S. Payne, T. E. Fisher, M. W. Embrey, L. O. Tran, J. Y. Melamed, H. M. Langford, J. P. Guare, Jr., L. Zhuang, V. E. Grey, J. P. Vacca, M. K. Holloway, A. M. Naylor-Olsen, D. J. Hazuda, P. J. Felock, A. L. Wolfe, L. J. Gabryelski, S. D. Young, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4923.
[53] H. T. Khosroshahi, A. N. Mogaddam, M. M. Shoja, *Transplant. Proc.* **2006**, *7*, 2062.
[54] J. A. Fraser, J. Bartlett, *Drugs* **1999**, *11*, 1183.
[55] S. M. Nobre, A. L. Monteiro, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8225.



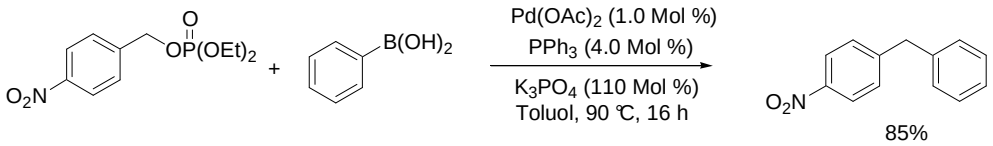
Schema 35: Palladium-katalysierte Kreuzkupplung von Benzylhalogeniden und Arylboronsäuren.

Um möglichst einfach eine große Substanzbibliothek zum Test aktiver Verbindungen zu synthetisieren wurden deshalb immer neue und effizientere Methoden zur Verknüpfung von Benzylverbindungen und Arylhalogeniden entwickelt, welche nicht auf Benzylhalogenide als Edukte zurückgreifen mussten. So wurde kürzlich von *Kuwano* sowohl eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung unter Verwendung benzylischer Acetate, als auch benzylischer Carbonate mit Arylboronsäuren berichtet (Schema 36).[56]



Schema 36: Verwendung von benzylischen Carbonaten und Acetaten als Elektrophile.

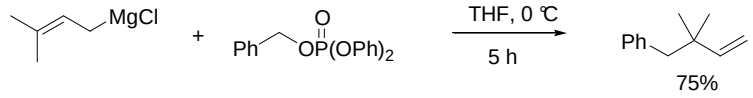
Auch *McLaughlin* gelang es Benzylhalogenide zu vermeiden, indem er die entsprechenden benzylischen Phosphate in einer Suzuki-Kreuzkupplung mit Arylboronsäuren umsetzte und so die gewünschten Diarylmethane erhielt (Schema 37).[57]



Schema 37: Verwendung benzylischer Phosphate als Elektrophile.

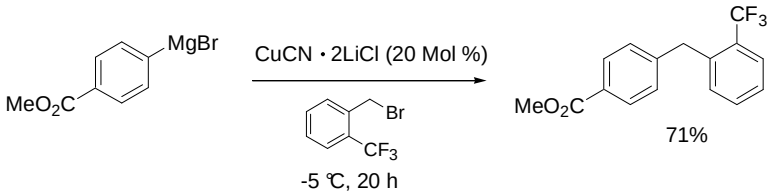
[56] (a) M. Yokogi, R. Kuwano, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 945; (b) M. Yokogi, R: Kuwano, *Chem. Commun.* **2005**, 5899.
[57] M. McLaughlin, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4875.

Benzylische Phosphate sind jedoch nicht nur gute Elektrophile in einer Palladium-katalysierten Kreuzkupplung, sondern lassen sich auch hervorragend mit Organomagnesiumreagenzien umsetzen, was erstmals von *Yamamoto* berichtet wurde (Schema 38).[58]



Schema 38: Erste Umsetzung von Benzylphosphaten mit Grignard-Reagenzien.

Neben der Palladium-katalysierten Kreuzkupplung benzylischer Verbindungen mit Arylhalogeniden wurde unter anderem von *Knochel* eine Kupfer-katalysierte Kreuzkupplung zur Bindungsknüpfung von Csp^2- und Csp^3-Zentren entwickelt.[59] Diese Methode ermöglichte unter anderem auch die Darstellung von Diarylmethanen unter Verwendung von Organomagnesiumreagenzien und Benzylbromiden (Schema 39).



Schema 39: Darstellung von Diarylmethanen unter Kupfer-Katalyse.

5.2 Entwicklung und Optimierung einer Kupfer-katalysierten Aryl-Benzyl-Kreuzkupplung

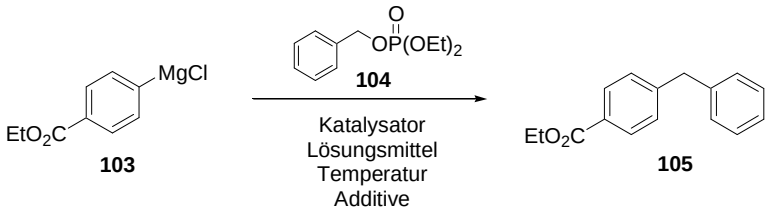
In dieser Arbeit sollte nun eine Methode zur Darstellung hochfunktionalisierter, sowie heterozyklischer Diarylmethane unter Verwendung möglichst einfach zugänglicher und günstiger Benzylverbindungen und Arylmagnesiumverbindungen entwickelt werden. Als Ersatz für Benzylhalogenide wurden Benzylphosphate ausgewählt, welche sehr einfach aus den entsprechenden benzylischen Alkoholen und Diethylchlorphosphat darzustellen waren, und sich des Weiteren als erstaunlich stabil erwiesen.

---

[58] (a) A. Yanagisawa, H. Hibino, N. Nomura, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5879; (b) A. Yanagisawa, N. Nomura, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6017.

[59] (a) W. Dohle, D. M. Lindsay, P. Knochel, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2871; (b) B. H. Lipshutz, S. Sengupta, *Org. React.* **1992**, *41*, 135; (c) J. Novak, C. A. Salemink, *Synthesis* **1983**, 597; (d) K. Onuma, H. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 2582; (e) J. F. Normant, J. Villieras, F. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 3263; (f) L. Friedman, A. Shani, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7101; (g) G. Fouquet, M. Schlosser, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 82; (h) A. Yanagisawa, N. Nomura, H. Yamamoto, *Synlett* **1993**, 689.

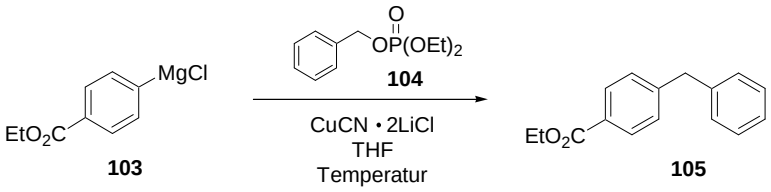
Als Testsystem wurde hierfür die Reaktion von 4-Carbethoxyphenylmagnesiumchlorid **(103)** und Diethylbenzylphosphat **(104)** gewählt (Schema 40). Anhand dieses Testsystems sollten verschiedene Katalysatoren, Lösungsmittel und Additive, sowie die optimale Temperatur zur Darstellung funktionalisierter Diarylmethane ermittelt werden.



Schema 40: Verwendetes Testsystem zur Entwicklung und Optimierung einer neuen Diarylmethan-Synthese.

Von entscheidender Wichtigkeit für eine erfolgreiche Kreuzkupplung war die Reaktionsdurchführung. So musste das Phosphat vorgelegt und das Organomagnesiumreagenz mit einer Spritzenpumpe oder Kanüle über 30 min zugegeben werden. Anderenfalls konnten Nebenreaktionen beobachtet werden, oder ging ein Teil des Organomagnesiumreagenzes in Form von Homokupplung verloren. Zunächst sollte die Reaktion mit den bereits von *Knochel* publizierten Bedingungen[59a] unter Verwendung von 4-Carbethoxyphenylmagnesiumchlorid **(103)** und CuCN·2LiCl (20 Mol %) in THF bei verschiedenen Temperaturen mit Diethylbenzylphosphat **(104)** wiederholt werden, um die Reaktivität der Benzylphosphate im Vergleich zu den Benzylhalogeniden abschätzen zu können. Anschließend sollte die optimale Temperatur ermittelt werden (Tabelle 15).
So konnte bei der für Benzylbromide optimalen Temperatur von -5 °C unter Verwendung von Diethylbenzylphosphat **(104)** auch nach 18 h keine Reaktion mit 4-Carbethoxyphenylmagnesiumchlorid **(103)** beobachtet werden (Eintrag 1, Tabelle 15).

Tabelle 15: Temperaturoptimierung für die Kupfer-katalysierte Aryl-Benzyl-Kreuzkupplung.



Eintrag	Temperatur [°C]	CuCN·2LiCl [Mol %]	Zeit [h]	Ausbeute [%][a]
1	-5	20	18	Keine Reakt.
2	5	20	18	Keine Reakt.
3	25	20	18	10
4	60	20	12	35
5	60	---	18	Keine Reakt.

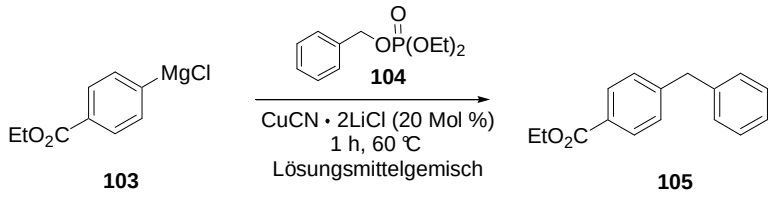
[a] Isolierte Ausbeute an analytisch reinem Produkt.

Auch eine leichte Temperaturerhöhung auf 5 °C zeigte keine Auswirkungen auf die Umsetzung von 4-Carbethoxyphenylmagnesiumchlorid **(103)** mit Diethylbenzylphosphat **(104)** (Eintrag 2, Tabelle 15). Erst bei Erwärmung der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur konnte nach 18 h eine Ausbeute von 10% des gewünschten Diarylmethans **105** isoliert werden (Eintrag 3, Tabelle 15). Als optimale Reaktionstemperatur erwiesen sich 60 °C, da bei dieser Temperatur Produkt **105** nach 12 h in 35% Ausbeute isoliert werden konnte (Eintrag 4, Tabelle 15); bei weiterer Temperaturerhöhung wurde das verwendete Organomagnesiumreagenz **103** zerstört, bevor es die Reaktion mit Diethylbenzylphosphat **(104)** eingehen konnte. Ohne die Verwendung von Kupfer konnte auch nach 18 h bei 60 °C keine Reaktion beobachtet werden (Eintrag 5, Tabelle 15).

Des Weiteren sollte der Einfluss verschiedener Lösungsmittel anhand der Reaktion von 4-Carbethoxyphenylmagnesiumchlorid **(103)** und Diethylbenzylphosphat **(104)** unter Verwendung von CuCN·2LiCl (20 Mol %) nach 1 h bei 60 °C untersucht werden (Tabelle 16).

Es stellte sich heraus, dass die Verwendung polarer Solventien wie DME, DMAC, NMP oder DMPU entscheidend war. So lieferte die Reaktion von 4-Carbethoxyphenylmagnesiumchlorid **(103)** mit Diethylbenzylphosphat **(104)** in THF nach 18 h eine isolierte Ausbeute an Diarylmethan **105** von 35% (Eintrag 1, Tabelle 16).

Tabelle 16: Lösungsmitteloptimierung für die Kupfer-katalysierte Aryl-Benzyl-Kreuzkupplung.



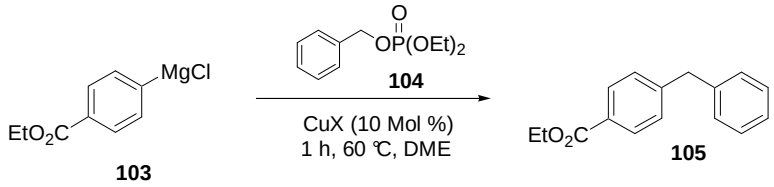
Eintrag	Lösungsmittelgemisch	Ausbeute [%][a]
1	THF	35
2	DME	70
3	DME/DMPU (1:1)	65
4	DME/DMAC (1:1)	64
5	DME/NMP (1:1)	54

[a] Isolierte Ausbeute an analytisch reinem Produkt.

Die Durchführung der Reaktion in DME lieferte jedoch bereits nach 1 h bei 60 °C das gewünschte Produkt **105** in 70% Ausbeute (Eintrag 2, Tabelle 16). Deshalb wurden weitere polare Lösungsmittel als Gemisch mit DME untersucht, aber sowohl eine Mischung aus DME/DMPU (1:1) und DME/DMAC (1:1) als auch DME/NMP (1:1) verschlechterten die Ausbeuten von Diarylmethan **105** wieder (54-65%, Einträge 3-5, Tabelle 16). DME lieferte somit das beste Ergebnis und wurde deshalb für die weiteren Reaktionen verwendet.

Es wurden nun verschiedene Kupfersalze in der Testreaktion von 4-Carbethoxyphenylmagnesiumchlorid **(103)** und Diethylbenzylphosphat **(104)** unter den soweit optimierten Bedingungen in DME bei 60 °C eingesetzt. Die Menge der verwendeten Kupfersalze wurde zum Test auf 10 Mol % reduziert (Tabelle 17).

Tabelle 17: Test verschiedener Kupfersalze für die Kupfer-katalysierte Aryl-Benzyl-Kreuzkupplung.



Eintrag	Kupfersalze	Ausbeute [%][a]
1	CuCN·2LiCl	65
2	CuCl	74
3	CuBr	73
4	CuI	74

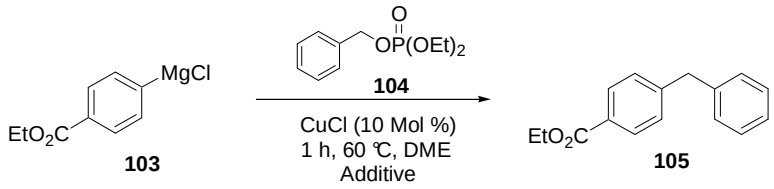
[a] Isolierte Ausbeute an analytisch reinem Produkt.

Die Kupfer-katalysierte Kreuzkupplung unter Verwendung von 10 Mol % CuCN·2LiCl ergab nach 1 h bei 60 °C in DME das gewünschte Diarylmethan **105** in 65% (Eintrag 1, Tabelle 17).

Durch den Einsatz von Kupferchlorid, -bromid und -iodid konnte eine leichte Ausbeutesteigerung verglichen zu CuCN·2LiCl erzielt werden (73-74%, Eintrag 2-4, Tabelle 17). Da diese Kupfersalze weniger toxisch sind und bessere Ausbeuten ergaben, wurde im weiteren Verlauf der Reaktionsoptimierung das kostengünstigste Kupferchlorid verwendet. Unter diesen Bedingungen wurde das Diarylmethan **105** nach der Umsetzung von 4-Carbethoxyphenylmagnesiumchlorid **(103)** mit Diethylbenzylphosphat **(104)** in 74% Ausbeute erhalten (Eintrag 2, Tabelle 17).

Da bereits bekannt war, dass Phosphite Organomagnesiumreagenzien stabilisieren können, sollte als nächstes Triethylphosphit als Additiv getestet werden.[59a] Zur gleichen Zeit sollte der Einfluss von Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) auf die Kupfer-katalysierte Reaktion untersucht werden, da *Knochel* bereits den positiven Einfluss von TBAI auf benzylische Kreuzkupplungen berichtete.[26] Als Testsystem wurde erneut die Reaktion von 4-Carbethoxyphenylmagnesiumchlorid **(103)** mit Diethylbenzylphosphat **(104)** in DME bei 60 °C mit CuCl (10 Mol %) als Katalysator untersucht (Tabelle 18).

Tabelle 18: Test verschiedener Additive.

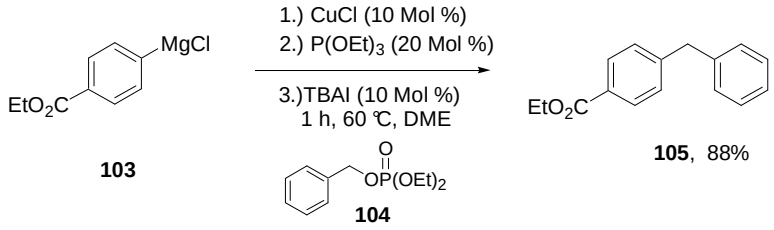


Eintrag	$P(OEt)_3$ [Mol %]	TBAI [Mol %]	Ausbeute [%][a]
1	20	---	75
2	---	10	80
3	20	10	88

[a] Isolierte Ausbeute an analytisch reinem Produkt.

So hatte der Einsatz von Triethylphosphit $P(OEt)_3$ (20 Mol %) allein keine nennenswerte Steigerung der Ausbeute zur Folge (75%, Eintrag 1, Tabelle 18). Die Verwendung von TBAI (10 Mol %) als Additiv hatte immerhin eine Verbesserung der Ausbeute um 5% zur Folge (Eintrag 2, Tabelle 18). Es zeigte sich jedoch, dass eine Kombination aus $P(OEt)_3$ und TBAI im Verhältnis 2:1 exzellente Resultate lieferte (88%, Eintrag 3, Tabelle 18). Unter diesen endgültig optimierten Reaktionsbedingungen ergab die Umsetzung von 4-Carbethoxyphenylmagnesiumchlorid **(103)** (1.5 Äquiv.), CuCl (10 Mol %), $P(OEt)_3$

(20 Mol %), Diethylbenzylphosphat **(104)** (1.0 Äquiv.) und TBAI (10 Mol %) in DME bei 60 °C das gewünschte Produkt **105** in 88% Ausbeute (Schema 41).

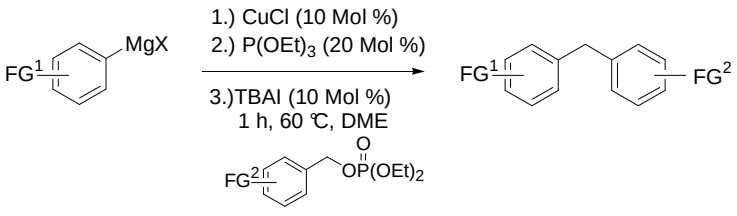


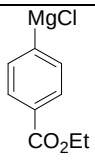
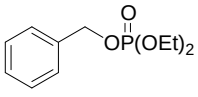
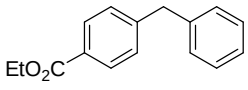
Schema 41: Optimierte Reaktionsbedingungen der Kupfer-katalysierten Aryl-Benzyl-Kreuzkupplung.

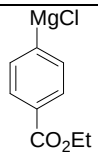
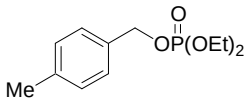
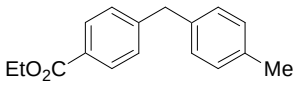
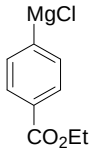
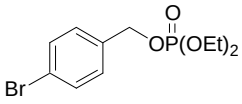
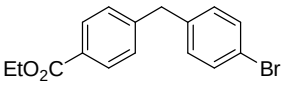
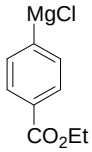
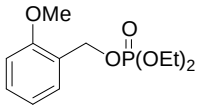
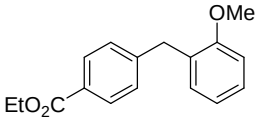
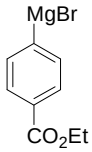
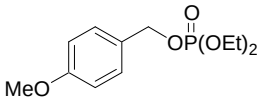
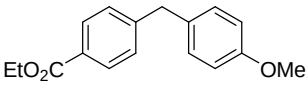
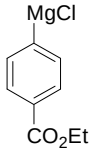
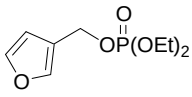
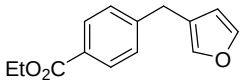
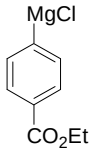
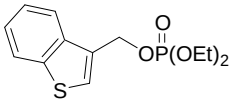
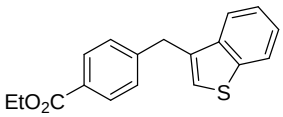
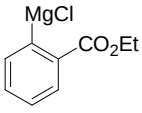
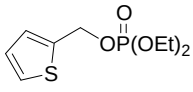
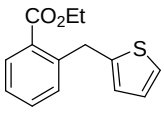
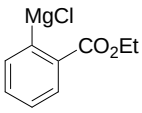
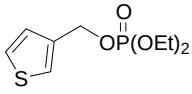
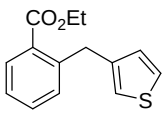
5.3 Darstellung von Diarylmethanen mittels Kupfer-katalysierter Aryl-Benzyl-Kreuzkupplung

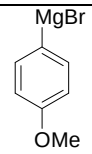
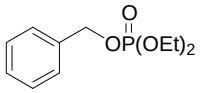
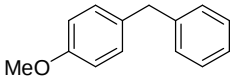
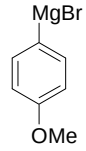
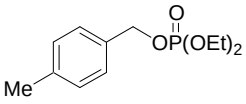
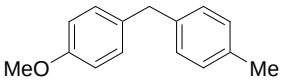
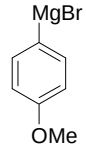
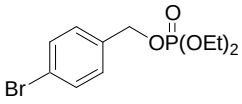
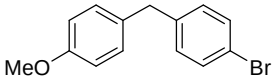
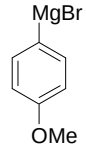
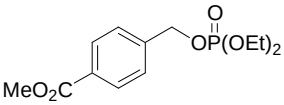
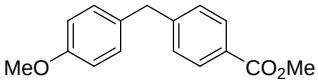
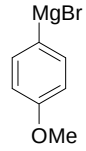
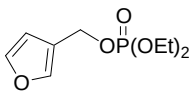
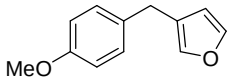
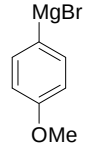
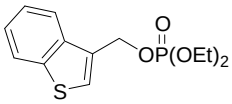
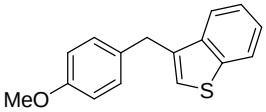
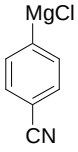
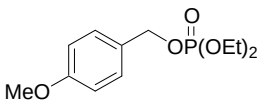
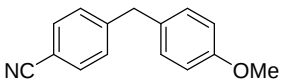
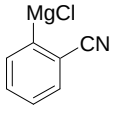
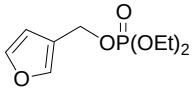
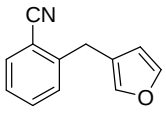
Mit der am Beispiel von Diethylbenzylphosphat **(104)** entwickelten Methode wurde eine Vielzahl funktionalisierter Diarylmethane unter Verwendung von aromatischen Organomagnesiumreagenzien und diversen Benzylphosphaten dargestellt. In allen Fällen war bereits nach 1 h bei 60 °C vollständiger Umsatz erreicht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 19 zusammengefasst.

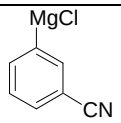
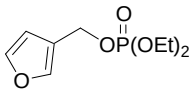
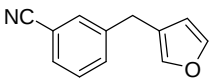
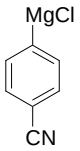
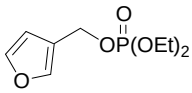
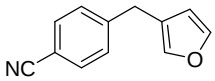
Tabelle 19: Kupfer-katalysierte Kreuzkupplung von Arylmagnesiumverbindungen mit Benzylphosphaten.



Eintrag	Grignard-Reagenz	Benzylphosphat	Produkt	Ausbeute [%][a]
1				88
	103	**104**	**105**	

Eintrag	Grignard-Reagenz	Benzylphosphat	Produkt	Ausbeute [%][a]
2				88
	103	**106**	**107**	
3				72
	103	**108**	**109**	
4				81
	103	**110**	**112**	
5				81
	103	**111**	**113**	
6				82
	103	**114**	**116**	
7				54
	103	**115**	**117**	
8				75
	118	**119**	**121**	
9				82
	118	**120**	**122**	

Eintrag	Grignard-Reagenz	Benzylphosphat	Produkt	Ausbeute [%][a]
10	 **123**	 **104**	 **124**	73
11	 **123**	 **106**	 **125**	80
12	 **123**	 **108**	 **126**	70
13	 **123**	 **127**	 **128**	57
14	 **123**	 **114**	 **129**	63
15	 **123**	 **115**	 **130**	63
16	 **131**	 **111**	 **132**	72
17	 **133**	 **114**	 **135**	88

Eintrag	Grignard-Reagenz	Benzylphosphat	Produkt	Ausbeute [%][a]
18	 **134**	 **114**	 **136**	60
19	 **131**	 **114**	 **137**	63

[a] Isolierte Ausbeute an analytisch reinem Produkt.

Als besonders effizientes Organomagnesiumreagenz in dieser Kupfer-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion erwies sich das 4-Carbethoxyphenylmagnesiumchlorid **(103)**, das mit einer Vielzahl von aromatischen und heteroaromatischen Benzylverbindungen in exzellenten Ausbeuten umgesetzt werden konnte. Je elektronenreicher hierbei die Substituenten am Diethylbenzylphosphat waren, desto bessere Ausbeuten der gewünschten Produkte konnten erzielt werden. Dies ist besonders zu erwähnen, da die korrespondierenden elektronenreichen Benzylhalogenide umso weniger stabil sind, je elektronenreicher sie sind und somit nur unter erschwerten Bedingungen einer Kreuzkupplung unterzogen werden können.

So lieferten die Kreuzkupplungen von 4-Carbethoxyphenylmagnesiumchlorid **(103)** mit Benzyldiethylphosphat **(104)** und 4-Methylbenzyldiethylphosphat **(106)** die gewünschten Produkte **105** und **107** in jeweils 88% Ausbeute (Eintrag 1 und 2, Tabelle 19). Wurde 4-Carbethoxyphenylmagnesiumchlorid **(103)** mit 4-Brombenzyldiethylphosphat **(108)** umgesetzt, konnte Diarylmethan **109** in 72% Ausbeute isoliert werden (Eintrag 3, Tabelle 19), die Umsetzung von 4-Carbethoxyphenylmagnesiumchlorid **(103)** mit *ortho*- oder *para*-Methoxybenzyldiethylphosphat **(110)** und **(111)** ergab die gewünschten Produkte **112** und **113** in 81% Ausbeute (Eintrag 4 und 5, Tabelle 19). Neben carbozyklischen Phosphaten konnten auch heterozyklische Verbindungen, wie 3-Furylmethyldiethylphosphat **(114)** oder 3-Benzothienylmethyldiethylphosphat **(115)** erfolgreich mit 4-Carbethoxyphenyl-magnesiumchlorid **(103)** zu den Verbindungen **116** und **117** umgesetzt werden (54-82%, Eintrag 6 und 7, Tabelle 19). Des Weiteren konnte die Kreuzkupplung von 2-Carbethoxyphenylmagnesiumchlorid **(118)** sowohl mit 2-Thienylmethyldiethylphosphat **(119)** als auch 3-Thienylmethyldiethylphosphat **(120)** realisiert werden und lieferte

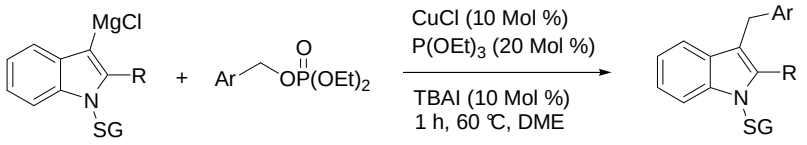
Verbindung **121** und **122** in 75 und 82% Ausbeute (Eintrag 8 und 9, Tabelle 19). Wurde das elektronenreiche 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid **(123)** eingesetzt, so konnten ebenfalls verschiedene Diarylmethane mit guten Resultaten synthetisiert werden. Auch hier zeigte sich, dass elektronenreiche Phosphate etwas bessere Ausbeuten lieferten, was auf einen kationischen Mechanismus hindeuten könnte. Die Reaktion von Organomagnesiumverbindung **123** mit Benzyldiethylphosphat **(104)** lieferte Verbindung **124** in 73% (Eintrag 10, Tabelle 19), die mit 4-Methylbenzyldiethylphosphat **(106)** das Produkt **125** in 80% Ausbeute (Eintrag 11, Tabelle 19). Auch die Umsetzung von 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid **(123)** mit 4-Brombenzyldiethylphosphat **(108)** lief glatt ab und ergab Verbindung **126** in 70% (Eintrag 12, Tabelle 19). Die durch die Kreuzkupplung von 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid **(123)** mit 4-Carbethoxybenzyldiethylphosphat **(127)** erzielte Ausbeute von Produkt **128** lag bei moderaten 57% (Eintrag 13, Tabelle 19). Auch 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid **(123)** konnte erfolgreich mit heterozyklischen Phosphaten zur Reaktion gebracht werden. So lieferte die Reaktion mit 3-Furylmethyldiethylphosphat **(114)** und 3-Benzothienylmethyldiethylphosphat **(115)** die gewünschten Produkte **129** und **130** in jeweils 63% Ausbeute (Eintrag 14 und 15, Tabelle 19). Neben Ester- und Methoxy- konnten auch Nitril-substituierte Arylmagnesium-verbindungen in der Kupfer-katalysierten Kreuzkupplung eingesetzt werden. Die Reaktion von 4-Cyanophenylmagnesiumchlorid **(131)** mit 4-Methoxybenzyldiethylphosphat **(111)** ergab das gewünschte Produkt **132** in guter Ausbeute (72%, Eintrag 16, Tabelle 19). Der Einfluss von *ortho*-, *meta*- und *para*-Substituenten seitens des Nukleophils auf die Kupfer-katalysierte Aryl-Benzyl-Kreuzkupplung wurde an der Reaktion von 2-, 3- und 4-Cyanophenylmagnesiumchlorid **(133)**, **(134)** und **(131)** mit 3-Furylmethyldiethylphosphat **(114)** untersucht. Interessanterweise lieferte die Reaktion von 2-Cyanophenyl-magnesiumchlorid **(133)** mit 3-Furylmethyldiethylphosphat **(114)** bei weitem das beste Ergebnis und ergab das gewünschte Produkt **135** in 88% Ausbeute (Eintrag 17, Tabelle 19). 3- und 4-Cyanophenylmagnesiumchlorid **(134)** und **(131)** ergaben die Diarylmethane **136** und **137** lediglich in 60-63% Ausbeute (Eintrag 18 und 19, Tabelle 19).

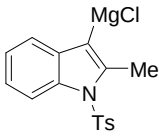
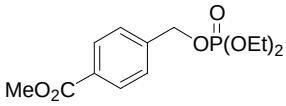
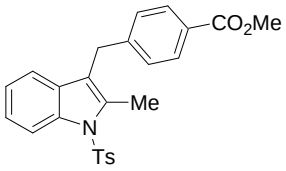
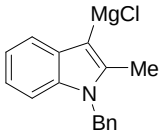
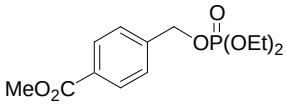
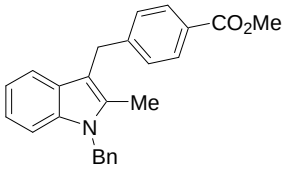
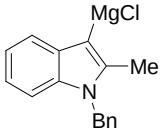
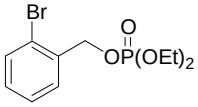
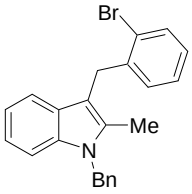
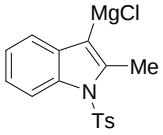
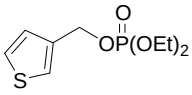
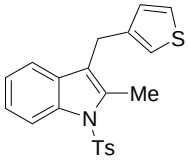
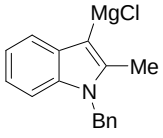
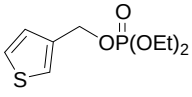
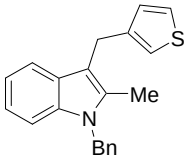
5.4 Darstellung heterozyklischer Indolylderivate

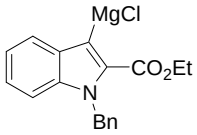
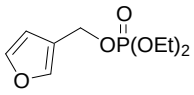
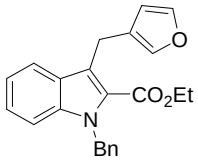
Neben carbozyklischen Arylmagnesiumverbindungen sollte nun die Reaktion an heterozyklischen Systemen durchgeführt werden.

Dazu wurden funktionalisierte Indole unter Standardbedingungen sowohl mit aromatischen als auch heteroaromatischen Benzylphosphaten umgesetzt (Tabelle 20).

Tabelle 20: Kupfer-katalysierte Kreuzkupplung von Indolylmagnesiumverbindungen mit aromatischen und heteroaromatischen Phosphaten.



Eintrag	Grignard-Reagenz	Benzylphosphat	Produkt	Ausbeute [%][a]
1	 **140**	 **127**	 **141**	70
2	 **138**	 **127**	 **139**	77
3	 **138**	 **142**	 **143**	85
4	 **140**	 **120**	 **144**	82
5	 **138**	 **120**	 **145**	86

Eintrag	Grignard-Reagenz	Benzylphosphat	Produkt	Ausbeute [%][a]
6	 **146**	 **114**	 **147**	92

[a] Isolierte Ausbeute an analytisch reinem Produkt.

Es wurden zwei verschiedene Schutzgruppen an den Indolen getestet, wobei das Benzyl-geschützte Indol **138** in etwas besserer Ausbeute mit 4-Carbomethoxybenzyldiethylphosphat **(127)** zu Verbindung **139** umgesetzt werden konnte als das Tosyl-geschützte Indol **140** zu Verbindung **141** (70-77%, Eintrag 1 und 2, Tabelle 20). Aufgrund dieses Ergebnisses wurde Indol **138** der Reaktion mit 2-Brombenzyldiethylphosphat **(142)** unterworfen und lieferte das gewünschte Produkt **143** in 85% Ausbeute (Eintrag 3, Tabelle 20). Um zwei heterocyclische Teile miteinander zu verknüpfen, wurden die Indole **138** und **140** mit 3-Thienylmethyldiethylphosphat **(120)** umgesetzt und ergaben die Verbindungen **144** und **145** in 82 und 86% Ausbeute (Eintrag 4 und 5, Tabelle 20). Die Umsetzung des mit einer Estergruppe in 2-Position funktionalisierten Indols **146** mit 3-Furylmethyldiethylphosphat **(116)** führte zu einer exzellenten Ausbeute des gewünschten Produkts **147** (92%, Eintrag 6, Tabelle 20).

Außer Indolen sollten auch noch andere heterozyklische Systeme untersucht werden. Die Wahl fiel dabei auf funktionalisierte Pyrimidine, da kürzlich ein Brom-Magnesium-Austausch an Pyrimidinderivaten von *Knochel* berichtet wurde.[60]

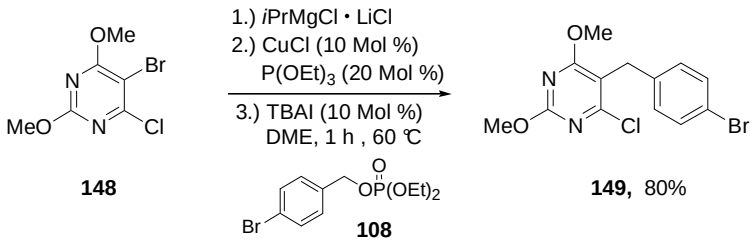
5.5 Darstellung substituierter Pyrimidin-Derivate und Synthese von Trimethoprim

Viele pharmakologisch aktive Substanzen besitzen Pyrimidineinheiten, so z. B. die in der Einleitung bereits erwähnten Dehydrofolase-Reduktase-Inhibitoren Trimethoprim **101** [53] oder Piritrexim **102**.[54] Es werden immer noch neue Analoga dieser beiden Medikamente synthetisiert, die hauptsächlich in der Bekämpfung durch AIDS verursachter bakterieller Infektionen eingesetzt werden.[61]

---

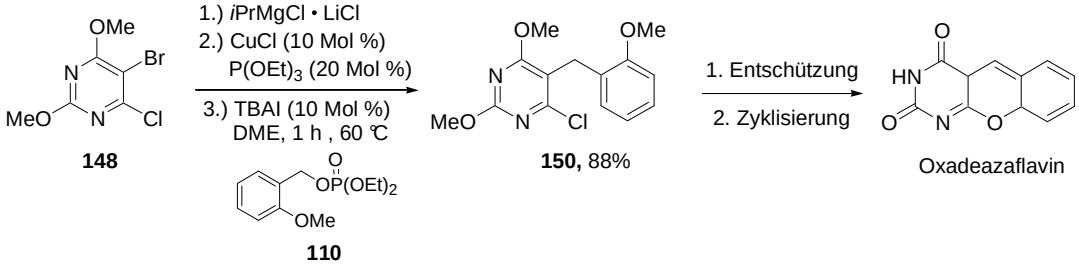
[60] N. Boudet, P. Knochel, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3737.
[61] (a) A. Rosowsky, H. Chen, H. Fu, S. F. Queener, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 59; (b) R. A. Forsch, S. F. Queener, A. Rosowsky, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1811; (c) A. Rosowsky, R. A. Forsch, C. Hopkins-Sibley, C. B. Inderlied, S. F. Queener, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1475.

Zunächst sollte deshalb untersucht werden, ob die Kupfer-katalysierte Aryl-Benzyl-Kreuzkupplung auch auf Pyrimidinmagnesiumverbindungen angewendet werden kann. Dazu wurde 5-Brom-4-chlor-2,6-dimethoxypyrimidin **(148)** mit 4-Brombenzyldiethylphosphat **(108)** unter Standardbedingungen umgesetzt und ergab Pyrimidinderivat **149** in 80% Ausbeute (Schema 42).



Schema 42: Darstellung von 5-(4-Brombenzyl)-4-chlor-2,6-dimethoxypyrimidin **(149)**.

Des Weiteren wurde 4-Chlor-2,6-dimethoxy-5-(2-methoxybenzyl)pyrimidin **(150)** aus 5-Brom-4-chlor-2,6-dimethoxypyrimidin **(148)** und 2-Methoxybenzyldiethylphosphat **(110)** mittels dieser Methode in 88% Ausbeute synthetisiert (Schema 43). Dieses Pyrimidinderivat könnte ein Vorläufer der Synthese von Oxadeazaflavin, einem biomimetischen Analogon von Coenzym 5-Azaflavin sein, welches starke Redoxeigenschaften besitzt.[62] Dazu müssten lediglich die Sauerstoffatome entschützt und anschließend der dritte Ring durch eine Cyclisierung geschlossen werden.



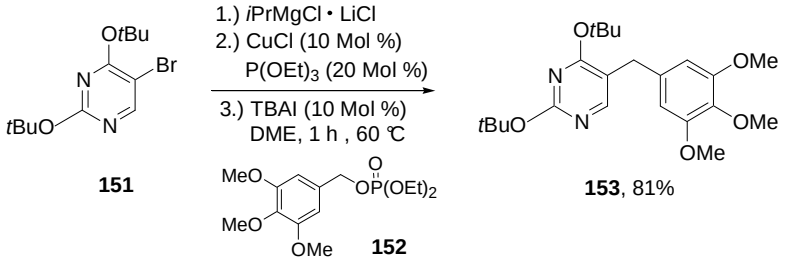
Schema 43: Darstellung von 4-Chlor-2,6-dimethoxy-5-(2-methoxybenzyl)pyrimidin **(150)**.

Der synthetische Nutzen dieser Methode sollte des Weiteren durch die Synthese von Trimethoprim **101**, einem synthetischen Antibiotikum, untermauert werden.[53,54,61] Dazu wurde zunächst 5-Brom-2,4-di-(*tert*-butoxy)pyrimidin **(151)** dargestellt, welches leichter zu entschützen ist, als 5-Brom-2,4-dimethoxypyrimidin.

---

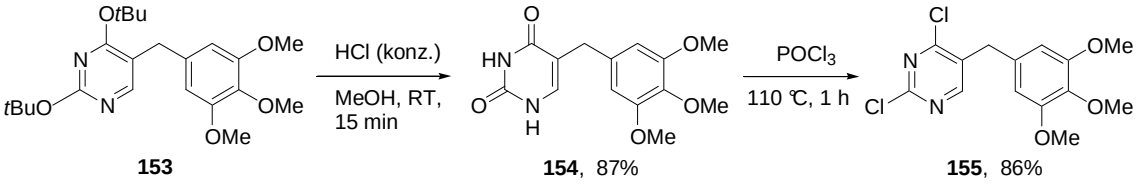
[62] (a) D. J. Blythin, M. S. Domalski, Y. C. Kim, J. Kuo, J.-H. Liu, *Heterocycles* **1981**, *16*, 203; (b) J. D. Figueroa-Villar, E. R. Cruz, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2855.

Ausgehend von Pyrimidin **151** wurde durch einen Brom-Magnesium-Austausch mittels *i*PrMgCl·LiCl die entsprechende Magnesiumverbindung dargestellt, welche dann unter den Standardreaktionsbedingungen mit 3,4,5-Trimethoxybenzyldiethylphosphat **(152)** zum gewünschten Diarylmethan **153** in 81% Ausbeute umgesetzt wurde (Schema 44).



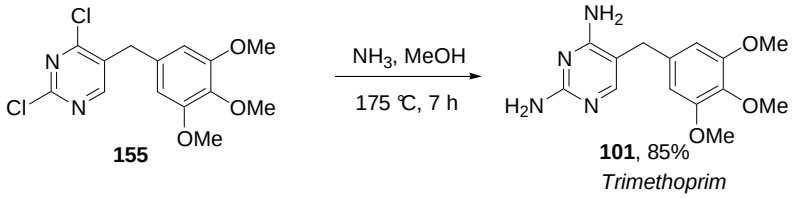
Schema 44: Darstellung des Intermediats **153** mittels Kupfer-katalysierter Aryl-Benzyl-Kreuzkupplung.

Dieses Pyrimidinintermediat **153** wurde anschließend mit konzentrierter Salzsäure 15 min bei Raumtemperatur in Methanol gerührt, wobei das entschützte Zwischenprodukt **154** als weißer Feststoff ausfiel und abfiltriert werden konnte. Dieses Uracilderivat **154** wurde direkt ohne weitere Aufreinigung mit Phosphoroxychlorid umgesetzt. Das gewünschte Dichlorpyrimidinderivat **155** wurde in 75% Ausbeute über diese beiden Stufen erhalten (Schema 45).



Schema 45: Darstellung von Dichlorpyrimidinderivat **155**.

Der letzte Schritt der Synthese zu Trimethoprim **101** bestand in einer Substitution der beiden Chloratome in Intermediat **155** durch jeweils eine Aminogruppe. Diese Reaktion wurde im Autoklaven bei 175 °C in einer mit Ammoniak gesättigten Methanol-Lösung durchgeführt und das Produkt konnte nach 7 h als weißer Feststoff abfiltriert werden. Die Umkristallisation aus Methanol lieferte Trimethoprim **101** in 85% Ausbeute (Schema 46).



Schema 46: Letzter Schritt in der Synthese von Trimethoprim **101**.

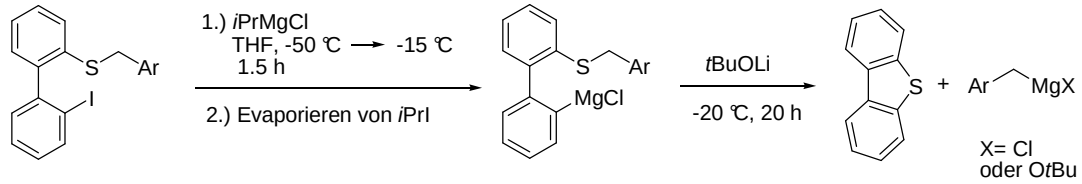
Diese Syntheseroute lieferte Trimethoprim **101** in einer Gesamtausbeute von 52% über 4 Stufen. Diese Methode eröffnet einen einfachen Zugang zu einer Vielzahl an Analoga von Trimethoprim **101** und könnte somit für die Darstellung einer Substanzbibliothek und deren Test auf ihre biologische Aktivität von Interesse sein.

6 Nickel-katalysierte Benzyl-Aryl-Kreuzkupplung

6.1 Einführung

Wie bereits in Kapitel 5 erwähnt, sind Methylen-verbrückte Biphenyle häufig vorkommende Struktureinheiten in pharmakologisch interessanten Verbindungen.[63] Um diese Diarylmethaneinheiten aufzubauen wurde bislang meist eine Arylmetallverbindung als Nukleophil verwendet, die mit einer benzylischen Verbindung mit guter Abgangsgruppe, wie beispielsweise einem Halogen,[59] Phosphat[57,64] oder Acetat[56] als Elektrophil umgesetzt wurde. Benzylische Organometallverbindungen werden dagegen relativ wenig einer Csp^2-Csp^3-Kreuzkupplung unterworfen. Dies liegt nicht zuletzt an der oft schwierigen Darstellung benzylischer Organometallverbindungen. Grund hierfür ist die durch die gute Stabilität des Benzylradikals bevorzugt auftretende Wurtz-Kupplung.[65]

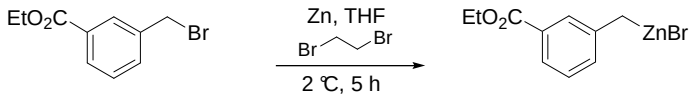
Benzylische Organomagnesiumverbindungen sind auf nur wenige Arten effektiv herzustellen. Eine Möglichkeit hierfür ist die von *Raston* berichtete Verwendung eines Magnesium-Anthracen-THF-Komplexes [Mg(anthracen)$(thf)_3$], der als Elektron-Transfer-Reagenz agiert,[66] oder die Verwendung von aktiviertem Magnesium.[67] Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung benzylischer Magnesiumverbindungen ist die von *Knochel* entwickelte Methode durch einen Schwefel-Magnesium-Austausch (Schema 47).[68]



Schema 47: Darstellung funktionalisierter Benzylmagnesiumverbindungen.

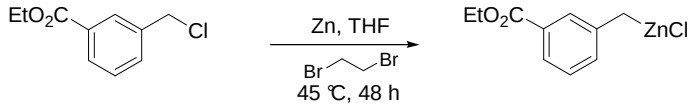
[63] (a) Y.-Q. Long, X.-H. Jiang, R. Dayam, T. Sanchez, R. Shoemaker, S. Sei, N. Neamati, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2561; (b) J. S. Wai, M. S. Egbertson, L. S. Payne, T. E. Fisher, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4923.
[64] Siehe Kapitel 5.
[65] S. Harvey, P. C. Junk, C. L. Raston, G. Salem, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3134.
[66] (a) C. L. Raston, G. Salem, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1702; (b) M. J. Gallagher, S. Harvey, C. L. Raston, R. E. Sue, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 289; (c) S. Harvey, C. L. Raston, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 652; (d) C. L. Raston, G. Salem, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1702.
[67] R. D. Rieke, *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 301.
[68] A. H. Stoll, A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 606.

Benzylzinkverbindungen gehen zwar auch die Wurtz-Kupplung ein, lassen sich aber dennoch leichter darstellen. So berichtete *Knochel* die Insertion durch Dibromethan aktiviertes Zink in ein Benzylbromid (Schema 48).[69]



Schema 48: Zinkinsertion in 3-Carbethoxybenzylbromid.

Neben der Insertion in Benzylbromide berichtete er auch die Zink-Insertion in Benzylphosphate, -mesylate und -chloride.[69,70] Diese Insertionen benötigten jedoch erhöhte Temperaturen von 35 bis 50 °C und Reaktionszeiten von 24 bis 48 h und äquimolare Mengen an Additiven wie LiBr und LiI. Vergleicht man beispielsweise die Zink-Insertion in 3-Carbethoxybenzylbromid mit der in 3-Carbethoxybenzylchlorid, so muß die Temperatur von 2 auf 45 °C erhöht werden und die Reaktionszeit verlängert sich von 5 auf 48 h (Schema 49, vgl. Schema 48).



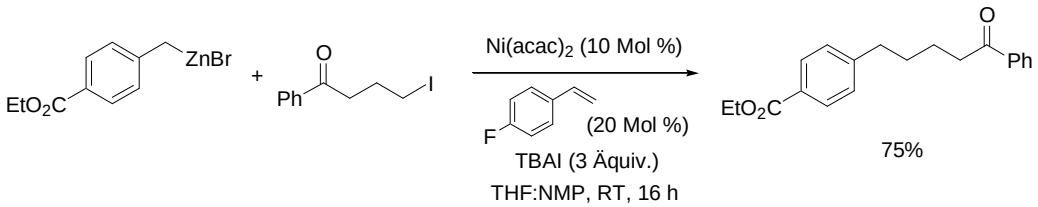
Schema 49: Zinkinsertion in 3-Carbethoxybenzylchlorid.

Obwohl Benzylzinkverbindungen somit etwas besser zugänglich sind, als ihre Magnesiumanaloga, fanden auch sie bisher wenig Einsatz in der organischen Synthese von Diarylmethanen. So sind lediglich ein paar Beispiele bekannt, in denen eine Benzylzinkverbindung einer Kreuzkupplung mit einem Arylhalogenid unterworfen wurde. Die Nickel-katalysierte Verknüpfung einer Benzylzinkverbindung mit einem Alkylhalogenid hingegen wurde von *Knochel* berichtet (Schema 50).[26]

---

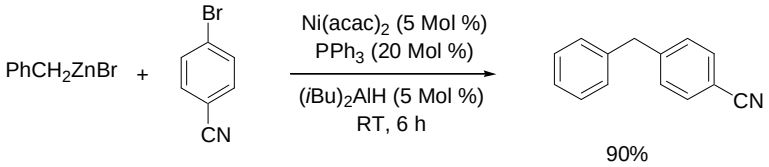
[69] (a) P. Knochel, M. C. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390; (b) S. C. Berk, P. Knochel, M.-C. P. Yeh, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5791; (c) S. C. Berk, M.-C. P. Yeh, N. Jeong, P. Knochel, *Organometallics* **1990**, *9*, 3053.

[70] C. Jubert, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5425.



Schema 50: Nickel-katalysierte Kreuzkupplung von Benzylzinkbromiden mit Alkyliodiden.

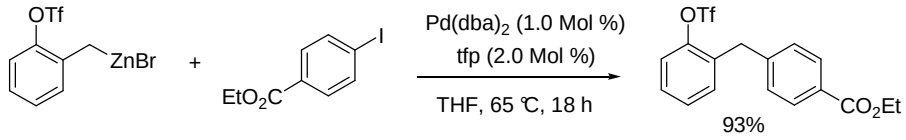
Eine Nickel-katalysierte Kreuzkupplung zwischen Benzylzinkverbindungen und Arylhalogeniden wurde bislang erst einmal von *Negishi* berichtet.[25] Er verwendete dazu Benzylzinkbromid, das er mit Arylbromiden unter Nickel-Katalyse umsetzte (Schema 51).



Schema 51: Nickel-katalysierte Kreuzkupplung von Benzylzinkbromiden mit Arylbromiden.

Eine weitere Entwicklung dieser Nickel-katalysierten Kreuzkupplung wurde jedoch nicht beschrieben.

Des Weiteren berichtete *Knochel* über die Palladium-katalysierte Kreuzkupplung von funktionalisierten Benzylzinkbromiden mit Aryliodiden. Unter diesen Reaktionsbedingungen wurden sogar Triflate toleriert (Schema 52).[71]



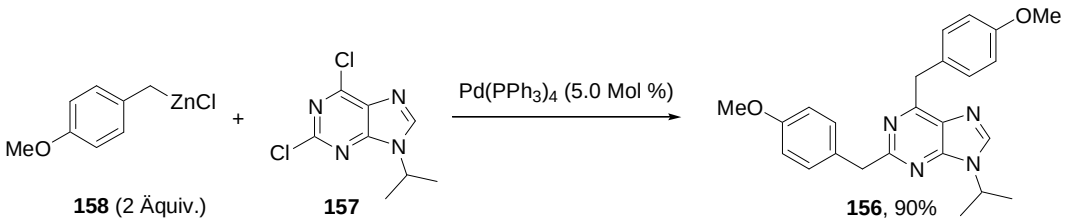
Schema 52: Palladium-katalysierte Kreuzkupplung von Benzylzinkverbindungen und Aryliodiden.

Die Synthese des Carba-Analogons **156** von Myoseverin[72], einem Zytostatikum, wurde von *Hocek* berichtet und basierte ebenfalls auf einer Kreuzkupplung von Dichlorpurin **157** und 4-Methoxybenzylzinkbromid **(158)** unter Palladiumkatalyse (Schema 53).[73]

---

[71] (a) M. Rottländer, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1749; (b) L. Bérillon, R. Wagner, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9117.

[72] (a) H.-E. Park, S. H. Beak, J. Min, Y.-T. Chang, D.-K. Kang, S.-I. Chang, Y. A. Joe, *DNA and Cell Biol.* **2006**, *25*, 514; (b) Y.-T. Chang, S. M. Wignall, G. R. Rosania, N. S. Gray, S. R. Hanson, A. I. Su, J. Merlie, Jr., H.-S. Moon, S. B. Sangankar, O. Perez, R. Heald, P. G. Schultz, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4497.

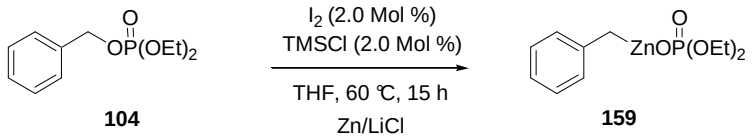


Schema 53: Darstellung des Carba-Analogons **156** von Myoseverin.

6.2 Entwicklung der Zinkinsertion in Benzylverbindungen

Da bislang der Einsatz benzylischer Zinkverbindungen aufgrund ihrer schwierigen Darstellung begrenzt war, sollte eine effizientere Methode zu deren Darstellung entwickelt werden. Hierzu wurde zunächst versucht die Insertion von Zink in Benzylphosphate, die sehr einfach aus den entsprechenden Alkoholen zugänglich sind, zu optimieren. *Knochel* berichtete kürzlich über den Einfluss von LiCl bezüglich der Insertion von Zink in Halogenaromaten.[74] Aufgrund dieser Ergebnisse wurde der Effekt von LiCl auf die Zinkinsertion in benzylische Phosphate untersucht. Hierzu wurden Zink und LiCl gemischt und 5 h im ÖPV bei 140 °C unter starkem Rühren getrocknet. Anschließend wurden THF zugegeben und das Zink mit 2.0 Mol % Iod und 2.0 Mol % Trimethylsilylchlorid aktiviert. Dann wurde das Phosphat zugegeben, die Reaktionsmischung auf 60 °C geheizt und die Zink-Insertion mittels GC-Analyse verfolgt. Die Ausbeute der Insertion wurde mittels Iodolyse bestimmt (Tabelle 21).

Tabelle 21: Einfluss von LiCl auf die Insertion von Zink in Diethylbenzylphosphat **(104)**.



Eintrag	LiCl (Äquiv.)	Zn (Äquiv.)	Umsatz [%][a]	Ausbeute [%][b]
1	---	1.5	30	25
2	1.5	1.5	53	31
3	3.0	1.5	90	50
4	3.0	3.0	89	30

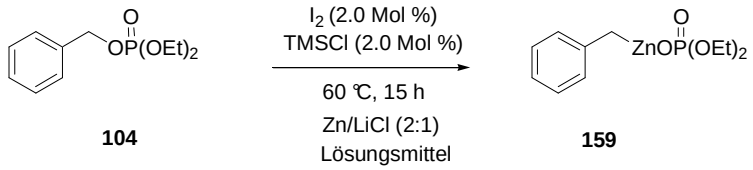
[a] Umsatz durch GC-Analyse mit internem Standard (*n*-Decan) bestimmt;
[b] Ausbeute durch Iodolyse bestimmt.

[73] M. Hocek, I. Votrub, H. Dvorakova, *Tetrahedron* **2003**, 607.
[74] A. Krasovskiy, V. Malakhov, A. Gavryushin, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6040.

Bei der Zink-Insertion in Diethylbenzylphosphat **(104)** zeigte LiCl einen großen Einfluss auf die Geschwindigkeit und Vollständigkeit der Reaktion. So konnte ohne LiCl auch nach 15 h bei 60 °C nur ein Umsatz von 30% und eine Ausbeute von 25% beobachtet werden (Eintrag 1, Tabelle 21). Durch Zugabe von 1.5 Äquiv. Zn/LiCl (1:1) konnte der Umsatz auf 53% und die Ausbeute auf 31% erhöht werden (Eintrag 2, Tabelle 21). Bei der Verwendung eines 2:1 Gemisches an Zn/LiCl konnten immerhin 90% Umsatz und 50% Ausbeute erzielt werden (Eintrag 3, Tabelle 21). Eine weitere Erhöhung des Zn/LiCl Gemisches (1:1) auf jeweils 3.0 Äquivalente wirkte sich eher rückläufig auf die Ausbeute aus, da sie eine vermehrte Reduktion von Diethylbenzylphosphat **(104)** zu Toluol zur Folge hatte (Eintrag 4, Tabelle 21).

Da die Insertion erhöhte Temperaturen erforderte, konnte die Reduktion des Benzylphosphats **104** zu Toluol in keinem Fall ganz unterdrückt werden (ca. 20-30%). Weitere 10 bis 20% der Ausbeute gingen in Form von Homokupplung verloren. Um die Reduktion und die Homokupplung zu unterdrücken, wurden verschiedene Lösungsmittelgemische bezüglich der Zink-Insertion in Diethylbenzylphosphat **(104)** untersucht (Tabelle 22).

Tabelle 22: Einfluss verschiedener Lösungsmittel auf die Insertion von Zink in Diethylbenzylphosphat **(104)**.



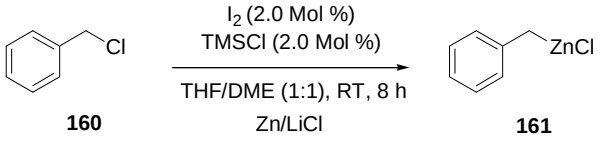
104 **159**

Eintrag	Lösungsmittel	Umsatz [%][a]	Homokupplung/ Reduktion [%][b]	Ausbeute [%][c]
1	THF	90	20/20	50
2	THF/NMP (2:1)	88	6/25	57
3	THF/DMPU (2:1)	100	17/20	63
4	THF/DMI (2:1)	100	18/25	57
5	THF/DME (2:1)	90	---/21	69
6	THF/DME (1:1)	90	---/20	70

[a] Umsatz durch GC-Analyse mit internem Standard (*n*-Decan) bestimmt;
[b] Verhältnis von Homokupplung zu Reduktion durch GC-Analyse mit internem Standard (*n*-Decan) bestimmt;
[c] Ausbeute durch Iodolyse bestimmt.

Das Lösungsmittelscreening zeigte deutlich, dass je nach Lösungsmittelgemisch voller Umsatz erzielt, sowie Einfluss auf das Verhältnis von Reduktion zu Homokupplung genommen werden konnte. So lieferte die Insertion eines Zn/LiCl Gemisches (1:1) in reinem THF zwar 90% Umsatz, aber es konnte lediglich eine Ausbeute von 50% erhalten werden (Eintrag 1, Tabelle 22). Grund dafür waren die Reduktion (ca. 20%) des Benzylphosphats zu Toluol wie auch die Bildung von Homokupplung (ca. 20%). Eine Mischung aus THF/NMP steigerte zwar den Gesamtumsatz verglichen zu THF, die Ausbeute stagnierte jedoch aufgrund auftretender Homokupplung und Reduktion bei 57% (Eintrag 2, Tabelle 22). In THF/DMPU (2:1) konnte voller Umsatz erzielt und die Homokupplung unterdrückt werden, aber der Anteil des Reduktionsprodukts war dafür mit ca. 20% entsprechend hoch (63%, Eintrag 3, Tabelle 22). Für ein Gemisch aus THF/DMI (2:1) konnten ähnliche Ergebnisse wie für THF/DMPU (2:1) erzielt werden (57%, Eintrag 4, Tabelle 22). Interessanterweise konnte jedoch bei Verwendung eines Gemischs aus THF/DME (2:1) und (1:1) die Homokupplung vollständig unterdrückt und die Reduktion bei ca. 10% gehalten werden. Der Umsatz betrug zwar nur 90%, aber diese Reaktionsbedingungen lieferten mit 69 bzw. 70% die besten Resultate (Eintrag 5 und 6, Tabelle 22). Da das Verhältnis von Nebenprodukten zu Produkt **159** bei der Verwendung eines Lösungsmittelgemischs THF/DME (1:1) das beste Ergebnis lieferte, wurde es weiterhin für die Zink-Insertion in benzylische Verbindungen verwendet.
Alle weiteren Versuche die Zink-Insertion durch die Verwendung verschiedener Additive zu verbessern sowie die Reduktion zu unterdrücken, schlugen jedoch fehl.
Deshalb wurde die weitere Erforschung der Zink-Insertion in Benzylphosphate vorläufig beendet und die Insertion von Zink in Benzylchloride allerdings bei Raumtemperatur untersucht. Hierzu wurden zunächst die bereits für die Insertion in Diethylbenzylphosphat **(104)** optimierten Reaktionsbedingungen an der Insertion in Benzylchlorid **(160)** getestet (Tabelle 23).

Tabelle 23: Einfluss von LiCl auf die Insertion von Zink in Benzylchlorid **(160)**.



160 **161**

Eintrag	LiCl (Äquiv.)	Zn (Äquiv.)	Umsatz [%][a]	Ausbeute [%][b]
1	---	1.5	10	---
2	3.0	1.5	90	79
3	1.5	1.5	95	83

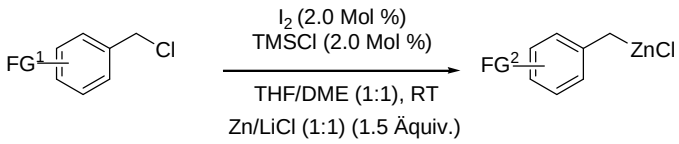
[a] Umsatz durch GC-Analyse mit internem Standard (*n*-Decan) bestimmt;
[b] Ausbeute durch Iodolyse bestimmt.

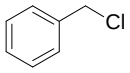
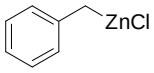
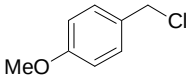
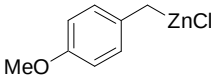
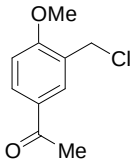
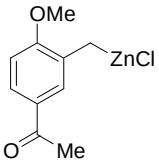
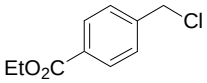
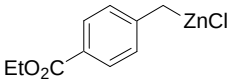
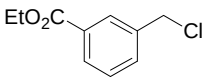
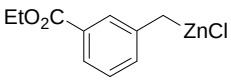
Die Insertion von Zink (1.5 Äquiv.) in Benzylchlorid **(160)** lieferte ohne LiCl als Additiv nach 8 h bei Raumtemperatur lediglich einen Umsatz von 10% (Eintrag 1, Tabelle 23). Setzte man Benzylchlorid **(160)** mit einem Zn/LiCl Gemisch (1:2) um, so konnten nach 8 h bei Raumtemperatur durch Iodolyse bereits 79% der Benzylzinkverbindung **161** nachgewiesen werden (Eintrag 2, Tabelle 23). Die effizienteste Insertion von Zink in Benzylchlorid **(160)** konnte jedoch bei Verwendung von Zn/LiCl (1:1) (1.5 Äquiv.) in THF/DME (1:1) erzielt werden. Diese Insertion lieferte bereits nach 6 h bei Raumtemperatur 95% Umsatz und eine Ausbeute von 83% (Eintrag 3, Tabelle 23).

Des Weiteren sollte untersucht werden, wie generell die Anwendbarkeit dieser Zink-Insertion ist und inwieweit die Wurtz-Kupplung unter diesen Reaktionsbedingungen auch für andere Substrate unterdrückt werden kann. Hierzu wurde die Zink-Insertion in verschiedene funktionalisierte Benzylchloride vorgenommen, die in Tabelle 24 dargestellt sind.

Unter diesen Reaktionsbedingungen konnten verschiedene funktionelle Gruppen, wie Ester, Ketone oder Methoxygruppen toleriert werden. Die Zink-Insertion in Benzylchlorid **(160)** und 4-Methoxybenzylchlorid **(162)** benötigte jeweils 6 h bei Raumtemperatur und lieferte die gewünschten Benzylzinkchloride **161** und **158** in 83 und 81% Ausbeute (Eintrag 1 und 2, Tabelle 24). Interessanterweise war die Insertion in 5-Acetyl-2-methoxybenzylchlorid **(163)** bereits nach 4 h bei Raumtemperatur vollständig und lieferte Benzylzinkchlorid **164** in exzellenter Ausbeute (88%, Eintrag 3, Tabelle 24). Die schnellste Zink-Insertion in ein Benzylchlorid konnte bei der Umsetzung des elektronenarmen 4-Carbethoxybenzylchlorid **(165)** mit Zn/LiCl (1:1) beobachtet werden. So lieferte die Iodolyse nach 2 h bei Raumtemperatur bereits eine Ausbeute des Benzylzinkchlorids **166** von 80% (Eintrag 4, Tabelle 24). Grund hierfür ist wahrscheinlich die elektronenziehende Estergruppe in *para*-Position der Benzylgruppe; sie schwächt zum einen durch ihren Elektronenzug die C-Cl-Bindung und stabilisiert zum anderen das bei der Insertion als Intermediat gebildete Benzylradikal. Diese beiden Effekte beschleunigen somit die Zink-Insertion.

Tabelle 24: Zinkinsertion in funktionalisierte Benzylchloride.



Eintrag	Benzylchlorid	Benzylzinkchlorid	Zeit [h]	Ausbeute [%][a]
1	 **160**	 **161**	6	83[b]
2	 **162**	 **158**	6	81
3	 **163**	 **164**	4	88
4	 **165**	 **166**	2	80
5	 **167**	 **168**	4	85[c]

[a] Ausbeute durch Iodolyse bestimmt;
[b] Reaktionszeit ohne LiCl in THF: 24 h, 40 °C;
[c] Reaktionszeit ohne LiCl in THF: 48 h, 45 °C.

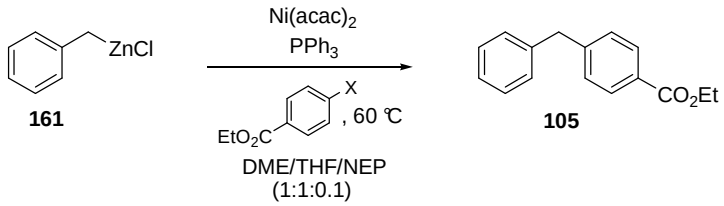
Auch die Insertion in 3-Carbethoxybenzylchlorid **(167)** gelang erfolgreich und lieferte nach 4 h das gewünschte Produkt **168** (85%, Eintrag 5, Tabelle 24). An diesem Beispiel wird die Effizienz und Verbesserung der Zink-Insertion durch die Verwendung von LiCl sehr deutlich (vgl. 4 h, RT, Eintrag 5, Tabelle 24; 48 h, 45 °C, Schema 49). Die Wurtz-Kupplung lag in allen Fällen unter 5% und auch eine Reduktion der Benzylchloride konnte in maximal 5% beobachtet werden. Generell verlief die Insertion bei Raumtemperatur sehr sauber und schnell und war nach spätestens 6 h beendet. Die Verwendung von LiCl eröffnet somit einen sehr guten Zugang zu funktionalisierten Benzylzinkverbindungen.

6.3 Nickel-katalysierte Kreuzkupplung von Benzylzinkchloriden mit Arylhalogeniden

Die nach dieser einfachen und effizienten Methode dargestellten Benzylzinkchloride sollten nun in einer Nickel-katalysierten Kreuzkupplung mit Arylhalogeniden weiter zu funktionalisierten Diarylmethanen umgesetzt werden. Bislang wurde erst einmal die Nickel-katalysierte Kreuzkupplung von Benzylzinkbromid mit 4-Brombenzonitril bzw. Methyl-4-brombenzoat berichtet.[25] Ansonsten waren nur Palladium-katalysierte Umsetzungen benzylischer Verbindungen, bevorzugt mit Aryliodiden bekannt.[71,73] Wie bereits in Kapitel 4 dargelegt, ist Nickel bei Umsetzungen mit Zinkverbindungen ein sehr effizienter Katalysator, der in kleinsten Mengen eingesetzt werden kann. Deshalb sollte nun das sehr viel kostengünstigere Nickel, sowie die kostengünstigeren Arylbromide und -chloride als Kupplungspartner für benzylische Zinkverbindungen untersucht werden. Als Testreaktion zur Optimierung dieser Nickel-katalysierten Kreuzkupplung wurde die Umsetzung von Benzylzinkchlorid **(161)** (1.2 Äquiv.) mit Ethyl-4-brom- **(89)** und Ethyl-4-chlorbenzoat **(91)** (1.0 Äquiv.) unter Verwendung von $Ni(acac)_2$ als Katalysator und PPh_3 als Ligand in einem Lösungsmittelgemisch THF/DME/NEP (1:1:0.1) bei 60 °C untersucht. Es stellte sich als wichtig heraus, dass man analog zu der in Kapitel 4 beschriebenen Nickel-Katalyse jeweils eine Katalysator- und Ligand-Lösung in NEP verwendete. Auf weiteres Lösungsmittel wurde, um eine zu starke Verdünnung der Reaktionsmischung zu vermeiden, in der Kreuzkupplung verzichtet, da die eingesetzten Benzylzink-Lösungen bereits eine Molarität von ca. 0.5 M besaßen und das optimale THF/DME-Gemisch (1:1) enthielten (Tabelle 25).

Zunächst wurde die Testreaktion unter Verwendung von 1.0 Mol % $Ni(acac)_2$ und 4.0 Mol % PPh_3 durchgeführt und lieferte bereits nach 3 h bei 60 °C das gewünschte Diarylmethan **105** in einer Ausbeute von 96% (Eintrag 1, Tabelle 25).

Tabelle 25: Optimierung der Nickel-katalysierten Benzyl-Aryl-Kreuzkupplung.



Eintrag	$Ni(acac)_2$ [Mol %] PPh_3 [Mol %]	Zeit [h]	X	Ausbeute [%][a]
1	1 : 4	3	Br	96
2	0.5 : 2	3	Br	95
3	0.1 : 0.4	5	Br	86
4	0.5 : 2	5	Cl	61
5	0.1 : 0.4	15	Cl	54
6	---	15	Br, Cl	---

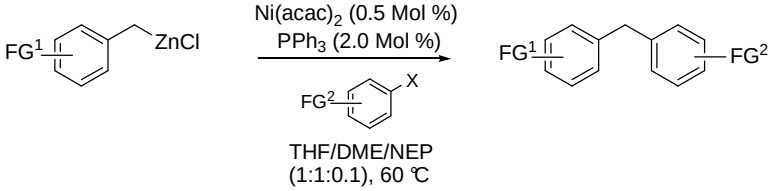
[a] Isolierte Ausbeute an analytisch reinem Produkt.

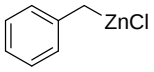
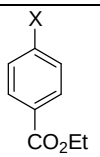
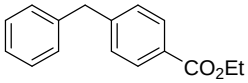
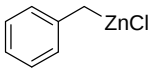
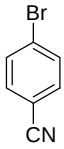
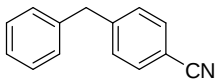
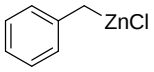
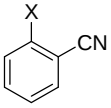
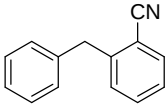
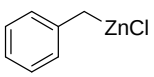
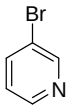
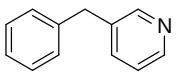
Aufgrund dieses hervorragenden Ergebnisses wurde versucht, die Katalysatormenge weiter zu reduzieren und es zeigte sich, dass auch bei der Umsetzung von Benzylzinkverbindungen mit Arylbromiden und -chloriden geringe Mengen an Nickel ausreichend waren, um die Kreuzkupplung zu katalysieren. So genügten bereits 0.5 Mol % $Ni(acac)_2$ und 2.0 Mol % PPh_3 um Benzylzink **161** und Ethyl-4-brombenzoat **(89)** in 3 h bei 60 °C vollständig in exzellenter Ausbeute miteinander umzusetzen (95%, Eintrag 2, Tabelle 25). Auch die Verwendung noch geringerer Mengen Katalysator (0.1 Mol % an $Ni(acac)_2$ und 0.4 Mol % an PPh_3) lieferten sehr gute Ergebnisse, doch verlängerte sich die Reaktionszeit von 3 auf 5 h und die Ausbeute sank um 10% (86%, Eintrag 3, Tabelle 25). Des Weiteren sollte untersucht werden, ob Arylchloride erfolgreich unter diesen Reaktionsbedingungen mit Benzylzink zur Reaktion gebracht werden könnten. Die Kreuzkupplung von Benzylzinkchlorid **(161)** und Ethyl-4-chlorbenzoat **(91)** erfolgte unter Verwendung von 0.5 Mol % $Ni(acac)_2$ und PPh_3 (2.0 Mol %) bereitwillig und lieferte das gewünschte Produkt **105** in 61 % Ausbeute (Eintrag 4, Tabelle 25). Bei Verwendung geringerer Mengen $Ni(acac)_2$ (0.1 Mol %) und PPh_3 (0.4 Mol %) verlängerte sich die Reaktionszeit jedoch stark von 5 auf 15 h und es konnte kein voller Umsatz mehr erzielt werden (Eintrag 5, Tabelle 25). Ohne $Ni(acac)_2$ konnte sowohl für Chloride als auch Bromide nach 15 h bei 60 °C keine Reaktion beobachtet werden (Eintrag 6, Tabelle 25). Aufgrund der hohen Effizienz dieser doch sehr einfachen Methode, wurde keine weitere Optimierung vorgenommen. Demnach wurde Benzylzinkverbindung **161** (1.2 Äquiv.) mit PPh_3 (2.0 Mol %), dem entsprechenden Arylhalogenid **89** bzw. **91** (1.0 Äquiv.) und $Ni(acac)_2$ (0.5 Mol %) in DME/THF/NEP (1:1:0.1) bei 60 °C umgesetzt und ergab Diarylmethan **105** in 95 bzw. 61% Ausbeute (Eintrag 2 und 4, Tabelle 25).

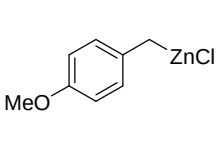
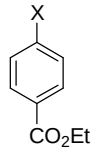
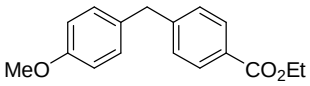
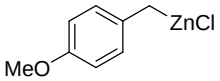
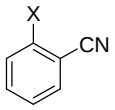
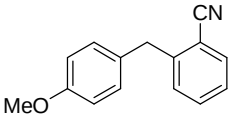
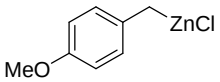
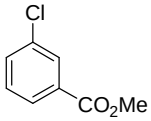
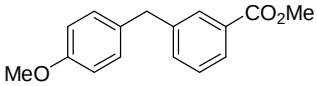
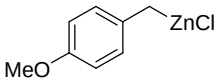
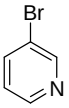
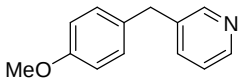
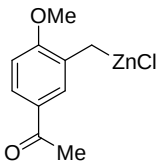
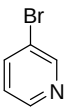
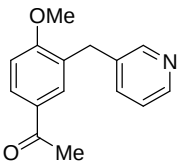
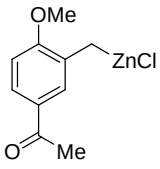
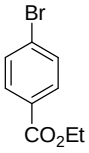
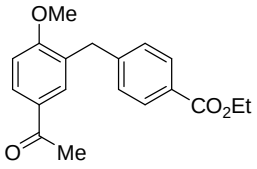
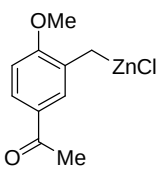
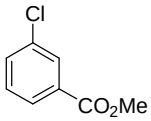
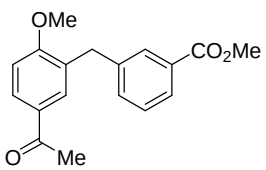
6.4 Darstellung der Kupplungsprodukte

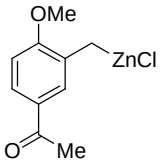
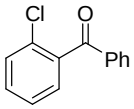
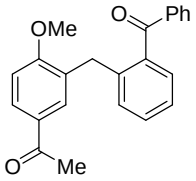
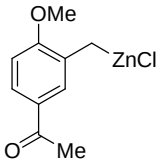
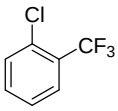
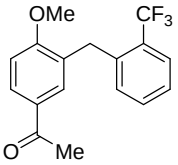
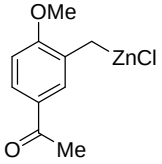
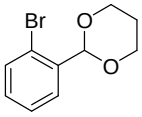
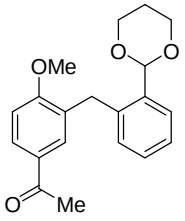
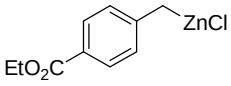
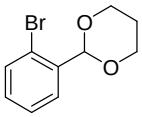
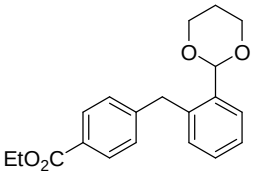
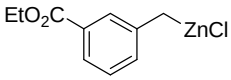
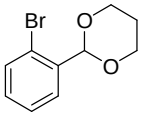
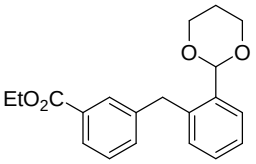
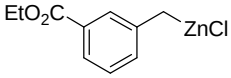
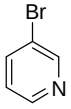
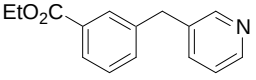
Die Anwendungsbreite dieser Methode zur Darstellung von Diarylmethanen unter den optimierten Reaktionsbedingungen wurde an verschiedenen Substraten getestet, die in Tabelle 26 zusammengefasst sind.

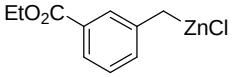
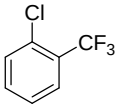
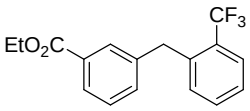
Tabelle 26: Nickel-katalysierte Benzyl-Aryl-Kreuzkupplung.



Eintrag	Benzylzink-halogenid	Aryl-halogenid	Produkt	Zeit [h]	Ausbeute [%][a]
1					
	161	**89**, X= Br	**105**	3	95
		91, X= Cl		5	61
2				4	89
	161	**78**	**170**		
3					
	161	**169**, X= Br	**171**	4	89
		172, X= Cl		5	63
4				4	89
	161	**79**	**173**		

Eintrag	Benzylzink-halogenid	Aryl-halogenid	Produkt	Zeit [h]	Ausbeute [%][a]
5					
	158	**89**, X= Br	**113**	2	90
		91, X= Cl		4	79
6					
	158	**169**, X= Br	**174**	2	87
		172, X= Cl		2	92
7				3	77
	158	**175**	**176**		
8				2	61
	158	**79**	**177**		
9				4	64
	164	**79**	**178**		
10				2	78
	164	**89**	**179**		
11				24	53
	164	**175**	**180**		

Eintrag	Benzylzink-halogenid	Aryl-halogenid	Produkt	Zeit [h]	Ausbeute [%][a]
12	 **164**	 **181**	 **183**	2	88
13	 **164**	 **182**	 **184**	2	77
14	 **164**	 **185**	 **186**	2	56
15	 **166**	 **185**	 **187**	24	53
16	 **168**	 **185**	 **188**	4	75
17	 **168**	 **79**	 **189**	4	78

Eintrag	Benzylzink-halogenid	Aryl-halogenid	Produkt	Zeit [h]	Ausbeute [%][a]
18	 **168**	 **182**	 **190**	12	79

[a] Isolierte Ausbeute an analytisch reinem Produkt.

So konnte Benzylzink **161** sowohl mit Arylbromiden als auch mit –chloriden in guten bis sehr guten Ausbeuten umgesetzt werden. Die Reaktion von Benzylzinkchlorid **(161)** mit Ethyl-4-brombenzoat **(89)** und –chlorbenzoat **(91)** lieferte das gewünschte Diarylmethan **105** in guten bis sehr guten Ausbeuten (61-95%, Eintrag 1, Tabelle 26). Neben Estergruppen konnten auch Nitril-substituierte Elektrophile erfolgreich mit Benzylzinkchlorid **(161)** umgesetzt werden. Die Kreuzkupplung von 2- und 4-Brombenzonitril **(169)** und **(78)** mit Benzylzinkchlorid **(161)** lieferte die Verbindung **170** und **171** in jeweils 89% Ausbeute (Eintrag 2 und 3, Tabelle 26). Auch 2-Chlorbenzonitril **(172)** konnte in guter Ausbeute mit Benzylzinkchlorid **(161)** in nur 5 h bei 60 °C zur Reaktion gebracht werden (63%, Eintrag 3, Tabelle 26). Des Weiteren konnten heterozyklische Elektrophile in dieser Kreuzkupplung eingesetzt werden. So reagierte 3-Brompyridin **(79)** in 4 h bei 60 °C mit Benzylzinkchlorid **(161)** und lieferte das gewünschte Produkt **173** in 89% Ausbeute (Eintrag 4, Tabelle 26). Exzellente Ergebnisse lieferte auch die Nickel-katalysierte Kreuzkupplung verschiedener Arylhalogenide mit dem elektronenreichen 4-Methoxybenzylzinkchlorid **(158)**. Es konnten ebenfalls Ester- und Nitrilgruppen seitens der Elektrophile toleriert werden. Die Umsetzung von 4-Methoxybenzylchlorid **(158)** mit Ethyl-4-brombenzoat **(89)** und 2-Brombenzonitril **(169)** war bereits nach 2 h bei 60 °C vollständig und ergab Verbindung **113** und **174** in hervorragenden Ausbeuten (87-90%, Eintrag 5 und 6, Tabelle 26). Besonders die analog verwendeten Arylchloride **91** und **172** lieferten nach einer Reaktionszeit von 2 bis 4 h bei 60 °C mit 79-92% isolierter Ausbeute hervorragende Ergebnisse (Eintrag 5 und 6, Tabelle 26). Neben Substituenten in 2- und in 4-Position am Elektrophil konnte auch Methyl-3-chlorbenzoat **(175)** erfolgreich der Reaktion mit 4-Methoxybenzylzinkchlorid **(158)** zu Verbindung **176** unterworfen werden (77%, Eintrag 7, Tabelle 26). Die Umsetzung von 3-Brompyrimidin **(79)** mit 4-Methoxybenzylzinkchlorid **(158)** und 5-Acetyl-2-methoxybenzylzinkchlorid **(164)** lieferte Verbindung **177** und **178** in Ausbeuten von 61% und 64% (Eintrag 8 und 9, Tabelle 26). Grund für die moderaten Ausbeuten bei der Verwendung

von 3-Brompyridin **(79)** könnte eine Komplexierung des Elektrophils an den Nickel-Katalysator sein. Die Kreuzkupplung von 5-Acetyl-2-methoxybenzylzinkchlorid **(164)** mit Ethyl-4-brombenzoat **(89)** konnte erfolgreich durchgeführt und Verbindung **179** nach nur 2 h Reaktionszeit in 78% Ausbeute isoliert werden (Eintrag 10, Tabelle 26). Die Verwendung von Methyl-3-chlorbenzoat **(175)** ergab das gewünschte Diarylmethan **180** in 53% Ausbeute (Eintrag 11, Tabelle 26). Arylchloride mit elektronenziehenden Substituenten in *ortho*-Position schienen für 5-Acetyl-2-methoxybenzylzinkchlorid **(164)** hingegen optimale Kupplungspartner zu sein. So ergab sowohl die Umsetzung mit 2-Chlorbenzophenon **(181)** als auch die mit 2-Chlortrifluormethylbenzol **(182)** Diarylmethane **183** und **184** in 88% und 77% Ausbeute (Eintrag 12 und 13, Tabelle 26). Der Einsatz von 2-(2-Bromphenyl)-1,3-dioxan **(185)** als Elektrophil lieferte sehr diverse Ergebnisse, abhängig vom eingesetzten Benzylzinkreagenz. So ergab die Umsetzung mit 5-Acetyl-2-methoxybenzylzinkchlorid **(164)** das Produkt in lediglich 56% Ausbeute, was wahrscheinlich auf der großen sterischen Hinderung beruht (Eintrag 14, Tabelle 26). Die Kreuzkupplungen mit 4-Carbethoxybenzylzinkchlorid **(166)** und 3-Carbethoxybenzylzinkchlorid **(168)** lieferten die gewünschten Produkte **187** und **188** in 53 und 75% Ausbeute (Eintrag 15 und 16, Tabelle 26). Die Kreuzkupplung von 3-Carbethoxybenzylzinkchlorid **(168)** lieferte somit weitaus bessere Ergebnisse, als das analoge 4-Carbethoxybenzylzinkchlorid **(166)**, was auf den weniger starken Elektronenzug der Estergruppe in *meta*-Position zurückzuführen sein könnte (vgl. 53%, Eintrag 15 und 75% Eintrag 16, Tabelle 26). Generell kann bei dieser Methode beobachtet werden, dass elektronenreiche Benzylzinkverbindungen die Kreuzkupplung leichter eingehen, als elektronenarme. Dies könnte darauf beruhen, dass Benzylzinkverbindungen mit elektronenziehenden Substituenten die formal negative Ladung besser stabilisieren können, was allerdings mit einer langsameren Transmetallierung auf Nickel, und damit einer langsameren Kreuzkupplung einhergeht. Auch die Verwendung von 3-Brompyridin **(79)** und 2-Chlortrifluormethylbenzol **(182)** als Elektrophile lieferte nach den Kreuzkupplungen mit 3-Carbethoxybenzylzinkchlorid **(168)** die gewünschten Diarylmethane **189** und **190** in guten 78% und 79% Ausbeute (Eintrag 17 und 18, Tabelle 26).

Diese Methode stellt somit eine effiziente und zu der in Kapitel 5 beschriebenen inverse Syntheseroute zur Darstellung funktionalisierter Diarylmethane dar.

7 Darstellung von Alkyl-Aryl-Aminen

7.1 Einführung

Die Darstellung polyfunktionalisierter Diarylamine und Alkyl-substituierter Aniline ist von großer Wichtigkeit, da diese Synthesebausteine wichtige Intermediate für viele pharmazeutische oder feinchemische Produkte sind.[75] Generell gibt es zwei Möglichkeiten solche Zielmoleküle aufzubauen.[76] Entweder generiert man ein nukleophiles Aminosynthon **191** und setzt dieses mit einem elektrophilen Aryl- oder Alkylreagenz **192** um,[77] oder man lässt eine metallorganische Spezies **193** mit einem elektrophilen Aminosynthon **194** reagieren (Abbildung 4).[78]

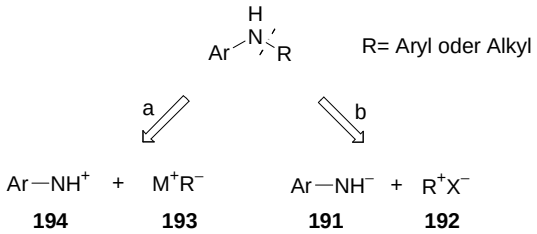
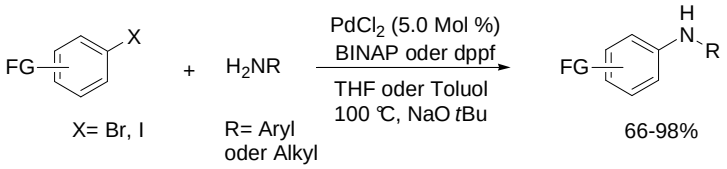


Abbildung 4: Retrosynthetische Analyse zur Darstellung von Diaryl- oder Alkyl-Aryl-Aminen.

Zunächst sei auf die nukleophile Aminierung näher eingegangen (Methode b, Abbildung 4). *Buchwald* und *Hartwig* entwickelten unabhängig voneinander eine Palladium-katalysierte Strategie zur Darstellung von Diarylaminen und alkylsubstituierten Anilinen unter Verwendung von Arylhalogeniden und den entsprechenden Aminen in Gegenwart von Pd(dppf)Cl_2 bzw. Pd(BINAP)Cl_2 und einer Base, typischerweise NaO*t*Bu (Schema 54).[79]

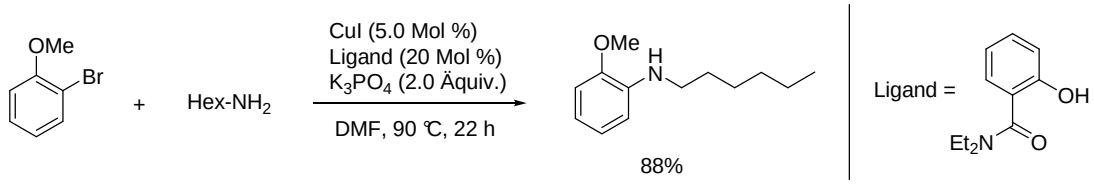
---

[75] G. Thomas, *Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim **2000**.
[76] (a) A. Ricci, *Modern Amination Methods*, Wiley-VCH, Weinheim **2000**; (b) P. Dembech, G. Seconi, A. Ricci, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1281; (c) E. Erdik, M. Ay, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1947; (d) G. Boche, *Houben-Weyl, Methods of Organic Chemistry*, Eds. G. Helmchen, R. W. Hoffmann, H. Mulzer, E. Schaumann, Thieme, Stuttgart, **1995**.
[77] (a) J. P. Wolfe, S. Wagaw, J.-F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805; (b) J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046; (c) L. M. Alcazar-Roman, J. F. Hartwig, A. L. Rheingold, L. M. Liable-Sand, I. A. Guzei, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4618; (d) U. K. Singh, E. R. Strieter, D. G. Blackmond, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14104; (e) T. E. Müller, M. Beller, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675.
[78] (a) G. Boche, H. U. Wagner, *J. Chem. Soc. Chem., Commun.* **1984**, 1591; (b) G. Boche, C. Boie, F. Bosold, K. Harms, M. Marsch, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 115; (c) A. Casarini, P. Dembech, D. Lazzari, E. Marini, G. Reginato, A. Ricci, G. Seconi, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5620; (d) J. P. Genêt, S. Mallart, C. Greck, E. Piveteau, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2359.
[79] (a) J. P. Wolfe, S. Wagaw, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7215; (b) M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7217.



Schema 54: Buchwald-Hartwig-Aminierung.

In den letzten Jahren wurde diese Aminierung weiter durch den gezielten Einsatz von Liganden optimiert.[80] So erlaubt diese Methode inzwischen auch die Verwendung von Arylchloriden, -tosylaten oder –triflaten, sowie die Synthese heterozyklischer Verbindungen. Die nukleophile Aminierung beschränkt sich aber nicht nur auf die Palladium-Katalyse. So berichtete *Ullmann* bereits zu Beginn des letzten Jahrhunderts von einer Kupfer-katalysierten Aminierung.[81] Gerade in den letzten Jahren wurde eine Vielzahl an Kupfer-Katalysen beschrieben,[82] wie beispielsweise die Aminierung von Arylbromiden mit primären Alkylaminen von *Buchwald* (Schema 55).[83]



Schema 55: Kupfer-katalysierte Aminierung von Arylbromiden.

Neben Kupfer wurde auch noch Nickel als Katalysator für nukleophile Aminierungen verwendet, was sogar die Aminierung sonst schwer zugänglicher Pyridinderivate erlaubte.[84]
Wie in Abbildung 4 dargestellt, kann man Diaryl- oder Alkyl-Aryl-Amine aber auch über eine elektrophile Aminierung darstellen (Methode a, Abbildung 4). Hierbei wird am Stickstoff eine positive Formalladung generiert, die dann von einem metallorganischen Reagenz angegriffen werden kann und so zum gewünschten sekundären oder tertiären Amin führt.[78,85]

---

[80] X. Huang, K. W. Anderson, D. Zim, L. Jiang, A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6653.
[81] (a) F. Ullmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 2382; (b) F. Ullmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 853.
[82] (a) F. Y. Kwong, A. Klapars, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 581; (b) K. Okano, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4987; (c) Z. Lu, R. J. Twieg, S. D. Huang, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6289; (d) H. Zhang, Q. Cai, D. Ma, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5164; (e) D. Ma, Q. Cai, H. Zhang, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2453.
[83] F. Y. Kwong, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 793.
[84] (a) B. H. Lipshutz, H. Ueda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4492; (b) C. Desmartes, R. Schneider, Y. Fort, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 247.
[85] E. Erdik, M. Ay, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1947.

Es wurden diverse Aminierungen von Reagenzien mit einem elektrophilen Stickstoff berichtet, die mit organometallischen Nukleophilen zu den entsprechenden Aminen führten. Einige solcher synthetischer Äquivalente für einen elektrophilen Stickstoff sind in Abbildung 5 dargestellt.[85]

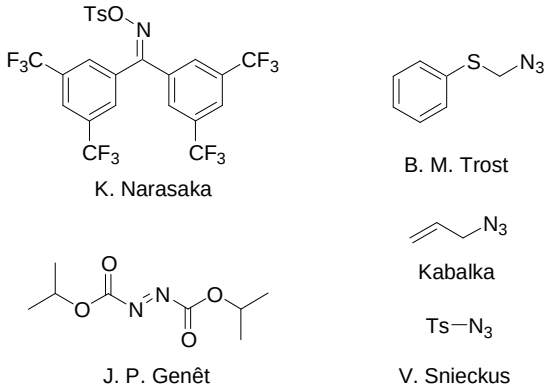
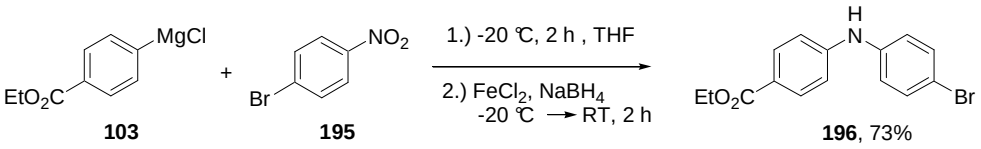


Abbildung 5: Reagenzien für die elektrophile Aminierung, Syntheseäquivalente für NH_2^+.

Des Weiteren wurde von *Knochel* eine Methode entwickelt, in der aromatische Nitroverbindungen mit funktionalisierten Organomagnesiumverbindungen zu den entsprechenden Diarylaminen umgesetzt wurden (Schema 56).[86] So wurde beispielsweise aus 4-Carbethoxyphenylmagnesiumchlorid **(103)** und 4-Bromnitrobenzol **(195)** die entsprechende Diarylhydroxylamin gebildet, welche anschließend mit $FeCl_2$ und $NaBH_4$ zu Diarylamin **196** reduziert wurde.



103 **195** **196**, 73%

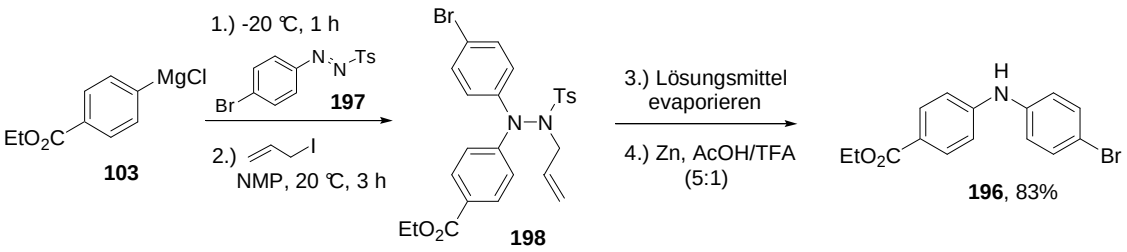
Schema 56: Elektrophile Aminierung von Nitroverbindungen mit Organomagnesiumreagenzien.

Ein Nachteil dieser Methode war jedoch die Verwendung zweier Äquivalente der Organomagnesiumverbindung, da ein Äquivalent zur Reduktion der Arylnitroverbindung benötigt wurde. *Knochel* stellte fest, dass neben Nitroverbindungen auch Arylazosulfone hervorragende Synthone für einen elektrophilen Stickstoff darstellen.[38] Er berichtete über die Reaktion von Arylazotosylaten mit Arylmagnesiumverbindungen zu den entsprechenden Hydrazinderivaten, welche anschließend zu den gewünschten Diarylaminen reduziert wurden.

---

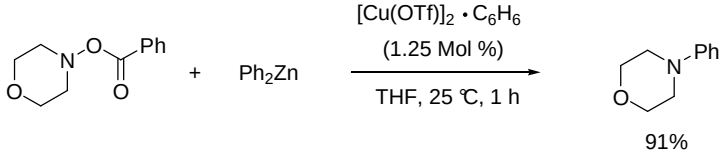
[86] I. Sapountzis, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9390.

So konnten z. B. 4-Carbethoxyphenylmagnesiumchlorid **(103)** und 4-Bromphenylazotosylat **(197)** zum entsprechenden Hydrazin umgesetzt werden, welches anschließend in NMP zu Hydrazid **198** allyliert wurde. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde die N-N-Bindung des Hydrazids **198** mit Zink in einem AcOH/TFA-Gemisch (5:1) gespalten und das entsprechende Diarylamin **196** in 83% Ausbeute erhalten (Schema 57).



Schema 57: Darstellung von Diarylaminen mit Organomagnesiumreagenzien und Arylazotosylaten.

Von *Johnson* wurde kürzlich eine Kupfer-katalysierte elektrophile Aminierung unter Verwendung von Diorganozinkverbindungen berichtet. Es konnte *O*-Acylhydroxylamin-derivat mit Diphenylzink unter Verwendung von $[Cu(OTf)]_2 \cdot C_6H_6$ (1.25 Mol %) in 91% Ausbeute umgesetzt werden (Schema 58).[87]



Schema 58: Darstellung tertiärer Amine durch *O*-Acylhydroxylamine und Diorganozinkverbindungen unter Kupfer-Katalyse.

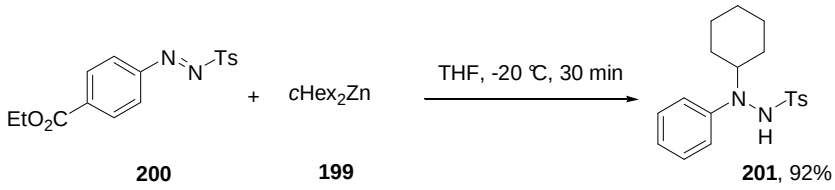
7.2 Entwicklung einer Synthese zur Darstellung funktionalisierter Alkyl-Aryl-Amine

Im letzten Teil dieser Arbeit sollte nun untersucht werden, ob neben Arylmagnesiumverbindungen auch Organozinkverbindungen eine selektive elektrophile Aminierung mit Arylazotosylaten eingehen. Besonderes Augenmerk sollte hierbei auf der Synthese von Alkyl-Aryl-Aminen liegen, da diese unter anderem einen Zugang zu chiralen sekundären Aminen liefern könnte.

---

[87] (a) A. M. Berman, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5680; (b) A. M. Berman, J. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 364; (c) A. M. Berman, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 219.

Hierzu wurde zunächst die Addition von Dicyclohexylzink **(199)** an 4-Carbethoxyphenylazotosylat **(200)** untersucht (Schema 59).

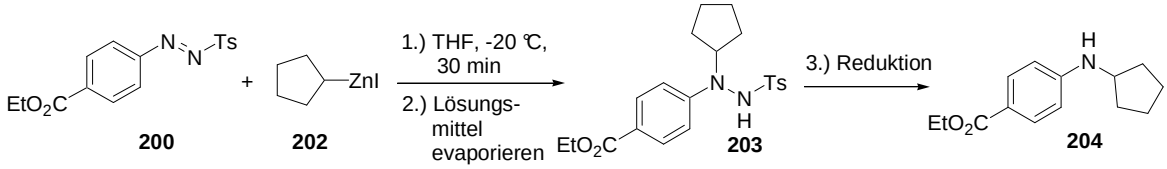


200 **199** **201**, 92%

Schema 59: Elektrophile Aminierung von Arylazosulfonat **200** mit Dicyclohexylzink **(199)**.

Die Umsetzung von 4-Carbethoxyphenylazotosylat **(200)** mit Dicyclohexylzink **(199)** war bereits nach 30 min bei -20 °C vollständig und lieferte das entsprechende Hydrazinderivat **201** in einer Ausbeute von 92%. Die Verwendung von Organozinkverbindungen erschien somit sehr Erfolg versprechend. Ein Nachteil der in Schema 57 dargestellten Methode der Umsetzung von Arylmagnesiumverbindungen mit Arylazotosylaten war die schwierige Reduktion des Hydrazins zum entsprechenden Diarylamin. Diese konnte nur durch einen Umweg über das tetrasubstituierte allylierte Hydrazid **198** erfolgen. Deshalb sollte für die Umsetzung von Arylazotosylaten mit Organozinkverbindungen eine neue Methode zur Reduktion des Hydrazins entwickelt werden. Es sollte ebenfalls untersucht werden, ob auch Monoorganozinkverbindungen reaktiv genug für diese elektrophile Aminierung seien. Deshalb wurde als Testsystem zur Optimierung der Reduktion des Hydrazins die Umsetzung von 4-Carbethoxyphenylazotosylat **(200)** mit Cyclopentylzinkiodid **(202)** untersucht. Hierzu wurden beide Verbindungen zunächst bei -20 °C in THF für 30 min zur Reaktion gebracht, anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und das gebildete Hydrazin **203** unter verschiedenen Bedingungen zum entsprechenden Alkyl-Aryl-Amin **204** reduziert (Tabelle 27).

Tabelle 27: Optimierung der Reduktion des Hydrazins **203** zum entsprechenden Alkyl-Aryl-Amin **204**.



200 **202** **203** **204**

Eintrag	Lösungs-mittel	Temp [°C] Zeit [h]	Reduktions-mittel	Ausbeute [%][a]
1	EtOH	100, 3	Raney-Ni	71
2	EtOH	25, 24	Raney-Ni, H_2 (1 bar)	---
3	EtOH	100, 24	$FeCl_2$, $NaBH_4$	---
4	EtOH	100, 6	Pd/C, $NaBH_4$	---
5	MeOH	100, 12	Zn, NH_4HCO_2	---
6	THF	100, 6	BH_3·THF	---
7	AcOH (konz.)	120, 4	Zn	51
8	AcOH (konz.)	120, 5	Fe	56

[a] Isolierte Ausbeute an analytisch reinem Produkt.

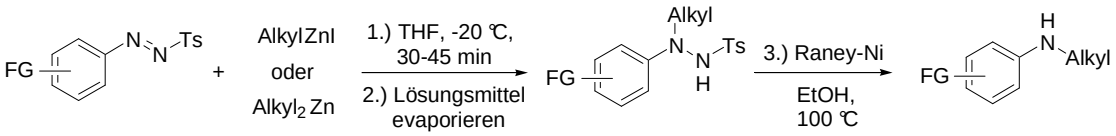
Zunächst wurde nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum das Hydrazin **203** in EtOH aufgenommen, mit Raney-Nickel (20 Äquiv.) versetzt und auf 100 °C erhitzt. Das gewünschte Alkyl-Aryl-Amin **204** konnte so in einer Ausbeute von 71% isoliert werden (Eintrag 1, Tabelle 27). Um mildere Reaktionsbedingungen zu erzeugen wurde des Weiteren versucht, die Reaktion bei Raumtemperatur im Autoklaven mit Raney-Nickel (20 Äquiv.) und 1 bar H_2 durchzuführen. Unter diesen Reaktionsbedingungen konnte jedoch keine Reduktion beobachtet werden (Eintrag 2, Tabelle 27). So wurde erneut die Temperatur auf 100 °C erhöht und verschiedene Reduktionsmittel getestet. Aber sowohl die Verwendung von einem $FeCl_2$/$NaBH_4$ Gemisch (5:1) in EtOH, das sich bei der Reduktion des Diarylhydroxylamins aus Schema 56 bewährt hatte, als auch Pd/C mit $NaBH_4$ (1:1) bleiben ohne Erfolg (Eintrag 3 und 4, Tabelle 27). Die Verwendung eines Zn/NH_4HCO_2 Gemisches (1:1) in MeOH sowie eines Boran-THF-Komplexes (5.0 Äquiv.) führte ebenfalls nicht zum gewünschten Produkt **204** (Eintrag 5 und 6, Tabelle 27). Etwas Erfolg versprechendere Ergebnisse lieferten die Reduktionen mittels Zink (5.0 Äquiv.) oder Eisen (5.0 Äquiv.) in konzentrierter Essigsäure bei 120 °C. So konnte das sekundäre Amin **204** nach 4 bzw. 5 h in Ausbeuten von 51 und 56% erhalten werden (Eintrag 7 und 8, Tabelle 27). Das beste Resultat lieferte jedoch die zuerst erprobte Reduktion durch Raney-Nickel (20 Äquiv.) in EtOH bei 100 °C (71%, Eintrag 1, Tabelle 27).

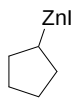
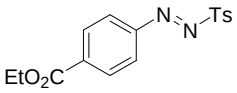
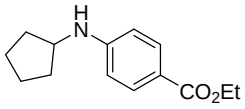
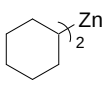
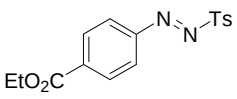
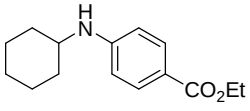
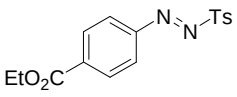
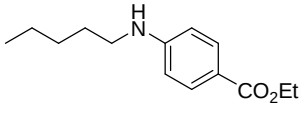
7.3 Darstellung funktionalisierter Alkyl-Aryl-Amine

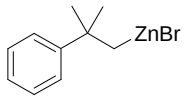
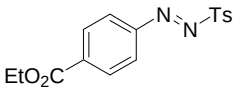
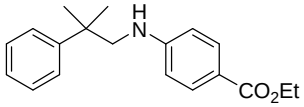
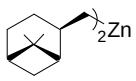
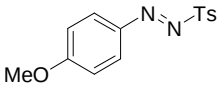
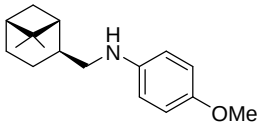
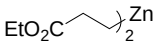
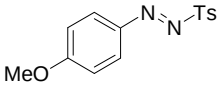
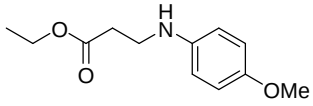
Die Variabilität dieser Methode sollte nun an verschiedenen Substraten untersucht werden, welche in Tabelle 28 zusammengefasst sind. Hierzu wurden die Arylazotosylate zunächst mit verschiedenen Mono- und Dialkylzinkreagenzien bei -20 °C für 30 bis 45 min in THF umgesetzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, durch EtOH ersetzt und Raney-Nickel (20 Äquiv.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde so lange zum Sieden erhitzt, bis die GC-Kontrolle vollständige Reduktion anzeigte.

Eintrag 1 und 2 (Tabelle 28) zeigen, dass sowohl Mono- als auch Diorganozinkverbindungen in guten Ausbeuten mit Arylazotosylaten umgesetzt werden konnten. Die Addition der Zinkverbindung an das entsprechende Arylazotosylat verlief, wie bereits in Schema 59 dargestellt, selektiv und in exzellenten Ausbeuten (92%, Schema 59). Der limitierende Faktor dieser Methode war die Reduktion des Hydrazins, welches jedoch unter Verwendung von Raney-Nickel in EtOH bei 100 °C meist bereits nach 3 h das gewünschte sekundäre Amin in guten bis sehr guten Ausbeuten lieferte.

Tabelle 28: Darstellung verschiedener sekundärer Amine durch elektrophile Aminierung von Arylazotosylaten mit Organozinkverbindungen.



Eintrag	Alkylzink-reagenz	Arylazotosylat	Produkt	Zeit [h]	Ausbeute [%][a]
1				3	71
	202	**200**	**204**		
2				3	69
	199	**200**	**205**		
3				3	55
	206	**200**	**208**		

Eintrag	Alkylzink-reagenz	Arylazotosylat	Produkt	Zeit [h]	Ausbeute [%][a]
4	 **207**	 **200**	 **209**	3	79
5	 **210**	 **211**	 **212**	1.5	67
6	 **213**	 **211**	 **214**	2	45

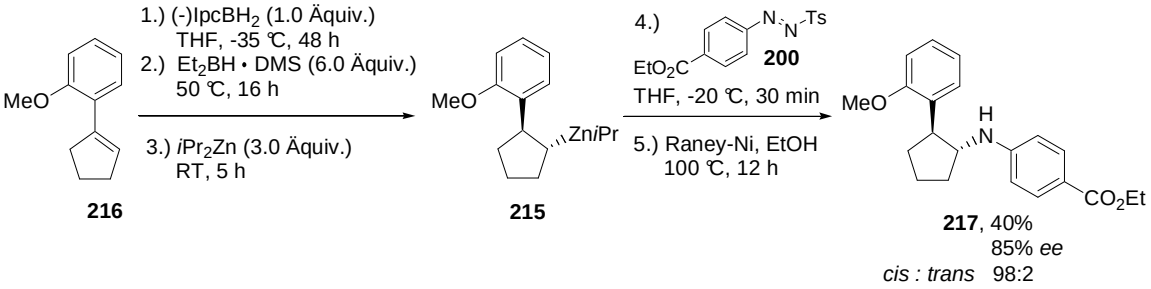
[a] Isolierte Ausbeute an analytisch reinem Produkt.

So konnte mit dieser Methode 4-Carbethoxyphenylazotosylat **(200)** sowohl mit Cyclopentylzinkiodid **(202)** als auch mit Dicyclohexylzink **(199)** zur Reaktion gebracht und Verbindung **204** und **205** in guter Ausbeute isoliert werden (69-71%, Eintrag 1 und 2, Tabelle 28). Neben sekundären Organozinkverbindungen konnten auch das primäre Pentylzinkiodid **(206)** und das sterisch anspruchsvolle Neophylzinkbromid **(207)** in guten Ausbeuten mit 4-Carbethoxyphenylazotosylat **(200)** zu den gewünschten Produkten **208** und **209** umgesetzt werden (55 und 79%, Eintrag 3 und 4, Tabelle 28). Die Reaktion von Dimyrtanylzink **(210)** mit 4-Methoxyphenyl-4-tolylazosulfon **(211)** ermöglichte die Einführung eines chiralen Rests in das sekundäre Amin und lieferte das gewünschte Produkt **212** in einer Ausbeute von 67% (Eintrag 5, Tabelle 28). Interessanterweise tolerierte diese Methode sogar die Gegenwart einer Estergruppe in der Organozinkverbindung **213** welche mit 4-Methoxyphenyl-4-tolylazosulfon **(211)** das Produkt **214** in 45% Ausbeute lieferte (Eintrag 6, Tabelle 28).

Der eigentliche Vorteil der Umsetzung von Arylazotosylaten mit Organozinkreagenzien liegt jedoch in der Möglichkeit, direkt chirale sekundäre Amine auf diesem Wege aufzubauen, da dies mit Grignard-Reagenzien bislang nicht möglich ist. Um dies zu untersuchen, wurde zunächst nach einer von *Knochel* berichteten Methode das chirale Zinkreagenz **215** dargestellt.[88] Dazu wurde die Doppelbindung des Cyclopentenrings in Verbindung **216** mit (-)IpcBH$_2$ und Et$_2$BH·DMS-Komplex asymmetrisch hydroboriert und anschließend ein Bor-

[88] (a) A. Boudier, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 687; (b) E. Hupe, P. Knochel, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 127.

Zink-Austausch mit *i*Pr_2Zn durchgeführt. Da der Bor-Zink-Austausch unter vollständiger Retention der Konfiguration abläuft, bleibt die ausgezeichnete Enantioselektivität der Hydroborierung erhalten (Schema 60).



Schema 60: Elektrophile Aminierung unter Verwendung eines chiralen Zinkreagenzes.

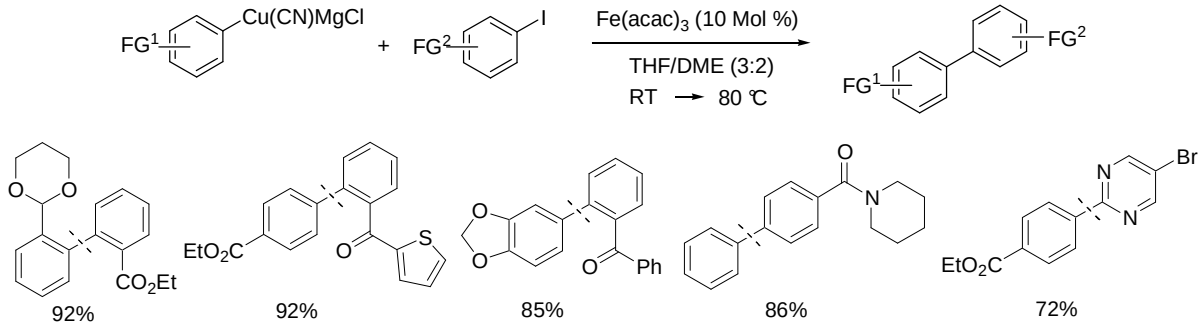
Anschließend wurde das chirale Zinkreagenz **215** unter den Standardreaktionsbedingungen mit 4-Carbethoxyphenylazotosylat **(200)** bei -20 °C in THF umgesetzt. Nach 30 min war die elektrophile Aminierung vollständig und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das gebildete Hydrazid wurde mit Raney-Nickel (20 Äquiv.) in EtOH 12 h auf 100 °C erhitzt und lieferte das chirale sekundäre Amin **217** in einer Ausbeute von 40% mit einem Enantiomerenüberschuss von 85% und einem *cis*:*trans* Verhältnis von 98:2.
Somit steht über diese Syntheseroute ein direkter Zugang zu chiralen sekundären funktionalisierten Aminen zur Verfügung.

8 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Dissertation wurden neue Eisen- und Nickel-katalysierte Aryl-Aryl-Kreuzkupplungen mit funktionalisierten Grignard-Verbindungen untersucht. Des Weiteren wurde eine Kupfer- katalysierte Aryl-Benzyl-, sowie eine Nickel-katalysierte Benzyl-Aryl-Kreuzkupplung zur Darstellung von Diarylmethanen entwickelt. Außerdem wurde eine Methode zur Darstellung von Alkyl-Aryl-Aminen ausgearbeitet. Die Ergebnisse werden in den folgenden Abschnitten bewertet, zusammengefasst und Anregungen für weiterführende Arbeiten gegeben.

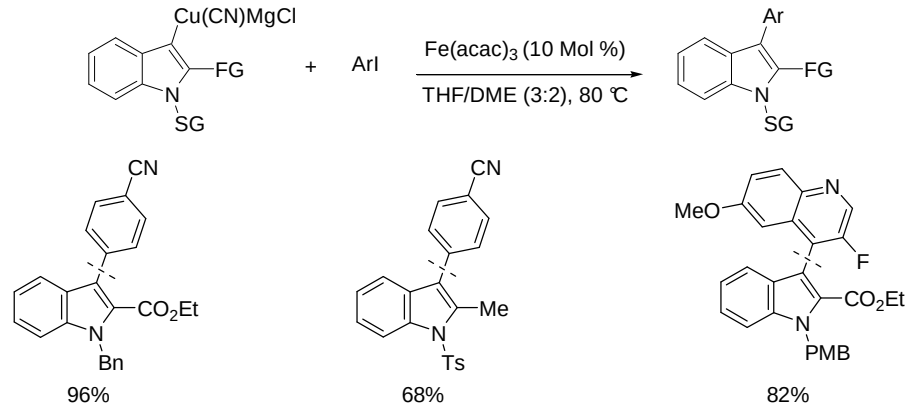
8.1 Entwicklung einer neuen Eisen-katalysierten Aryl-Aryl-Kreuzkupplung

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde eine Eisen-katalysierte Aryl-Aryl-Kreuzkupplung unter Verwendung von Arylmagnesiumreagenzien und Aryliodiden entwickelt. Das Problem der Homokupplung bei der Umsetzung von Organomagnesiumreagenzien unter Eisen-Katalyse konnte sehr erfolgreich durch die Transmetallierung der Magnesiumverbindung auf Kupfer mit CuCN·2LiCl überwunden werden. Damit gelang es erstmals eine Eisen-katalysierte Aryl-Aryl-Kreuzkupplung unter Verwendung von Arylmagnesiumreagenzien durchzuführen. So war es möglich, eine Vielzahl von aromatischen und heteroaromatischen Kupferreagenzien mit verschiedenen Aryl- und Heteroaryliodiden unter Katalyse von $Fe(acac)_3$ (10 Mol %) umzusetzen (Schema 61).



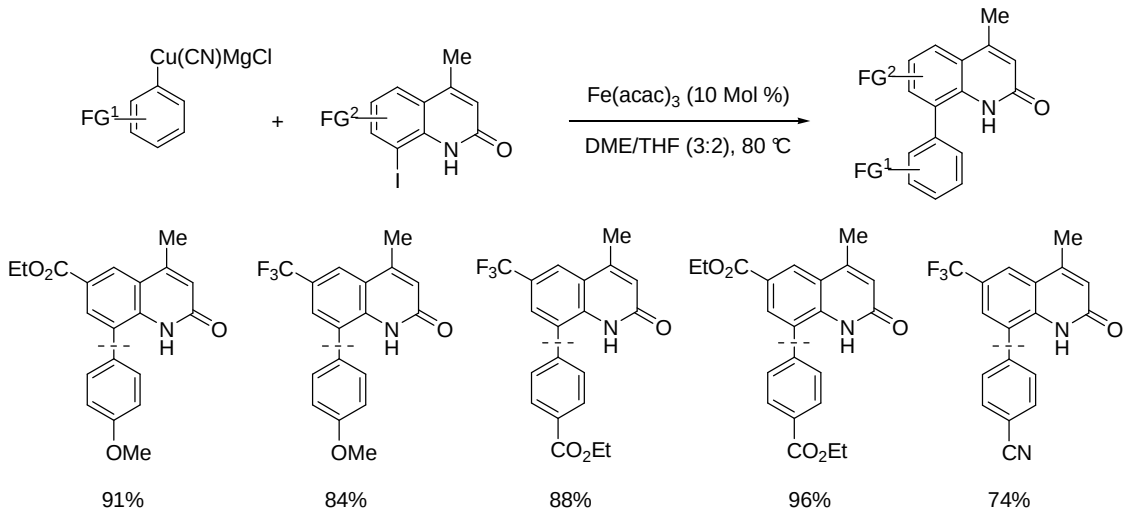
Schema 61: Eisen-katalysierte Kreuzkupplung funktionalisierter Organokupferverbindungen mit Aryliodiden.

Dabei erwiesen sich elektronenarme Elektrophile als besonders reaktiv. Es konnten aromatische Ester, Nitrile, Amide, Ketone, heterozyklische Ketone und Halogene sowie aromatische Heterozyklen als Elektrophile eingesetzt werden. Des Weiteren lieferten die Umsetzungen von Indolderivaten mit aromatischen oder heteroaromatischen Aryliodiden exzellente Ergebnisse (Schema 62).



Schema 62: Darstellung funktionalisierter Indolderivate mittels Eisen-katalysierter Kreuzkupplung.

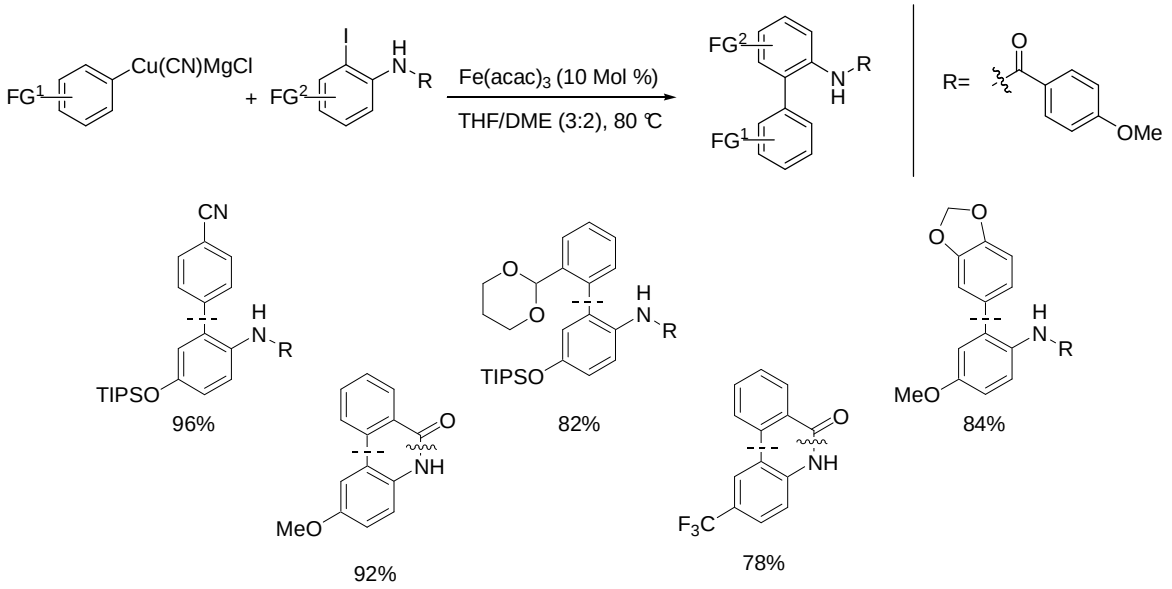
Besonders auffällig war hierbei das hervorragende Ergebnis der Umsetzung eines Indolderivats mit einem funktionalisierten Chinolin. Deshalb wurden funktionalisierte Chinolinonderivate der Eisen-katalysierten Kreuzkupplung unterworfen, die problemlos verlief und die gewünschten Produkte in auffallend guten Ausbeuten lieferte (Schema 63).



Schema 63: Eisen-katalysierte Kreuzkupplung funktionalisierter Chinolinone.

Aufgrund dieser exzellenten Ergebnisse wurde der intramolekulare Chelateffekt einer Amidgruppe in *ortho*-Position zur Abgangsgruppe im Elektrophil bezüglich der Eisen-Katalyse von Arylkupraten mit Aryliodiden eingehender untersucht. Durch die Verwendung verschiedener sekundärer Amide konnte ein starker Einfluss dieser Gruppe auf die Kreuzkupplung nachgewiesen werden. So zeigte sich, dass je elektronenreicher die eingesetzten Amide waren, desto höher waren die isolierten Ausbeuten. Der Einsatz eines 4-Methoxybenzoyl-geschützten Amins erwies sich als optimal.

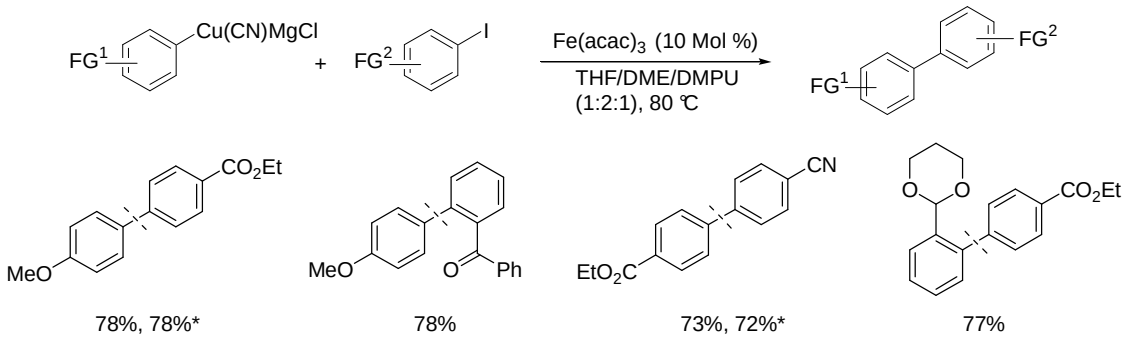
Es wurden verschiedene funktionalisierte 2-Iod-(4-Methoxyphenyl)-benzamide mit Arylkupraten umgesetzt und ergaben die gewünschten Produkte in ausgezeichneten Ausbeuten (Schema 64).



Schema 64: Einsatz von 2-Iod-4-methoxyphenylbenzamiden in der Eisen-katalysierten Kreuzkupplung.

Besonders hervorzuheben ist hierbei die Tatsache, dass Amide mit elektronenreichen Substituenten leichter die Kreuzkupplung eingingen, als die mit elektronenziehenden Substituenten. Dies steht im Gegensatz zu den Beobachtungen, die bei Verwendung von Elektrophilen ohne Amidgruppe gemacht wurden. Auch die Darstellung sterisch sehr anspruchsvoller Verbindungen gelang mühelos. Bei der Reaktion von 2-Carbethoxyphenylkuprat mit funktionalisierten Amiden konnte eine *in situ* Zyklisierung zu den entsprechenden Phenantridinonen erzielt werden, welche als Poly(ADP-ribose)polymerase-1 (PARP-1) Inhibitoren Einsatz finden.

Schließlich konnte im Laufe dieser Arbeit die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung von Arylkupraten mit Aryliodiden dahingehend optimiert werden, dass durch eine inverse Zugabe der Reagenzien der Verbrauch des benötigten Arylkupferreagenzes auf die Hälfte reduziert wurde. Hierfür war von entscheidender Wichtigkeit das Arylkuprat über ca. 30 min zu einer bereits warmen Lösung des Elektrophils und $Fe(acac)_3$ in einem Lösungsmittelgemisch THF/DME/DMPU (1:2:1) zuzutropfen. Der Vergleich der isolierten Ausbeuten der Produkte bei Verwendung von 3.0 Äquivalenten Arylkuprat und der optimierten Methode unter Verwendung von 1.5 Äquivalenten Arylkuprat zeigte annähernd dieselben Ergebnisse (Schema 65).

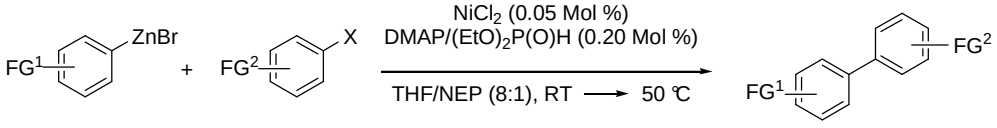


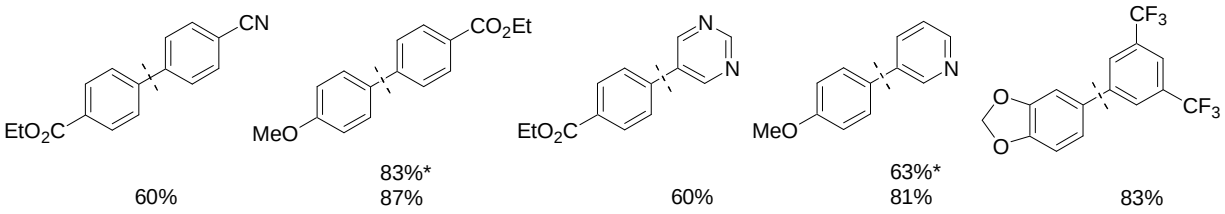
Schema 65: Darstellung funktionalisierter Biphenyle durch Eisen-katalysierte Kreuzkupplung mit reduzierter Menge Arylkupfer (*Ausbeuten mit 3.0 Äquivalenten Arylkuprat).

Ziel weiterer Arbeiten sollte zunächst die genauere Untersuchung des intramolekularen Chelateffekts sekundärer Amide sein. Es sollte erforscht werden, ob sich dieser positive Einfluss auf die Entwicklung eines effizienten Liganden für Eisen-katalysierte Kreuzkupplungen übertragen lassen kann. Im Zuge dessen sollte eine genauere Betrachtung des Reaktionsmechanismus und eventuell dessen Aufklärung erfolgen. Des Weiteren sollten die Reaktionsbedingungen der Eisen-katalysierten Kreuzkupplung weiter dahingehend optimiert werden, den Verbrauch des Arylkupferreagenz zu senken oder Kupfer sogar in substöchiometrischen Mengen einzusetzen sowie die Reaktion auch für Arylbromide und -chloride zugänglich zu machen.

8.2 Entwicklung einer Nickel-katalysierten Aryl-Aryl-Kreuzkupplung

Neben einer Eisen-katalysierten Aryl-Aryl-Kreuzkupplung konnte im Laufe dieser Arbeit auch eine Nickel-katalysierte Aryl-Aryl-Kreuzkupplung unter Einsatz minimaler Mengen an Nickel entwickelt werden. Durch die Transmetallierung funktionalisierter Arylmagnesiumreagenzien auf Zink mittels $ZnBr_2$ und anschließender Umsetzung mit Arylbromiden und –chloriden in einem Lösungsmittelgemisch THF/NEP (8:1) und einem Katalysator-Ligand System aus $NiCl_2$ und $DMAP/(EtO)_2P(O)H$, konnten zahlreiche funktionalisierte Biphenyle dargestellt werden (Schema 66).





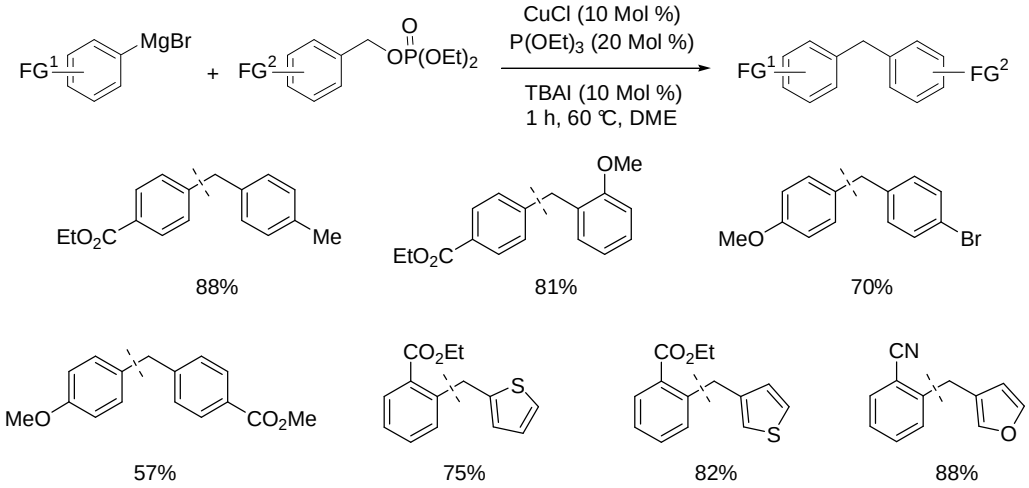
60% 83%* 87% 60% 63%* 81% 83%

Schema 66: Negishi-Kreuzkupplung von Arylzinkreagenzien mit Arylhalogeniden unter Verwendung minimaler Mengen Nickel (*Ausbeute mit entsprechendem Arylchlorid).

Auch bei dieser Katalyse war die Toleranz funktionellen Gruppen gegenüber ausgezeichnet. So konnten Elektrophile mit Nitril-, Ester-, Halogen und Ketosubstituenten sowie Heterozyklen in dieser Kreuzkupplung eingesetzt werden. Für diese Reaktion waren bereits kleinste Mengen an Nickel (0.05 Mol %) ausreichend um die Umsetzung von Arylzinkverbindungen mit Arylbromiden zu katalysieren. Besonders hervorzuheben ist die Effizienz dieser Methode. So konnte die Reaktion nicht nur in großem Maßstab (20.0 mmol) erfolgreich durchgeführt werden, sondern erlaubte auch den Einsatz von Arylchloriden als Elektrophil.
Ziel weiterer Arbeiten sollte die Erforschung der Anwendbarkeit dieser Methode in Bezug auf komplexere Moleküle, wie beispielsweise in einer Naturstoff- oder Medikamentensynthese sein. Diese Methode stellt eine ökologisch und wirtschaftlich sehr interessante Alternative zu Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen, aufgrund der geringen eingesetzten Katalysatormengen dar.

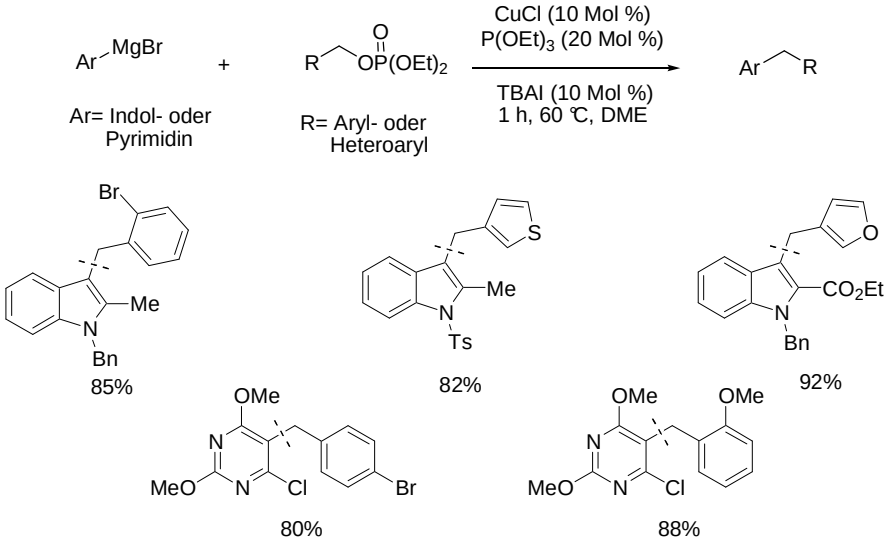
8.3 Entwicklung einer Kupfer-katalysierten Aryl-Benzyl-Kreuzkupplung

Ein weiteres Projekt dieser Arbeit war die Entwicklung einer Kupfer-katalysierten Aryl-Benzyl-Kreuzkupplung, basierend auf möglichst einfach zugänglichen Benzylverbindungen und Arylmagnesiumreagenzien. Als benzylische Kupplungspartner wurden die aus den entsprechenden Alkoholen einfach darzustellenden Benzylphosphate gewählt, die unter Kupfer-Katalyse (CuCl) mit Arylmagnesiumverbindungen zu den entsprechenden Diarylmethanen umgesetzt wurden. Als Additive wurden Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) und Triethylphosphit ($P(OEt)_3$) verwendet (Schema 67).



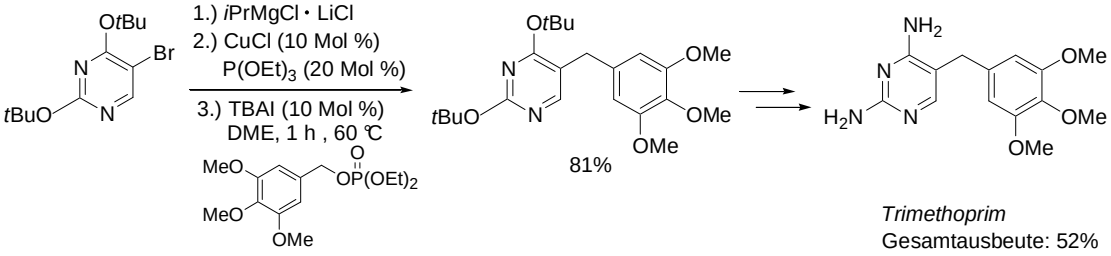
Schema 67: Kupfer-katalysierte Kreuzkupplung benzylischer Phosphate mit Arylmagnesiumverbindungen.

Die Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen unter diesen Reaktionsbedingungen war hervorragend. So konnten neben Halogen- und Ester- auch Methyl- oder Methoxygruppen toleriert werden. Explizit ist der exzellente Umsatz von heterozyklischen Phosphaten wie 3-Furylmethyl- oder 2- und 3-Thienylmethyldiethylphosphat zu betonen. Bemerkenswert ist nicht nur, dass die eingesetzten heterozyklischen Phosphate erstklassige Ergebnisse lieferten, sondern auch dass ihre analogen Benzylhalogenide normalerweise schwer zugänglich bzw. instabil sind. Dieses Problem konnte durch Verwendung benzylischer Phosphate erfolgreich überwunden werden. Insbesondere ist auch die Funktionalisierung verschiedener Heterozyklen, wie Indol- oder Pyrimidinderivate mittels dieser Methode zu erwähnen, da diese Synthesebausteine in vielen biologisch aktiven Substanzen vorkommen (Schema 68).



Schema 68: Darstellung funktionalisierter Heterozyklen durch Kupfer-katalysierte Kreuzkupplung.

Nachdem über diese Kupfer-katalysierte Kreuzkupplung zahlreiche Diarylmethane zur Verfügung standen, wurde eines dieser Diarylmethane erfolgreich weiter zu Trimethoprim, einem synthetischen Antibiotikum, umgesetzt (Schema 69).

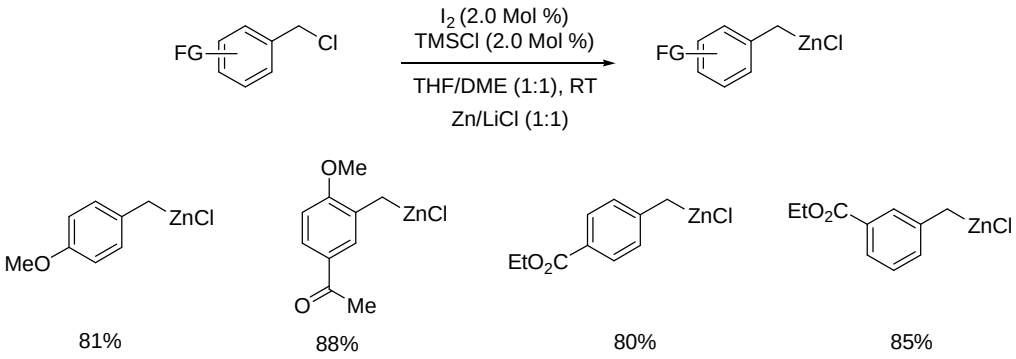


Schema 69: Synthese von Trimethoprim.

Da diese Methode einen einfachen Zugang zu Trimethoprim und seinen Analoga eröffnet, sollte Ziel weiterer Arbeiten die Anwendung dieser Synthesestrategie zur Darstellung einer Substanzbibliothek verschiedenster Analoga von Trimethoprim und deren Test bezüglich ihrer biologischen Aktivität sein.

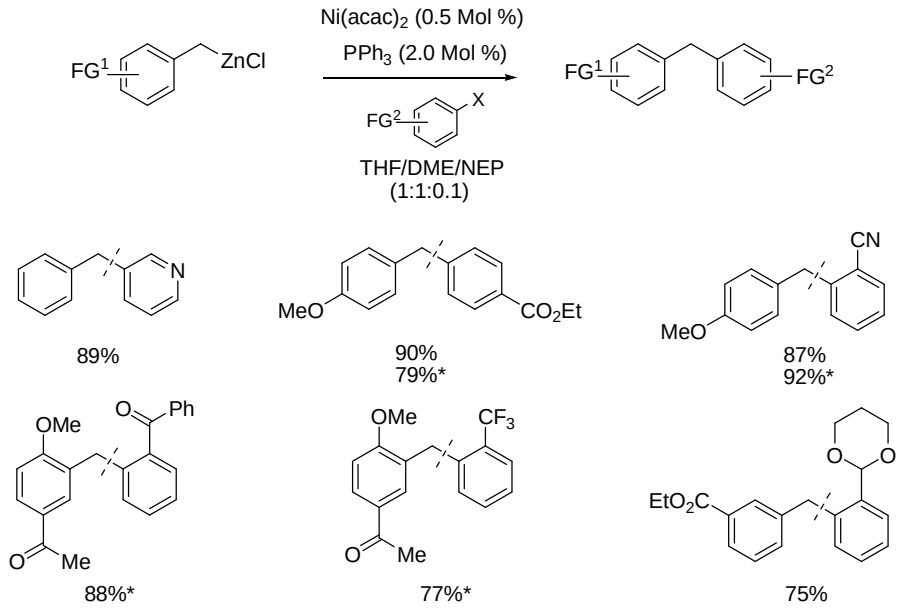
8.4 Entwicklung einer effizienten Zink-Insertion in benzylische Verbindungen und deren Anwendung in der Nickel-katalysierten Benzyl-Aryl-Kreuzkupplung

Da benzylische Organometallverbindungen bislang relativ schwierig zugänglich waren, wurde zunächst eine effiziente Methode zur Insertion von Zink in Benzylchloride entwickelt. Dazu wurde Benzylchlorid in einem THF/DME Gemisch (1:1) bei Raumtemperatur mit einem Gemisch aus Zinkstaub und LiCl (1:1) gerührt. Die normalerweise auftretende Wurtz-Kupplung bei Metallinsertionen in Benzylverbindungen konnte unter diesen Reaktionsbedingungen vollständig unterdrückt werden (Schema 70). Des Weiteren konnte die Reaktionszeit der Zink-Insertion durch den Zusatz von LiCl erheblich verkürzt und die Insertion bei Raumtemperatur durchgeführt werden.



Schema 70: Zink-Insertion in Benzylchloride.

Unter Einsatz dieser Methode konnte eine Vielzahl verschiedener Substituenten, wie Methoxy-, Keto- und Estergruppen toleriert werden. Anschließend wurden die funktionalisierten Benzylzinkchloride einer Nickel-katalysierten Kreuzkupplung mit Arylhalogeniden unterzogen und führten zu polyfunktionalisierten Diarylmethanen. Auch bei der Verwendung benzylischer Zinkverbindungen erwiesen sich kleine Mengen an Nickel, wie auch schon in Kapitel 8.2 zusammengefasst als ausreichend, um die Reaktion mit Arylbromiden und –chloriden effizient zu katalysieren. Als Ligand konnte das preiswerte Triphenylphosphin verwendet werden (Schema 71).



Schema 71: Darstellung polyfunktionalisierter Diarylmethane (*Ausbeute mit Arylchlorid).

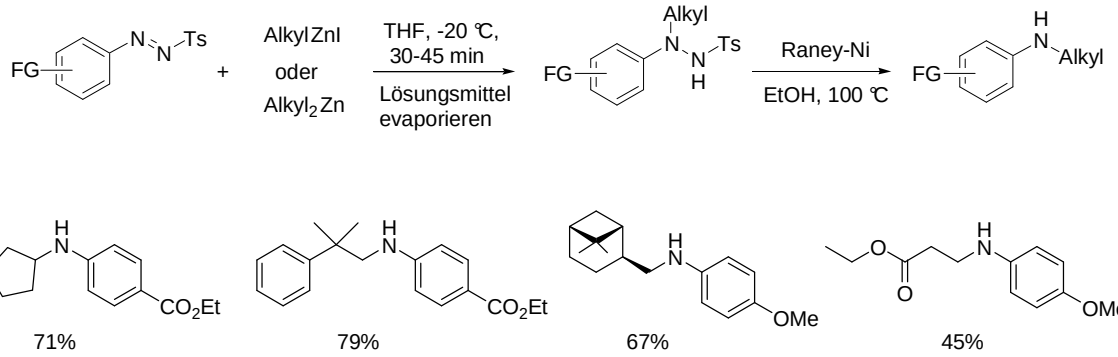
Nicht nur die Zink-Insertion tolerierte eine Vielzahl funktioneller Gruppen, sondern auch die eingesetzten Elektrophile zeigten eine große Diversität. So konnten neben Heterozyklen, Elektrophile mit Ester-, Nitril- und Ketogruppen, Trifluormethylsubstituenten und geschützten Aldehyden eingesetzt werden. Auch die ökologischen und ökonomischen Aspekte dieser Nickel-katalysierten Benzyl-Aryl-Kreuzkupplung sind nicht zu vernachlässigen, da lediglich 0.5 Mol % $Ni(acac)_2$ als Katalysator in 2.0 Mol % PPh_3 als Ligand benötigt wurden. Des Weiteren konnte auf teure Liganden verzichtet und oft kostengünstige Arylchloride eingesetzt werden. Außerdem stellt diese Methode einen komplementären Ansatz zu der in Kapitel 8.3 zusammengefassten Aryl-Benzyl-Kreuzkupplung dar.

Ziel weiterer Arbeiten sollte die Entwicklung der Zink-Insertion in andere benzylische Verbindungen, wie Phosphate, Triflate, Tosylate, Acetate oder Carbonate sein. Außerdem wäre die Insertion in sekundäre oder auch chirale Benzylverbindungen interessant. Diese

Verbindungen sollten anschließend in verschiedenen Kreuzkupplungen weiter zu interessanten Synthesebausteinen umgesetzt werden.

8.5 Entwicklung einer Synthese zur Darstellung von Alkyl-Aryl-Aminen

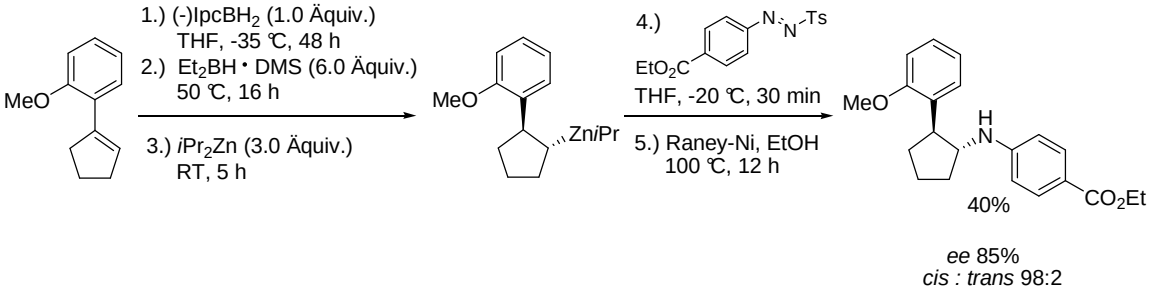
Schließlich konnte im Laufe dieser Arbeit eine neue Syntheseroute zur Darstellung funktionalisierter Alkyl-Aryl-Amine entwickelt werden. Solche Verbindungen konnten durch die elektrophile Aminierung von Arylazotosylaten mit Alkylzinkreagenzien erhalten werden. Die Addition der Alkylzinkverbindung an das entsprechende Arylazotosylat lieferte zunächst quantitativ das Hydrazin, das anschließend mittels Raney-Nickel in EtOH zum entsprechenden Alkyl-Aryl-Amin reduziert wurde (Schema 72).



Schema 72: Darstellung funktionalisierter Alkyl-Aryl-Amine mittels elektrophiler Aminierung.

Seitens der Arylazotosylate wurden Ester- und Methoxysubstituenten toleriert. Besonders zu betonen ist jedoch die Diversität der eingesetzten Organozinkreagenzien. So konnten neben primären, sekundären und sterisch anspruchsvollen Alkyl- oder Dialkylzinkverbindungen, auch Reagenzien mit einer Estergruppe oder einem chiralen Rest als Nukleophile mit Arylazotosylaten zur Reaktion gebracht werden.

Explizit hervorzuheben ist die Möglichkeit, mittels dieser Methode chirale sekundäre Amine zu synthetisieren. Die Darstellung chiraler Amine konnte erfolgreich durch Umsetzung eines chiralen Zinkreagenzes, welches durch einen Bor-Zink-Austausch dargestellt wurde, mit einem Arylazotosylat realisiert werden (Schema 73).



Schema 73: Darstellung chiraler sekundärer Amine mittels elektrophiler Aminierung.

Dabei konnte ein Enantiomerenüberschuss von 85% und ein *cis*:*trans* Verhältnis von 98:2 erzielt werden.

Ziel weiterer Arbeiten sollte die Untersuchung der Anwendungsbreite dieser Synthesemethode zur Darstellung chiraler Amine sein.

Experimenteller Teil

9 Vorbemerkungen

Allgemeines

Sämtliche Reaktionen wurden, soweit nicht anders beschrieben, in ausgeheizten und mit Schutzgas (Argon oder Stickstoff) gefüllten Glasapparaturen durchgeführt. Spritzen und Kanülen, die zum Transfer von Reagenzien und Lösungsmittel eingesetzt wurden, wurden vor Gebrauch mehrfach mit Schutzgas gespült.

Vakuum

Folgende nicht korrigierte Enddrücke wurden für die verwendeten Vakuumpumpen gemessen:

Membranpumpenvakuum (MPV):	10 mbar
Ölpumpenvakuum (ÖPV)	10^{-1} mbar

Lösungsmittel

Mit Hilfe der nachfolgend aufgeführten Standardverfahren wurden die Lösungsmittel, die zur Ausführung hydrolyseempfindlicher Reaktionen benötigt wurden, getrocknet und unter Schutzgasatmosphäre aufbewahrt:

Dichlormethan wurde über Calciumchlorid vorgetrocknet und anschließend über Calciumhydrid in einer Umlaufapparatur destilliert.

Diethylether wurde über Calciumchlorid vorgetrocknet und anschließend über Natrium / Benzophenon in einer Umlaufapparatur destilliert.

1,2-Dimethoxyethan (DME) wurde über Calciumchlorid vorgetrocknet und anschließend über Natrium / Benzophenon destilliert.

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

1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon (DMPU) wurde über Calciumhydrid gerührt (4 h) und anschließend destilliert.

Dimethylsulfoxid wurde über Calciumhydrid refluxiert (4 h) und anschließend im MPV destilliert.

Ethanol wurde über Natrium / Phthalsäurediethylester (27 g/L) unter Rückfluß erhitzt (6 h) und anschließend destilliert.

Methanol wurde über Magnesium (20 g/L) refluxiert und anschließend destilliert.

***N*-Ethylpyrrolidinon (NEP)** wurde über Calciumhydrid unter Rückfluß erhitzt (6 h) und anschließend destilliert.

***N*-Methylpyrrolidinon (NMP)** wurde über Calciumhydrid unter Rückfluß erhitzt (6 h) und anschließend destilliert.

Pyridin wurde über Kaliumhydroxid getrocknet und anschließend destilliert.

Tetrahydrofuran (THF) wurde über Calciumchlorid und Natrium vorgetrocknet und anschließend über Natrium / Benzophenon in einer Umlaufapparatur destilliert.

Toluol wurde über Calciumchlorid und Natrium vorgetrocknet und anschließend über Natrium in einer Umlaufapparatur destilliert.

Triethylamin wurde über Kaliumhydroxid gerührt (6 h) und anschließend destilliert.

Reagenzien

Kommerziell erhältliche Chemikalien wurden bei einer Reinheit von > 97% ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Die Gehaltsbestimmung von Organolithiumverbindungen wurde nach *Paquette* oder *Knochel* durchgeführt.[89] Der Gehalt Magnesium- und Zink-organischer Lösungen wurde durch Iodolyse bestimmt.[90,89b]

Bortrifluorid-Diethylether-Komplex wurde im Vakuum umkondensiert und unter Schutzgas aufbewahrt.

CuCN·2LiCl-Lösung: Ein Gemisch von CuCN (17.4 g, 200 mmol) und LiCl (16.9 g, 400 mmol) wurde unter Rühren im ÖPV für 4 h auf 140 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wurde das Salzgemisch in THF (200 mL) gelöst.

Grignard-Reagenzien: In einem ausgeheizten Dreihalskolben mit Rührkern, aufgesetztem Rückflusskühler, und Tropftrichter wurden trockene Magnesiumspäne (1.2 Äquiv.) und THF (0.7 mL/mmol) vorgelegt. Der Tropftrichter wurde mit einer Lösung des entsprechenden Bromids (1.0 Äquiv.) in THF (0.3 mL/mmol) gefüllt. Ein drittel der Lösung wurde sofort in den Kolben gegeben. Die Reaktion wurde mittels Handwärme

[89] (a) H.- S. Lin, L. A. Paquette, *Synth. Comm.* **1994**, *24*, 2503; (b) A. Krasovskiy, P. Knochel, *Synthesis*, **2006**, *5*, 890.
[90] F. Langer, *Dissertation*, Marburg **1996**.

gestartet und dann langsam die restliche Bromid-Lösung zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 12 h bei RT gerührt und anschließend in einen Schlenk-Kolben überkannüliert.

Phenylmagnesiumchlorid wurde als Lösung in THF der Firma Chemetall eingesetzt.
***iso*-Propylmagnesiumchlorid** wurde als Lösung in THF der Firma Chemetall eingesetzt.
***iso*-Propylmagnesiumchlorid·LiCl** wurde als Lösung in THF der Firma Chemetall eingesetzt.

$ZnBr_2$-Lösung: $ZnBr_2$ (33.8 g, 150 mmol) wurde unter Rühren im ÖPV für 4 h auf 140 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wurde das Salz in THF (100 mL) gelöst.

Chromatographie

Säulenchromatographische Trennungen wurden mit Kieselgel der Firma Merck (Kieselgel 60, Korngröße 0.040-0.063 mm) durchgeführt. Die Kieselgelmengen und Säulendurchmesser wurden nach den von Still ausgearbeiteten Parametern bestimmt.[91] Die eingesetzten Laufmittel (CH_2Cl_2, Et_2O, EtOAc, MeOH und *n*-Pentan) wurden vor Gebrauch am Rotationsverdampfer destilliert.

Fertigplatten Kieselgel 60 F_{254} der Firma Merck wurden für die Dünnschichtchromatographie (DC) verwendet. Die Entwicklung der Chromatogramme wurde wie folgt ausgeführt:

Bestrahlen der DC-Platte im UV-Licht (λ = 254 nm).

Eintauchen der DC-Platte in eine basische Kaliumpermanganat-Lösung (3.00 g $KMnO_4$, 20.0 g K_2CO_3 und 0.30 g KOH in 300 mL H_2O) und anschließendes Erwärmen mit einem Heißluftfön.

Analytische Methoden

Gaschromatographie

Für die Gaschromatographie (GC) standen Geräte der Firma Hewlett & Packard (5890 Series 2) zur Verfügung:

Säule: HP Ultra-2.5% Phenylmethylpolysiloxan (12 m x 0.2 mm x 0.33 µm). Flammenionisationsdetektoren (FID) wurden zur Detektion der getrennten Verbindungen eingesetzt.

---

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

Schmelzpunkte

Mit einer Apparatur nach Dr. Tottoli der Firma Büchi wurden Schmelzpunktbestimmungen durchgeführt. Die angegebenen Temperaturen sind nicht korrigiert.

Kernresonanzspektroskopie

Kernresonanzspektren wurden an den Geräten AC 300, XL 400 und AMX 600 der Firma Bruker gemessen. Die chemischen Verschiebungen sind als δ-Werte in ppm bezogen auf Tetramethylsilan gegen den Restprotonengehalt des verwendeten deuterierten Lösungsmittels bzw. dessen Kohlenstoffatome angegeben:

$CDCl_3$:	^{1}H-NMR: 7.25 ppm	^{13}C-NMR: 77.0 ppm
C_6D_6:	^{1}H-NMR: 7.27 ppm	^{13}C-NMR: 128.0 ppm
DMSO-d6:	^{1}H-NMR: 2.49 ppm	^{13}C-NMR: 39.4 ppm

Zur Charakterisierung der beobachteten Signalintensitäten wurden nachfolgende Abkürzungen bzw. Kombinationen dieser verwendet:
s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), m (Multiplett) und br (breites Signal).

Infrarotspektroskopie

An einem Nicolet 510 FT-IR-Spektrometer bzw. an einem Perkin-Elmer 281 IR-Spektrometer wurden die Infrarotspektren aufgenommen. Flüssige Proben wurden als Film zwischen zwei Kaliumbromid-Platten und feste Proben als Kaliumbromid-Pressling vermessen. Die Absorption wurde in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben und erstreckte sich auf einen Aufnahmebereich von 4000 bis 400 cm^{-1}.
Zur Charakterisierung der beobachteten Banden wurden nachfolgende Abkürzungen verwendet:
vs (sehr stark), s (stark), m (mittel), w (schwach) und br (breites Signal).

Massenspektrometrie

Massenselektive Messungen (MS) wurden an einem Varian MAT CH 7a (Elektronenstoßionisation (EI), 70 eV) durchgeführt. Für hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurde ein Varian MAT 711 benutzt. Eine GC/MS-Kombination der Firma Hewlett & Packard (HP 6890 / MSD 5973) wurde zur Kopplung von Gaschromatographie (HP-5MS,

Säule A: 30 m x 250 µm x 0.25 µm, Säule B: 15 m x 250 µm x 0.25 µm) und massenspektrometrische Detektion eingesetzt.

Elementaranalyse

Mittels eines CHN-Rapid-Elementaranalysators der Firma Heraeus in der Routine-Analytikabteilung des Departments Chemie und Biochemie der Ludwig-Maximilians-Universität München wurden die Verbrennungsanalysen erhalten.

10 Allgemeine Arbeitsvorschriften

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

In einem 100 mL Rundkolben mit Magnetrührkern wurde das entsprechende Anilin (1.0 Äquiv.) in EtOH (3 mL/mmol) vorgelegt und mit Ag_2SO_4 (1.05 Äquiv.) und Iod (1.05 Äquiv.) versetzt. Die Suspension wurde solange bei RT gerührt, bis die DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und der Feststoff mit EtOAc (3 x 3 mL/mmol) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in CH_2Cl_2 (8 mL/mmol) aufgenommen. Die organische Phase wurde mit 5%-iger NaOH-Lösung (3 mL/mmol) und H_2O (3 mL/mmol) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel lieferte das analysenreine Produkt.

10.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur aromatischen Diiodierung von Anilinen mit Iod und Silbersulfat (AAV 2)

In einem 100 mL Rundkolben mit Magnetrührkern wurde das entsprechende Anilin (1.0 Äquiv.) in EtOH (3 mL/mmol) vorgelegt und mit Ag_2SO_4 (2.0 Äquiv.) und Iod (2.0 Äquiv.) versetzt. Die Suspension wurde solange bei RT gerührt, bis die DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und der Feststoff mit EtOAc (3 x 3 mL/mmol) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in CH_2Cl_2 (8 mL/mmol) aufgenommen. Die organische Phase wurde mit 5%-iger NaOH-Lösung (3 mL/mmol) und H_2O (3 mL/mmol) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Umkristallisation aus EtOH lieferte das analysenreine Produkt.

10.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Schützung von Anilinen mit *N*,*N*-Dimethylformamid-dimethylacetal (AAV 3)

In einem trockenen 100 mL Rundkolben mit Magnetrührkern und Rückflusskühler wurden das entsprechende Anilin aus **AAV 2** (1.0 Äquiv.) und *N*,*N*-Dimethylformamid-dimethylacetal (3.0 Äquiv.) in Toluol (3 mL/mmol) gelöst und bei 140 °C gerührt, bis die DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Nach Abkühlen auf RT wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt.

10.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Chinolinonderivate (AAV 4)

In einem trockenen 100 mL Schlenk-Kolben mit Magnetrührkern und aufgesetztem Septum wurde das Produkt aus **AAV 3** (1.0 Äquiv.) in THF (2 mL/mmol) vorgelegt, auf -20 °C gekühlt und *i*PrMgCl (1.1 Äquiv.) langsam zugetropft. Nachdem GC-Kontrolle vollständigen Austausch angezeigt hatte, wurde $CuCN{\cdot}2LiCl$ (1.2 Äquiv.) zugegeben und 1 h bei -20 °C gerührt. Anschließend wurde (*Z*)-3-Iod-2-butensäureethylester (1.5 Äquiv.) zugegeben, auf RT erwärmt und so lange gerührt, bis GC- bzw. DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Die Reaktion wurde mit ges. NH_4Cl-Lösung beendet, mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die nachfolgende Zyklisierung zu den Chinolinonderivaten konnte ohne weitere Aufreinigung erfolgen.

Dazu wurde das Rohprodukt in EtOH (3 mL/mmol) aufgenommen mit $ZnBr_2$-Lösung (5.0 Äquiv.) versetzt und 2 d bei 80 °C gerührt. Beim Abkühlen fiel das Produkt als weißer Niederschlag aus, der abfiltriert und mit wenig kaltem EtOH gewaschen wurde. Umkristallisation aus EtOH lieferte das analysenreine Produkt.

10.5 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Schützung aromatischer Amine mit 4-Methoxybenzoylchlorid (AAV 5)

In einem 100 mL Schlenk-Kolben mit Magnetrührkern und aufgesetztem Septum wurde das entsprechende Anilin (1.0 Äquiv.) in trockenem Dioxan (2 mL/mmol) und trockenem Pyridin (1 mL/mmol) vorgelegt, auf 0 °C gekühlt und 4-Methoxybenzoylchlorid (1.05 Äquiv.) zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde die Reaktionsmischung weitere 30 min bei 0 °C gerührt, anschließend auf RT erwärmt und so lange gerührt, bis GC- bzw. DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Die Reaktion wurde mit H_2O beendet, dann wurde HCl (1 M) zugegeben, bis ein pH von 3.5 erreicht wurde. Dabei fiel das Produkt als Niederschlag aus, der abfiltriert und mit kaltem H_2O (2 x 20 mL) gewaschen wurde. Umkristallisation aus EtOH ergab das analysenreine Produkt.

10.6 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Eisen-katalysierte Aryl-Aryl Kreuzkupplung (AAV 6)

Methode A:
In einem mit Magnetrührstab und Septum versehenen 25 mL Schlenk-Kolben wurde das Grignard-Reagenz (3.0 Äquiv.) in DME (1.6 mL/mmol) vorgelegt, auf -20 °C gekühlt und CuCN·2LiCl (2.8 Äquiv.) zugegeben. Nach 10 min rühren wurden das entsprechende Aryliodid (1.0 Äquiv.) und $Fe(acac)_3$ (10 Mol %) in DME (3 mL/mmol) gelöst, zugegeben und die Reaktionsmischung bei RT oder 80 °C so lange gerührt, bis GC- bzw. DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH_4Cl/NH_3-Lösung (9:1) (50 mL) beendet und mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel ergab das analytisch reine Produkt.

Methode B:
In einem mit Magnetrührstab und Septum versehenen 25 mL Schlenk-Kolben wurde das entsprechende Aryliodid (3.0 Äquiv.) in DME (1.6 mL/mmol) vorgelegt, auf -20 °C gekühlt und *i*PrMgCl (3.1 Äquiv.) zugegeben. Nach der im Experiment beschriebenen Zeit wurde CuCN·2LiCl (2.8 Äquiv.) zugegeben und 10 min gerührt. Anschließend wurden das entsprechende Aryliodid (1.0 Äquiv.) und $Fe(acac)_3$ (10 Mol %) in DME (3 mL/mmol) gelöst, zugegeben und die Reaktionsmischung auf RT oder 80 °C so lange gerührt, bis GC- bzw. DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH_4Cl/NH_3-Lösung (9:1) (50 mL) beendet und mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel ergab das analytisch reine Produkt.

10.7 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Eisen-katalysierte Aryl-Aryl Kreuzkupplung unter optimierten Reaktionsbedingungen (AAV 7)

Methode A:
In einem ausgeheizten 25 mL Schlenk-Kolben, mit Magnetrührkern und aufgesetztem Septum, wurde das Grignard-Reagenz (1.5 Äquiv.) in DME (1 mL/mmol) vorgelegt und auf -20 °C gekühlt. Anschließend wurde CuCN·2LiCl (1.4 Äquiv.) zugetropft und weitere 10 min gerührt. In einem zweiten ausgeheizten 50 mL Schlenk-Rohr, wurde das Aryliodid (1.0 Äquiv.) in DMPU (1 mL/mmol) gelöst, $Fe(acac)_3$ (10 Mol %) und DME (1 mL/mmol) zugegeben und die Lösung auf 80 °C erhitzt. Zu dieser warmen Lösung wurde nun das Arylkuprat mittels einer Kanüle (Durchmesser ca. 1 mm) über 30 min zugetropft. Die Reaktion wurde mit gesättigter NH_4Cl/NH_3-Lösung (9:1) (100 mL) beendet und mit EtOAc (3 x 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel ergab das analytisch reine Produkt.

Methode B:
In einem ausgeheizten 25 mL Schlenk-Kolben Magnetrührkern und aufgesetztem Septum wurde das Aryliodid (1.5 Äquiv.) in DME (1 mL/mmol) vorgelegt, auf -20 °C gekühlt und *i*PrMgCl (1.65 Äquiv.) zugegeben. Nach der im Experiment beschriebenen Zeit wurde CuCN·2LiCl (1.4 Äquiv.) zugegeben und 10 min gerührt. In einem zweiten ausgeheizten 50 mL Schlenk-Rohr, wurde das Aryliodid (1.0 Äquiv.) in DMPU (1 mL/mmol) gelöst, $Fe(acac)_3$ (10 Mol %) und DME (1 mL/mmol) zugegeben und die Lösung unter Rühren auf 80 °C erhitzt. Zu dieser warmen Lösung wurde nun das Arylkuprat mittels einer Kanüle (Durchmesser ca. 1 mm) über 30 min zugetropft. Die Reaktion wurde mit gesättigter NH_4Cl/NH_3-Lösung (9:1) (100 mL) beendet und mit EtOAc (3 x 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel ergab das analytisch reine Produkt.

10.8 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Nickel-katalysierte Aryl-Aryl-Kreuzkupplung (AAV 8)

Methode A:
Zunächst wurde eine Katalysator-Lösung aus $NiCl_2$ in NEP (0.005 M) und eine Ligand-Lösung aus einem 1:1-Gemisch $(EtO)_2P(O)H$ und DMAP in NEP (0.05 M) hergestellt.
In einem mit Magnetrührstab und Septum versehenen 25 mL Schlenk-Kolben wurde das Grignard-Reagenz (1.3 Äquiv.) in THF (THF:NEP = 8:1) vorgelegt, auf -20 °C gekühlt und $ZnBr_2$-Lösung (1.1 Äquiv.) zugegeben. Nach 10 min rühren wurden das entsprechende Arylhalogenid (1.0 Äquiv.), die $(EtO)_2P(O)H$-DMAP-Lösung (0.20 Mol %) und die $NiCl_2$-Lösung (0.05 Mol %) zugegeben und die Reaktionsmischung auf RT oder die im einzelnen angegebene Temperatur so lange erwärmt, bis GC- bzw. DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH_4Cl-Lösung (50 mL) beendet und mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet über Na_2SO_4, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel ergab das analytisch reine Produkt.

Methode B:
Zunächst wurde eine Katalysator-Lösung aus $NiCl_2$ in NEP (0.005 M) und eine Ligand-Lösung aus einem 1:1-Gemisch $(EtO)_2P(O)H$ und DMAP in NEP (0.05 M) hergestellt.
In einem mit Magnetrührstab und Septum versehenen 25 mL Schlenk-Kolben wurde das entsprechende Arylhalogenid (1.3 Äquiv.) in THF (THF:NEP = 8:1) vorgelegt, auf –20 °C gekühlt und *i*PrMgCl (1.3 Äquiv.) bzw. *i*PrMgCl·LiCl (1.3 Äquiv.) zugegeben. Nach der im Experiment beschriebenen Zeit wurde die $ZnBr_2$-Lösung (1.1 Äquiv.) zugegeben. Nach 10 min rühren wurden das entsprechende Arylhalogenid (1.0 Äquiv.), die $(EtO)_2P(O)H$-DMAP-Lösung (0.20 Mol %) und die $NiCl_2$-Lösung (0.05 Mol %) zugegeben und die Reaktionsmischung auf RT oder die im einzelnen angegebene Temperatur so lange erwärmt, bis GC- bzw. DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH_4Cl-Lösung (50 mL) beendet und mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet über Na_2SO_4, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel ergab das analytisch reine Produkt.

10.9 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Diethylphosphaten (AAV 9)

In einem 50 mL Rundkolben mit Magnetrührstab und aufgesetztem Septum wurde der Benzylalkohol (1.0 Äquiv.) in THF (10 mL/mmol) mit NEt_3 (1.1 Äquiv.) und DMAP (0.1 Äquiv.) vorgelegt und anschließend Diethylchlorphosphat (1.1 Äquiv.) zugetropft. Während der Zugabe bildet sich ein weißer Niederschlag. Die Reaktion wurde so lange bei RT gerührt, bis GC- bzw. DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH_4Cl-Lösung (50 mL) beendet und mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel ergab das analytisch reine Produkt.

10.10 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Kupfer-katalysierten Darstellung von Diarylmethanen (AAV 10)

Methode A:
In einem mit Magnetrührstab und Septum versehenen 25 mL Schlenk-Kolben wurde das Grignard-Reagenz (1.5 Äquiv.) in DME (0.5 mL/mmol) vorgelegt, auf -20 °C gekühlt und CuCl (10 Mol %) zugegeben. Nach 5 min rühren wurde $P(OEt)_3$ (20 Mol %) zugegeben und weitere 5 min gerührt. In einem zweiten ausgeheizten 25 mL Schlenk-Kolben wurden das entsprechende Diethylbenzylphosphat (1.0 Äquiv.) und TBAI (10 Mol %) in DME (0.5 mL/mmol) vorgelegt und auf 60 °C erwärmt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung aus Grignard-Reagenz, $P(OEt)_3$ und CuCl langsam (über ca. 30 min) zu der warmen Benzylphosphat-TBAI-Lösung getropft und die Reaktionsmischung so lange auf 60 °C erwärmt, bis GC- bzw. DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH_4Cl-Lösung (50 mL) beendet und mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel ergab das analytisch reine Produkt.

Methode B:
In einem mit Magnetrührstab und Septum versehenen 25 mL Schlenk-Kolben wurde das entsprechende Arylhalogenid (1.5 Äquiv.) in DME (0.5 mL/mmol) vorgelegt, auf -20 °C gekühlt und *i*PrMgCl (1.6 Äquiv.) oder *i*PrMgCl·LiCl (1.6 Äquiv.) zugegeben. Nach der im Experiment beschriebenen Zeit wurde CuCl (10 Mol %) zugegeben.

Nach 5 min rühren wurde $P(OEt)_3$ (20 Mol %) zugegeben und weitere 5 min gerührt. In einem zweiten ausgeheizten 25 mL Schlenk-Kolben wurden das entsprechende Diethylbenzylphosphat (1.0 Äquiv.) und TBAI (10 Mol %) in DME (0.5 mL/mmol) vorgelegt und auf 60 °C erwärmt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung aus Grignard-Reagenz, $P(OEt)_3$ und CuCl langsam (über ca. 30 min) zu der warmen Benzylphosphat-TBAI-Lösung getropft und die Reaktionsmischung so lange auf 60 °C erwärmt, bis GC- bzw. DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH_4Cl-Lösung (50 mL) beendet und mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel ergab das analytisch reine Produkt.

10.11 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Insertion von Zink in Benzylchloride (AAV 11)

In einem mit Magnetrührstab und Septum versehenen 50 mL Schlenk-Rohr wurden Zink (1.5 Äquiv.) und LiCl (1.5 Äquiv.) vorgelegt und 4 h unter rühren bei 140 °C im ÖPV getrocknet. Nach dem Abkühlen wurden DME (1 mL/mmol), THF (1 mL/mmol), I_2 (2 Mol %) und TMSCl (2 Mol %) zugegeben und die Lösung so lange bei RT gerührt, bis GC- bzw. DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Anschließend wurde der Gehalt der Benzylzink-Lösung mittels Iodolyse bestimmt und diese gleich weiter in der Nickel-katalysierten Kreuzkupplung umgesetzt.

10.12 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Nickel-katalysierte Kreuzkupplung von Benzylzinkchloriden und Arylhalogeniden (AAV 12)

In einem mit Magnetrührstab und Septum versehenen 25 mL Schlenk-Kolben wurde das entsprechende Benzylzink-Reagenz (1.2 Äquiv.) vorgelegt. Anschließend wurden das entsprechende Arylhalogenid (1.0 Äquiv.), PPh_3 (2.0 Mol %) und $Ni(acac)_2$ (0.5 Mol %) zugegeben und die Reaktionsmischung auf 60 °C erwärmt, bis GC- bzw. DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH_4Cl-Lösung (50 mL) beendet und mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel ergab das analytisch reine Produkt.

10.13 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Arylazotosylaten (AAV 13)

In einem 50 mL Rundkolben mit Magnetrührkern und aufgesetztem Tropftrichter, wurde das Anilin (1.0 Äquiv.) in HBF_4-Lösung (50%-ig in H_2O) gelöst, auf 0 °C gekühlt, eine Lösung von $NaNO_2$ (1.1 Äquiv.) in H_2O (0.5 mL/mmol) langsam zugetropft und 30 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und 1 h gerührt. Der weiße Niederschlag wurde abfiltriert und mit wenig HBF_4-Lösung (50%-ig in H_2O, 1 mL/mmol), EtOH (1 mL/mmol) und Et_2O (1 mL/mmol) gewaschen. Der erhaltene Feststoff wurde ohne weitere Reinigung in CH_2Cl_2 (2 mL/mmol) aufgeschlämmt, 4-Toluol-natriumsulfinat (1.2 Äquiv.) zugegeben und die Reaktionsmischung 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die gebildeten Salze wurden abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Umkristallisation aus EtOH lieferte das analysenreine Produkt.

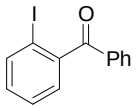
10.14 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Aryl-Alkyl-Aminen (AAV 14)

In einem trockenen 25 mL Schlenk-Kolben mit Magnetrührkern und aufgesetztem Septum wurde die Organozink-Verbindung (1.2 Äquiv.) in THF (1 mL/mmol) vorgelegt und auf -20 °C gekühlt. Anschließend wurde das entsprechende Arylazotosylat (1.0 Äquiv.) in THF (2 mL/mmol) zugetropft und bei -20 °C gerührt, bis GC- bzw. DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in EtOH (5 mL/mmol) aufgenommen, Raney-Nickel (50%-ige Suspension in H_2O) zugegeben und die Reaktionsmischung zum Sieden erhitzt, bis GC- bzw. DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Der Raney-Nickel-Rückstand wurde abfiltriert, das EtOH im Vakuum entfernt, der Rückstand in EtOAc (20 mL) aufgenommen und mit ges. NaCl-Lösung (2 x 20 mL) gewaschen, getrocknet über Na_2SO_4, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel ergab das analytisch reine Produkt.

11 Experimente

11.1 Darstellung der Substrate für die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung

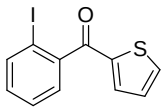
Darstellung von 2-Iodbenzophenon (17)



2-Aminobenzophenon (3.92 g, 20.0 mmol) wurde in AcOH gelöst (15 mL) und mit einer Lösung von H_2SO_4 (50% in H_2O) in konz. AcOH versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt, und eine wässrige KNO_2-Lsg.(5 mL, 1.82 g, 22 mmol) tropfenweise zugegeben. Nach 30 min wurde die Reaktionsmischung auf RT erwärmt, eine weitere Stunde gerührt und erneut auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde eine wässrige KI-Lsg. (5 mL, 3.98 g, 24 mmol) zugegeben, 30 min gerührt und dann auf RT erwärmt. Nach einer weiteren Stunde wurde die Reaktionslösung auf Eis-Wasser gegossen (100 mL) und mit Et_2O (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Pentan/Et_2O = 49:1) ergab **17** als gelbes Öl (4.50 g, 73%).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 7.95-7.89 (m, 1H), 7.84-7.79 (m, 2H), 7.65-7.57 (m, 1H), 7.51-7.41 (m, 3H), 7.31-7.14 (m, 2H).
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 197.2, 144.4, 139.7, 135.6, 133.7, 131.1, 130.5, 128.7, 128.5, 127.8, 92.2.
IR (Film): 1668 (vs), 1595 (m), 1580 (m), 1462 (w), 1448 (m), 1427 (m), 1315 (m), 1286 (vs), 1251 (m), 1154 (w), 1073 (w), 1014 (m), 927 (m), 800 (w), 763 (m), 734 (m), 703 (m), 654 (m), 632 (m).
MS (70 eV, EI): *m/z* (%): 308 (100, M^+), 231 (60), 203 (29), 181 (26), 152 (67), 126 (7), 105 (92), 77 (62), 51 (27).
HRMS für **$C_{13}H_9OI$** (307.9698): gef.: 307.9699.

Darstellung von (2-Iodphenyl)-(2-thienyl)methanon (20)



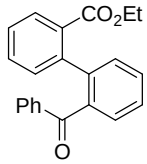
In einem mit Magnetrührstab und Septum versehenen 100 mL Schlenk-Kolben wurde 2-Bromthiophen (488 mg, 1.00 mmol) in THF (20 mL) gelöst, auf –20 °C gekühlt und *i*PrMgCl·LiCl (2.35 mL, 3.05 mmol, 1.30 M in THF) zugegeben. Nach 2 h rühren wurden CuCN·2LiCl (2.8 mL, 2.8 mmol, 1.0 M in THF) und nach weiteren 10 min das 2-Iodbenzoylchlorid (932 mg, 1.16 mmol) zugegeben und auf 0 °C erwärmt. Reaktionszeit 20 h bei 0 °C. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Pentan/Et_2O 4:1) und ergab **20** (490 mg, 52%) als farblosen Feststoff.

Smp.: 47 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 8.04 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 4.9 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.58-7.49 (m, 3H), 7.37-7.22 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 198.7, 144.2, 142.9, 139.9, 136.2, 135.8, 131.3, 128.3, 128.2, 127.7, 92.2.
IR (KBr): 3100 (m), 1644 (vs), 1514 (m), 1410 (vs), 1354 (m), 1294 (s), 1054 (m), 844 (m), 728 (s), 660 (m), 635 (m).
MS (70 eV, EI): *m/z* (%): 314 (100, M^+), 248 (1), 231 (33), 187 (36), 159 (7), 111 (91), 76 (18).
HRMS für **$C_{11}H_7IOS$** (313.9262): gef.: 313.9248.

11.2 Darstellung der Kupplungsprodukte mittels Eisen-katalysierter Kreuzkupplung

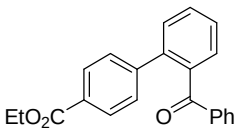
Darstellung von Ethyl-2'-benzoylbiphenyl-2-carboxylat (18)



Nach **AAV 6 B** wurden Ethyl-2-iodbenzoat (828 mg, 3.00 mmol), *i*PrMgCl (3.4 mL, 3.1 mmol, 0.90 M in THF), CuCN·2LiCl (2.8 mL, 2.8 mmol, 1.0 M in THF), $Fe(acac)_3$ (36 mg, 10 Mol %) und 2-Iodbenzophenon (308 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Der Iod-Magnesium Austausch war nach 30 min bei –20 °C vollständig. Die Reaktionszeit betrug 12 h bei 25 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/EtOAc/MeOH = 19:1:0.1) ergab **18** als farbloses Öl (284 mg, 86%).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 7.81 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.49-7.22 (m, 8H), 4.19-4.05 (m, 2H), 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 197.8, 167.1, 141.2, 141.1, 138.3, 137.6, 132.6, 131.5, 131.1, 130.3, 130.2, 130.1, 130.0, 129.9, 128.9, 127.9, 127.4, 126.7, 60.8, 13.8.
IR (KBr): 3061 (m), 2981 (m), 1715 (vs), 1666 (vs), 1597 (s), 1579 (s), 1472 (m), 1448 (s), 1314 (s), 1286 (vs), 1257 (vs), 1134 (s), 1084 (s), 928 (s), 751 (vs), 701 (vs), 663 (m), 639 (vs).
MS (70 eV, EI): *m/z* (%): 330 (14, M^+), 301 (21), 257 (100), 225 (32), 197 (30), 152 (8), 105 (14), 77 (14).
HRMS für **$C_{22}H_{18}O_3$** (330.1256): gef.: 330.1249.

Darstellung von Ethyl-2'-benzoylbiphenyl-4-carboxylat (21)

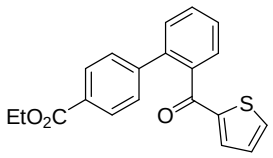


Nach **AAV 6 B** wurden Ethyl-4-iodbenzoat (828 mg, 3.00 mmol), *i*PrMgCl (3.4 mL, 3.1 mmol, 0.90 M in THF), CuCN·2LiCl (2.8 mL, 2.8 mmol, 1.0 M in THF), $Fe(acac)_3$ (36 mg, 10 Mol %) und 2-Iodbenzophenon (308 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Der Iod-Magnesium Austausch war nach 20 min bei –20 °C vollständig. Die Reaktionszeit betrug 2 h bei 25 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 29:1) ergab **21** als farbloses Öl (284 mg, 86%).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.70-7.59 (m, 3H), 7.56-7.42 (m, 4H), 7.34-7.28 (m, 4H), 4.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 198.2, 166.2, 144.7, 140.1, 138.9, 137.2, 133.1, 130.4, 130.0, 129.9, 129.5, 129.3, 128.9, 128.8, 128.2, 127.6, 60.9, 14.3.
IR (KBr): 1715 (vs), 1667 (vs), 1610 (s), 1597 (s), 1580 (s), 1467 (m), 1449 (s), 1405 (s), 1367 (s), 1277 (vs), 1102 (vs), 1025 (s), 928 (s), 781 (s), 770 (s), 699 (vs), 651 (m), 638 (m).
MS (70 eV, EI): *m/z* (%): 330 (100 M^+), 301 (58), 285 (43), 257 (70), 228 (13), 202 (4), 181 (46), 152 (35), 105 (54), 77 (33).
HRMS für **$C_{22}H_{18}O_3$** (330.1256): gef.: 330.1234.

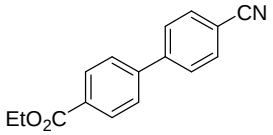
Darstellung von Ethyl-2'-(2-thienylcarbonyl)[1,1'-biphenyl]-4-carboxylat (22)



Nach **AAV 6 B** wurden Ethyl-4-iodbenzoat (828 mg, 3.00 mmol), *i*PrMgCl (3.4 mL, 3.1 mmol, 0.90 M in THF), CuCN·2LiCl (2.8 mL, 2.8 mmol, 1.0 M in THF), $Fe(acac)_3$ (36 mg, 10 Mol %) und (2-Iodphenyl)(2-thienyl)methanon (314 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Der Iod-Magnesium Austausch war nach 20 min bei –20 °C vollständig. Die Reaktionszeit betrug 2 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 19:1) ergab **22** als farbloses Öl (309 mg, 92%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.57-7.43 (m, 5H), 7.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.25 (m, 1H), 6.93-9.90 (m, 1H), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 189.9, 166.1, 144.6, 144.3, 139.5, 138.7, 135.2, 134.8, 130.4, 130.1, 129.5, 129.2, 128.7, 128.4, 127.9, 127.5, 60.8, 14.2.
IR (KBr): 3088 (w), 2980 (w), 1715 (vs), 1644 (s), 1610 (m), 1411 (s), 1277 (vs), 1181 (m), 1102 (s), 1025 (w), 846 (m), 754 (s), 704 (m).
MS (70 eV, EI): *m/z* (%): 336 (100, M^+), 303 (79), 263 (48), 235 (18), 202 (14), 181 (9), 152 (18), 111 (47), 76 (6).
HRMS für **$C_{20}H_{16}O_3S$** (336.0820): gef.: 336.0819.

Darstellung von 4'-Cyano-biphenyl-4-carbonsäureethylester (25)

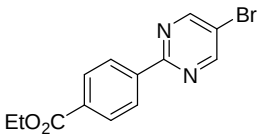


Nach **AAV 6 B** wurden Ethyl-4-iodbenzoat (828 mg, 3.00 mmol), *i*PrMgCl (3.4 mL, 3.1 mmol, 0.90 M in THF), CuCN·2LiCl (2.8 mL, 2.8 mmol, 1.0 M in THF), $Fe(acac)_3$ (36 mg, 10 Mol %) und 4-Iodbenzonitril (229 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Der Iod-Magnesium Austausch war nach 20 min bei –20 °C vollständig. Die Reaktionszeit betrug 3 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/EtOAc = 9:1) ergab **25** als farblosen Feststoff (181 mg, 72%).

Smp.: 123-125 °C.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.76-7.68 (m, 4H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.40 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 166.1, 144.4, 143.3, 132.7, 130.5, 130.3, 127.9, 127.1, 118.6, 111.8, 61.2, 14.3.
IR (KBr): 2990 (w), 2224 (s), 1707 (vs), 1607 (s), 1523 (w), 1495 (w), 1396 (m), 1366 (m), 1281 (vs), 1180 (m), 1103 (s), 1023 (m), 1006 (m), 833 (m), 772 (s), 568 (m).
MS (70 eV, EI): *m/z* (%): 251 (35, M^+) 223 (34), 206 (100), 178 (20), 151 (17).
HRMS für **$C_{16}H_{13}NO_2$** (251.0946): gef.: 251.0960.

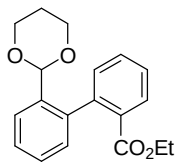
Darstellung von Ethyl-4-(5-brompyrimidin-2-yl)benzoat (26)



Nach **AAV 6 B** wurden Ethyl-4-iodbenzoat (828 mg, 3.00 mmol), *i*PrMgCl (3.4 mL, 3.1 mmol, 0.90 M in THF), CuCN·2LiCl (2.8 mL, 2.8 mmol, 1.0 M in THF), $Fe(acac)_3$ (36 mg, 10 Mol %) und 5-Brom-2-iodpyrimidin (285 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Der Iod-Magnesium Austausch war nach 20 min bei –20 °C vollständig. Die Reaktionszeit betrug 4 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 9:1) ergab **26** als farblosen Feststoff (181 mg, 72%).

Smp.: 72-73 °C.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 8.80 (s, 2H), 8.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.08 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 166.6, 162.3, 158.4, 140.8, 133.0, 130.3, 128.4, 119.5, 61.6, 14.7.
IR (KBr): 2982 (w), 1710 (vs), 1531 (m), 1421 (vs), 1370 (m), 1273 (vs), 1122 (m), 1098 (s), 1106 (s), 1016 (s), 867 (w), 757 (s), 627 (w).
MS (70 eV, EI): *m/z* (%): 306 (40, M^+), 278 (42), 263 (100), 233 (22), 154 (22), 102 (17).
HRMS für **$C_{13}H_{11}BrN_2O_2$** (306.0004): gef.: 306.0004.

Darstellung von Ethyl-2'-(1,3-dioxan-2-yl)[1,1'-biphenyl]-2-carboxylat (29)

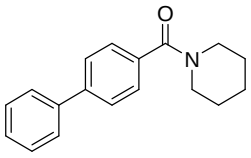


Nach **AAV 6 A** wurden [2-(1,3-Dioxan-2-yl)phenyl]magnesiumbromid (3.5 mL, 3.0 mmol, 0.85 M in THF), CuCN·2LiCl (2.8 mL, 2.8 mmol, 1.0 M in THF), $Fe(acac)_3$ (36 mg, 10 Mol %) und Ethyl-2-iodbenzoat (276 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 2 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/EtOAc = 9:1) ergab **29** als farbloses Öl (309 mg, 92%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.95 (dd, *J* =15.5 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.53-7.28 (m, 5H), 7.15-7.13 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.09-4.04 (m, 2H) 3.96 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.63-3.55 (m, 2H), 2.19-2.05 (m, 1H), 1.27-1.22 (m, 1H), 0.83 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 167.7, 140.6, 140.4, 135.9, 134.7, 131.7, 131.3, 130.8, 129.6, 128.9, 128.0, 127.3, 125.6, 99.9, 67.2, 67.1, 60.6, 25.5, 13.3.

IR (KBr): 6062 (m), 2976 (m), 2851 (m), 1714 (vs), 1599 (m), 1468 (m), 1444 (m), 1393 (m), 1292 (vs), 1244 (s), 1138 (s), 1051 (vs), 1006 (s), 929 (m), 866 (w), 760 (vs), 712 (m), 645 (m).
MS (EI): 312 (13, M^+), 283 (49), 253 (15), 239 (22), 182 (11), 181 (100), 152 (30), 104 (6), 87 (10).
HRMS für **$C_{19}H_{20}O_4$** (312.1362): gef.: 312.1363.

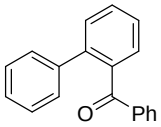
Darstellung von Biphenyl-4-yl(piperidin-1-yl)methanon (31)



Nach **AAV 6 A** wurden PhMgBr (2.2 mL, 3.0 mmol, 1.4 M in THF), CuCN·2LiCl (2.8 mL, 2.8 mmol, 1.0 M in THF), $Fe(acac)_3$ (36 mg, 10 Mol %) und *N*-(4-Iodbenzoyl)piperidin (315 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 14 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O/MeOH = 1:1:0.1) ergab **31** als farblosen Feststoff (228 mg, 86%).

Smp.: 103-104 °C.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 7.53-7.48 (m, 4H), 7.39-7.26 (m, 5H), 3.63-3.32 (m, 4H), 1.58-1.50 (m, 6H).
^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 170.5, 142.6, 140.8, 135.7, 129.3, 128.1, 127.8, 127.5, 49.1, 43.6, 26.9, 26.1, 25.0.
IR (KBr): 2936 (m), 2855 (m), 1625 (vs), 1438 (s), 1283 (m), 1113 (w), 1004 (w), 746 (s), 692 (m), 512 (w).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 264 (100, M^+-H), 181 (81), 152 (36), 127 (3), 76 (4).
HRMS für **$C_{18}H_{19}NO$** (265.1467): gef.: 265.1447.

Darstellung von 2-Phenyl-benzophenon (33)

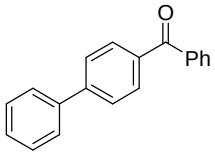


Nach **AAV 6 A** wurden PhMgCl (1.8 mL, 3.0 mmol, 1.7 M in THF), CuCN·2LiCl (2.8 mL, 2.8 mmol, 1.0 M in THF), $Fe(acac)_3$ (36 mg, 10 Mol %) und 2-Iodbenzophenon (308 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 30 min bei RT. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 29:1) ergab **33** als farbloses Öl (240 mg, 93%).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 7.65-7.60 (m, 2H), 7.59-7.34 (m, 5H), 7.28-7.08 (m, 7H).
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 198.7, 141.1, 140.1, 138.9, 137.4, 132.7, 130.3, 130.0, 129.8, 128.9, 128.7, 128.2, 128.0, 127.3, 127.0.
IR (KBr): 1665 (vs), 1595 (w), 1579 (w), 1477 (w), 1449 (w), 1314 (m), 1280 (m), 1261 (m), 1075 (m), 1024 (w), 999 (w), 928 (w), 847 (w), 806 (w), 775 (m), 758 (w), 744 (m), 698 (m), 636 (w).

MS (70 eV, EI): *m/z* (%): 258 (76, M^+), 182 (13), 181 (100), 153 (16), 152 (26), 105 (17), 77 (13).
HRMS für **$C_{19}H_{14}O$** (258.1045): gef.: 258.1030.

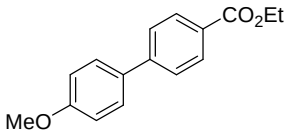
Darstellung von 4-Phenyl-benzophenon (34)



Nach **AAV 6 A** wurden PhMgCl (1.8 mL, 3.0 mmol, 1.7 M in THF), CuCN·2LiCl (2.8 mL, 2.8 mmol, 1.0 M in THF), $Fe(acac)_3$ (36 mg, 10 Mol %) und 4-Iodbenzophenon (308 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 30 min bei RT. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 29:1) ergab **34** als farblosen Feststoff (207 mg, 80 %).

Smp.: 101-102 °C.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 7.94-7.88 (m, 2H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.69-7.64 (m, 2H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.55-7.47 (m, 4H), 7.46-7.38 (m, 1H).
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 196.3, 145.2, 139.9, 137.7, 136.2, 132.3, 130.7, 129.9, 128.9, 128.2, 128.1, 127.2, 126.9.
IR (KBr): 3054 (w), 2926 (w), 1645 (vs), 1603 (m), 1485 (w), 1446 (w), 1402 (w), 1318 (m), 1291 (m), 1281 (m), 730 (m), 695 (s).
MS (70 eV, EI): *m/z* (%): 258 (76, M^+), 182 (13), 181 (100), 153 (16), 152 (26), 105 (17), 77 (13).
HRMS für **$C_{19}H_{14}O$** (258.1045): gef.: 258.1051.

Darstellung von Ethyl-4'-methoxybiphenyl-4-carboxylat (36)

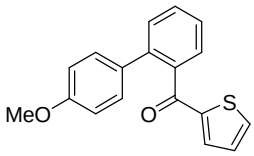


Nach **AAV 6 A** wurden 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (3.5 mL, 3.0 mmol, 0.86 M in THF), CuCN·2LiCl (2.8 mL, 2.8 mmol, 1.0 M in THF), $Fe(acac)_3$ (16 mg, 10 Mol %) und Ethyl-4-iodbenzoat (276 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 5 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 39:1) ergab **36** als farblosen Feststoff (199 mg, 78%).

Smp.: 103-104 °C.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 8.08 (dt, *J* = 8.7 Hz, *J* = 1.9 Hz, 2H), 7.61 (dt, *J* = 8.7, *J* = 1.9 Hz, 2H), 7.56 (dt, *J* = 8.9, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.99 (dt, *J* = 8.9, *J* = 2.2 Hz, 2H), 4.39 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 166.5, 159.8, 145.1, 132.4, 130.0, 128.5, 128.3, 126.4, 114.3, 60.9, 55.3, 14.3.
IR (KBr): 2994 (m), 2837 (w), 1703 (vs), 1600 (s), 1529 (m), 1495 (m), 1471 (w), 1363 (w), 1311 (w), 1288 (s), 1271 (s), 1197 (s), 1108 (s), 1035 (s), 1011 (m), 827 (s), 768 (s).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 256 (100, M^+), 228 (14), 211 (50), 183 (5), 168 (6), 139 (7).

HRMS für **$C_{16}H_{16}O_3$** (256.1099): gef.: 256.1114.

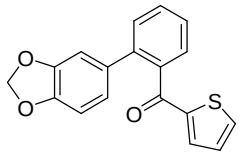
Darstellung von (4'-Methoxy[biphenyl]-2-yl)(2-thienyl)methanon (37)



Nach **AAV 6 A** wurden 4-Metoxyphenylmagnesiumbromid (3.8 mL, 3.0 mmol, 0.80 M in THF), CuCN·2LiCl (2.8 mL, 2.8 mmol, 1.0 M THF), $Fe(acac)_3$ (36 mg, 10 Mol %) und 2-Iodphenyl(2-thienyl)methanon (314 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 2 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 4:1) ergab **37** als gelbes Öl (200 mg, 68%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.44-7.28 (m, 5H), 7.16-7.12 (m, 3H), 6.80 (dd, *J* = 4.9 Hz, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 190.7, 158.9, 144.5, 140.1, 138.6, 135.1, 134.4, 132.5, 130.3, 130.1, 130.0, 128.2, 127.8, 126.5, 113.8, 55.0.
IR (KBr): 2957 (w), 2934 (w), 2836 (w), 1644 (vs), 1478 (vs), 1441 (s), 1411 (vs), 1354 (m), 1294 (s), 1252 (vs), 1179 (s), 1036 (s), 846 (s), 764 (s), 724 (s), 646 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 294 (100, M^+), 261 (39), 234 (5), 211 (9), 189 (3), 168 (7), 139 (11), 111 (23), 83 (2).
HRMS für **$C_{18}H_{14}O_2S$** (294.0715): gef.: 294.0711.

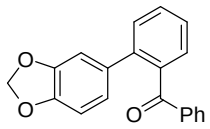
Darstellung von [2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)phenyl](2-thienyl)methanon (39)



Nach **AAV 6 A** wurden 1,3-Benzodioxol-5-magnesiumbromid (3.8 mL, 3.0 mmol, 0.80 M in THF), CuCN·2LiCl (2.80 mL, 2.8 mmol, 1.0 M in THF), $Fe(acac)_3$ (36 mg, 10 Mol %) und 2-Iodbenzothiophen (314 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 3 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 4:1) ergab **39** als gelbes Öl (238 mg, 77%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.56-7.48 (m, 3H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.24 (dd, *J* = 3.8 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.94-6.92 (m, 1H), 6.81-6.74 (m, 2H), 6.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 190.5, 147.7, 147.0, 144.5, 140.1, 138.7, 135.0, 134.5, 134.1, 130.3, 130.0, 128.2, 127.8, 126.7, 122.6, 109.2, 108.2, 101.0.
IR (KBr): 3013 (w), 2983 (w), 1643 (vs), 1506 (s), 1474 (vs), 1450 (m), 1411 (vs), 1040 (s), 936 (m), 844 (m), 761 (s), 728 (m), 646 (m) , 531 (w).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 308 (100, M^+), 275 (28), 221 (11), 189 (4), 139 (10), 111 (9).
HRMS für **$C_{18}H_{12}O_3S$** (308.0507): gef.: 308.0524.

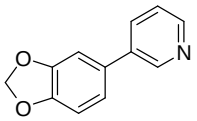
Darstellung von [2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)phenyl](phenyl)methanon (40)



Nach **AAV 6 A** wurden 1,3-Benzodioxol-5-magnesiumbromid (3.8 mL, 3.0 mmol 0.80 M in THF), CuCN·2LiCl (2.8 mL. 2.8 mmol, 1.0 M in THF), $Fe(acac)_3$ (36 mg, 10 Mol %) und 2-Iodbenzophenon (308 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 24 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 9:1) ergab **40** als gelbes Öl (256 mg, 85%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.66-7.63 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.48-7.39 (m, 4H), 7.31-7.25 (m, 2H), 6.75-6-61 (m, 3H), 5.85 (s, 2H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 198.7, 147.5, 146.9, 140.6, 138.9, 137.3, 134.2, 132.8, 130.3, 129.9, 129.8, 128.7, 128.1, 126.8, 122.8, 109.3, 108.1, 100.9.
IR (KBr): 3060 (m), 2893 (m), 1666 (vs), 1596 (s), 1506 (s), 1475 (vs), 1450 (s), 1315 (s), 1286 (vs), 1243 (vs), 1223 (vs), 1039 (vs), 931 (s), 892 (m), 815 (m), 761 (s), 698 (s), 638 (m), 534 (w).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 302 (100, M^+), 285 (6), 243 (7), 225 (12), 195 (24), 167 (15), 139 (24), 105 (19), 77 (16).
HRMS für **$C_{20}H_{14}O_3$** (302.0943): gef.: 302.0917.

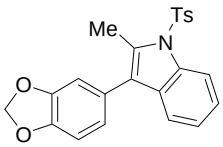
Darstellung von 3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)pyridin (43)



Nach **AAV 6 A** wurden 1,3-Benzodioxol-5-magnesiumbromid (3.8 mL, 3.0 mmol, 0.80 M in THF), CuCN·2LiCl (2.8 mL, 2.8 mmol, 1.0 M in THF), $Fe(acac)_3$ (36 mg, 10 Mol %) und 3-Iodpyridin (206 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 24 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 4:1) ergab **43** als gelben Feststoff (118 mg, 59%).

Smp.: 86-87 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 8.77 (dd, *J* = 2.4 Hz, *J* = 0.7 Hz, 1H), 8.54 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 148.4, 148.1, 148.0, 147.8, 146.4, 134.1, 132.0, 123.5, 120.8, 108.9, 107.5, 101.3.
IR (KBr): 2918 (m), 1513 (vs), 1479 (vs), 1420 (vs), 1266 (m), 1239 (vs), 1111 (m), 1037 (s), 931 (m), 872 (m), 806 (s), 705 (m), 616 (w).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 199 (100, M^+), 198 (62), 169 (1), 143 (2), 140 (8), 129 (1), 114 (6), 99 (2), 88 (2), 63 (1).
HRMS für **$C_{12}H_9NO_2$** (199.0633): gef.: 199.0609.

Darstellung von 3-Benzo[1,3]-5-benzodioxolyl)-2-methyl-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1*H*-indol (44)

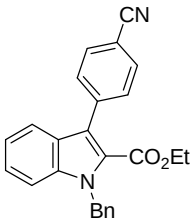


Nach **AAV 6 A** wurden 1,3-Benzodioxol-5-magnesiumbromid (3.8 mL, 3.0 mmol, 0.80 M in THF), CuCN·2LiCl (2.8 mL, 2.8 mmol, 1.0 M in THF), $Fe(acac)_3$ (36 mg, 10 Mol %) und 2-Methyl-3-Iod-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1*H*-indol (396 mg, 1.00 mmol). Die Reaktionszeit betrug 24 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/EtOAc = 9:1) ergab **44** als gelben Feststoff (174 mg, 45%).

Smp.: 57-58 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 8.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 6.6 Hz, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.35-7.23 (m, 4H), 7.06 (m, 2H), 6.90 (dd, *J* = 6.3 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 2.33 (m, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 148.1, 147.2, 145.0, 135.5, 129.9, 129.4, 126.9, 124.9, 123.8, 123.5, 122.5, 121.4, 120.3, 113.8, 108.8, 108.4, 101.2, 21.5.
IR (KBr): 3017 (w), 2918 (w), 1597 (w), 1503 (m), 1489 (s), 1447 (s), 1370 (s), 1243 (s), 1176 (vs), 1126 (s), 1040 (s), 952 (m), 936 (m), 870 (w), 812 (m), 749 (s), 671 (s), 578 (m), 537 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 392 (7, M^++H), 291 (20), 237 (21), 236 (100), 206 (6), 152 (6), 151 (12), 91 (7), 65 (3), 43 (89).
HRMS für **$C_{22}H_{17}NO_4S$** (391.0878) gef.: 391.0912.

11.3 Darstellung funktionalisierter Indolderivate mittels Eisen-katalysierter Kreuzkupplung

Darstellung von Ethyl-1-benzyl-3-(4-cyanophenyl)-1*H*-indol-2-carboxylat (47)

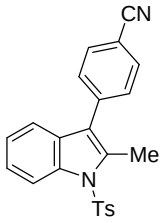


Nach **AAV 6 B** wurden Ethyl-1-benzyl-3-iod-1*H*-indol-2-carboxylat (1.26 g, 3.10 mmol), *i*PrMgCl (3.3 mL, 3.0 mmol, 0.90 M in THF), CuCN·2LiCl (2.8 mL, 2.8 mmol, 1.0 M in THF), $Fe(acac)_3$ (36 mg, 10 Mol %) und 4-Iodbenzonitril (229 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Der Iod-Magnesium Austausch war nach 3 h bei –20 °C vollständig. Die Reaktionszeit betrug 6 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 4:1) ergab **47** als gelbes Öl (366 mg, 96%).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.49-7.12 (m, 8H), 5.58 (s, 2H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 161.7, 139.9, 138.2, 137.8, 131.5, 131.2, 128.6, 127.2, 126.2, 126.1, 125.8, 124.8, 122.8, 121.5, 120.8, 110.9, 110.4, 60.8, 48.2, 13.5.
IR (KBr): 2978 (s), 2871 (m), 2228 (vs), 1705 (vs), 1608 (s), 1541 (s), 1495 (s), 1454 (vs), 1418 (s), 1350 (s), 1270 (vs), 1245 (vs), 1175 (vs), 1152 (s), 1128 (vs), 1023 (m), 909 (vs), 842 (m), 732 (vs), 697 (s), 648 (m), 552 (m).
MS (70 eV, EI): *m/z* (%): 380 (89, M^+), 334 (8), 305 (5), 245 (6), 190 (5), 91 (100).
HRMS für **$C_{25}H_{20}N_2O_2$** (380.1525): gef.: 380.1530.

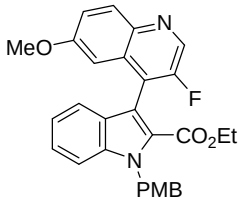
Darstellung von 4-(2-Methyl-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)benzonitril (48)



Nach **AAV 6 B** wurden 3-Iod-2-methyl-1-tosyl-1*H*-indol (617 mg, 1.50 mmol), *i*PrMgCl (1.9 mL, 1.5 mmol, 0.80 M in THF), CuCN·2LiCl (1.4 mL, 1.4 mmol, 1.0 M in THF), $Fe(acac)_3$ (36 mg, 10 Mol %) und 4-Iodbenzonitril (115 mg, 0.50 mmol) umgesetzt. Der Iod-Magnesium Austausch war nach 1 h bei –20 °C vollständig. Die Reaktionszeit betrug 18 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 4:1) ergab **48** als gelbes Öl (133 mg, 69%).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 8.21-8.18 (m, 1H), 7.68-7.65 (m, 4H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.18-7.16 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 144.1, 137.4, 135.2, 132.9, 131.4, 129.7, 129.0, 127.9, 125.5, 123.7, 122.8, 119.7, 117.8, 117.6, 113.7, 110.0, 20.6, 12.5.
IR (KBr): 2927 (w), 2226 (m), 1610 (m), 1454 (m), 1379 (m), 1360 (m), 1243 (m), 1174 (vs), 1090 (m), 1014 (m), 910 (w), 748 (m), 709 (s), 659 (m), 579 (vs), 542 (s).
MS (70 eV, EI): *m/z* (%): 386 (37, M^+), 231 (100), 204 (6), 190 (4), 91 (10).
HRMS für **$C_{23}H_{18}N_2O_2S$** (386.1089): gef.: 386.1092.

Darstellung von Ethyl-3-(3-fluor-6-methoxychinolin-4-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-indol-2-carboxylat (51)

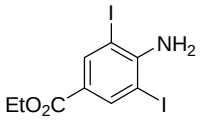


Nach **AAV 6 B** wurden Ethyl-1-(4-methoxybenzyl)-3-iod-1*H*-indol-2-carboxylat (653 mg, 1.50 mmol), *i*PrMgCl (1.6 mL, 1.6 mmol, 1.0 M in THF), CuCN·2LiCl (1.4 mL, 1.4 mmol, 1.0 M in THF), $Fe(acac)_3$ (18 mg, 10 Mol %) und 3-Fluor-4-iod-6-methoxychinolin (152 mg, 0.50 mmol) umgesetzt. Der Iod-Magnesium Austausch war nach 1 h bei –20 °C vollständig. Die Reaktionszeit betrug 4 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 2:1) ergab **51** als gelbes Öl (198 mg, 82%).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 8.69 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 3H), 6.76-6.73 (m, 3H), 5.83 (m, 2H), 3.95-3.79 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 0.57 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 161.9, 159.3, 159.2, 139.1, 130.8, 130.4, 128.1, 126.8, 126.5, 126.4, 122.0, 121.9, 121.7, 114.5, 112.8, 111.7, 104.2, 104.1, 61.2, 55.8, 55.6, 48.3, 13.5.
IR (KBr): 2935 (w), 2834 (w), 1707 (vs), 1619 (s), 1513 (vs), 1503 (s), 1460 (s), 1424 (m), 1349 (m), 1332 (m), 1270 (vs), 1257 (vs), 1195 (vs), 1175 (vs), 1113 (s), 1028 (s), 906 (w), 832 (m), 743 (m), 608 (w).
MS (70 eV, EI): *m/z* (%): 484 (21, M^+), 439 (3), 319 (4), 276 (9), 121 (100), 77 (5).
HRMS für **$C_{29}H_{25}FN_2O_4$** (484.1798): gef.: 484.1809.

11.4 Darstellung funktionalisierter Chinolinonderivate als Substrate für die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung

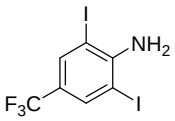
Darstellung von Ethyl-4-amino-3,5-diiodobenzoat (53a)



Nach **AAV 2** wurden 4-Aminobenzosäureethylester (3.30 g, 20.0 mmol), Ag_2SO_4 (24.8 g, 40.0 mmol) und Iod (10.2 g, 40.0 mmol) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 1 h bei RT. Aufarbeitung der gelben Suspension ergab **53a** als gelben Feststoff (2.92 g, 35%).

Smp.: 150-151 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 8.28 (s, 2H), 5.03 (s br, 2H), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 163.9, 149.6, 140.9, 122.8, 79.4, 61.0, 14.4.
IR (KBr): 3312 (w), 1702 (m), 1598 (m), 1457 (w), 1388 (w), 1362 (m), 1293 (s), 1249 (s), 1227 (s), 1128 (m), 1111 (m), 1019 (m), 902 (m), 764 (s), 701 (m), 659 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 417 (100, M^+), 389 (20), 372 (47), 344 (5), 290 (4), 217 (5), 90 (9), 63 (6).
HRMS für **$C_9H_9I_2NO_2$** (416.8723): gef.: 416.8716.

Darstellung von 2,6-Diiod-4-(trifluormethyl)anilin (53b)

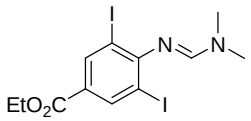


Nach **AAV 2** wurden 4-Trifluormethylanilin (4.03 g, 25.0 mmol), Ag_2SO_4 (31.0 g, 50.0 mmol) und Iod (12.7 g, 50.0 mmol) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 1 h bei RT. Aufarbeitung der gelben Suspension ergab **53b** als weißen Feststoff (8.36 g, 81%).

Smp.: 96-97 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.84 (s, 2H), 4.95 (s br, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 148.9, 136.4 (q, *J* = 3.8 Hz), 122.6 (q, *J* = 33.5 Hz), 120.5, 79.5.
IR (KBr): 3408 (w), 3315 (m), 1607 (s), 1312 (s), 1298 (s), 1277 (s), 1149 (m), 1105 (s), 1090 (s), 889 (s), 715 (m), 704 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 413 (100, M^+), 394 (4), 286 (10), 159 (25).
HRMS für **$C_7H_4F_3I_2N$** (412.8385): gef.: 412.8387.

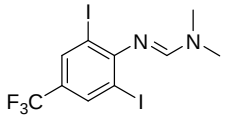
Darstellung von Ethyl-4-{[(*E*)-(dimethylamino)methyliden]amino}-3,5-diiodbenzoat (54a)



Nach **AAV 3** wurden Ethyl-4-amino-3,5-diiodobenzoat (5.79 g, 13.9 mmol) und DMF-Dimethylacetal (6.62 g, 55.6 mmol) 6 d bei 140 °C in Toluol umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (CH_2Cl_2) ergab **54a** als blassgelben Feststoff (3.94 g, 60%).

Smp.: 75-76 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 8.43 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.33 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.09 (s br, 6H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 157.0, 154.7, 140.4, 127.0, 121.4, 91.5, 61.2, 40.2, 34.6, 14.3.
IR (KBr): 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), 703 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 472 (100, M^+), 427 (15), 345 (52), 317 (95), 277 (16), 190 (28), 145 (16), 74 (10).
HRMS für **$C_{12}H_{14}I_2N_2O_2$** (471.9145) gef.: 471.9163.

Darstellung von *N*'-[2,6-Diiod-4-(trifluormethyl)phenyl]-*N*,*N*-dimethyl-imidoformamid (54b)

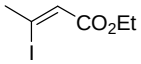


Nach **AAV 3** wurden 2,6-Diiod-4-(trifluormethyl)anilin (9.97 g, 24.1 mmol) und DMF-Dimethylacetal (8.66 g, 72.4 mmol) 4 d bei 140 °C in Toluol umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (CH_2Cl_2/Pentan = 1:4) ergab **54b** als blassgelben Feststoff (6.80 g, 60%).

Smp.: 104-105 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.99 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 3.09 (s, 6H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 156.9, 154.9, 136.0 (q, *J* = 3.6 Hz), 126.7 (q, *J* = 33.5 Hz), 120.4, 91.7, 40.2, 34.6.
IR (KBr): 2937 (w), 1776 (w), 1643 (s), 1581 (s), 1500 (w), 1466 (w), 1434 (m), 1402 (w), 1369 (s), 1295 (s), 1254 (m), 1200 (m), 1129 (s), 1105 (s), 1089 (s), 1050 (m), 978 (w), 891 (m), 881 (m), 779 (w), 740 (m), 708 (m), 680 (m).

MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 468 (56, M^+), 449 (5), 341 (100), 300 (15), 214 (28), 143 (13), 42 (21).
HRMS für **$C_{10}H_9F_3I_2N_2$** (467.8807): gef.: 467.8795.

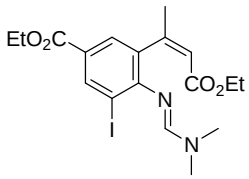
Darstellung von (*Z*)-3-Iod-2-butensäureethylester (55)



In einem ausgeheizten und mit Argon beschickten Rundkolben wurde 2-Butinsäureethylester (4.48 g, 40.0 mmol) mit Natriumiodid (9.60 g, 64.0 mmol) und Eisessig (14.7 mL, 128 mmol) versetzt. Die gelbe Suspension wurde 2.5 h auf 115 °C erhitzt. Die Reaktion wurde mit H_2O (200 mL) beendet und die wässrige Phase mit Ether (3 x 80 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit ges. Na_2CO_3-Lösung (150 mL), mit ges. $Na_2S_2O_3$-Lösung (2 x 100 mL) und ges. NaCl-Lösung (150 mL) gewaschen. Nach Trocknung über $MgSO_4$ wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und die blassgelbe Flüssigkeit mittels Destillation (69-71 °C, 3.3 x 10^{-1} mbar) gereinigt. Man erhielt das Produkt **55** als farblose Flüssigkeit (4.22 g, 88%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 6.27 (q, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.71 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 164.3, 125.6, 113.1, 60.5, 36.5, 14.2.
IR (KBr): 2980 (w), 2917 (w), 1727 (s), 1628 (m), 1432 (w), 1365 (w), 1308 (m), 1275 (w), 1178 (s), 1095 (w), 1046 (m), 948 (w), 846 (w), 544 (w).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 240 (56, M^+), 212 (8), 195 (65), 167 (33), 127 (8), 113 (38), 85 (21), 41 (12).
HRMS für **$C_6H_9IO_2$** (239.9647): gef.: 239.9650.

Darstellung von Ethyl-4-{[(*E*)-(dimethylamino)methyliden]amino}-3-[(*Z*)-3-ethoxy-1-methyl-3-oxo-1-propenyl]-5-iodbenzoat (56a)

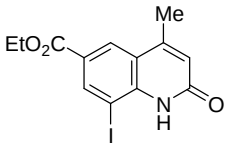


Nach **AAV 4** wurden Ethyl-4-{[(*E*)-(dimethylamino)methyliden]amino}-3,5-diiodbenzoat (700 mg, 1.47 mmol), *i*PrMgCl (1.7 mL, 1.4 mmol, 0.86 M in THF), CuCN·2LiCl (1.8 mL, 1.8 mmol, 1.0 M in THF) und (*Z*)-3-Iod-2-butensäureethylester (530 mg, 2.21 mmol) bei -20 °C umgesetzt und 2 h bei RT gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (EtOAc/Pentan = 1:3) ergab **56a** als farbloses Öl (530 mg, 78%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 8.38 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.87 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.99 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.97 (s br, 6H), 2.01 (t, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ= 165.8, 165.3, 155.5, 153.9, 153.5, 139.2, 133.7, 129.0, 125.3, 120.1, 95.3, 60.8, 59.8, 39.9, 34.1, 24.5, 14.3, 14.0.
IR (KBr): 3430 (w), 2980 (w), 1715 (m), 1643 (m), 1581 (m), 1369 (w), 1265 (m), 1104 (w), 768 (w).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 458 (8, M^+), 386 (17), 385 (100), 357 (11).

HRMS für $C_{18}H_{23}IN_2O_4$ (458.0703): gef.: 458.0694.

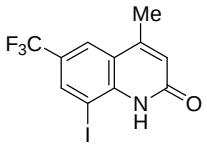
Darstellung von Ethyl-8-iod-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-6-chinolin-carboxylat (57a)



Nach **AAV 4** wurden Ethyl-4-{[(*E*)-(dimethylamino)methyliden]amino}-3,5-diiodbenzoat (4.12 g, 8.73 mmol), *i*PrMgCl (11.2 mL, 11.0 mmol, 0.86 M in THF), CuCN·2LiCl (10.0 mL, 10.0 mmol, 1.0 M in THF) und (*Z*)-3-Iod-2-butensäureethylester (3.14 g, 13.1 mmol) bei -20 °C umgesetzt und 16 h bei RT gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde das Rohprodukt in EtOH (30 mL) aufgenommen, mit $ZnBr_2$-Lösung (17.5 mL, 26.0 mmol, 1.50 M in THF) versetzt und 18 h bei 80 °C erhitzt. Das Produkt **57a** erhielt man nach der Aufarbeitung als farblosen Feststoff (2.12 g, 68%).

Smp.: 224-225 °C.
^{1}H-NMR (Pyridin-d_5, 600 MHz, 25 °C): δ = 10.46 (s br, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.40 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).
^{13}C-NMR (Pyridin-d_5, 151 MHz, 25 °C): δ = 164.9, 162.4, 148.6, 142.8, 141.1, 127.3, 125.6, 122.6, 120.9, 86.4, 61.5, 18.4, 14.4.
IR (KBr): 3338 (m), 2971 (w), 1719 (s), 1676 (s), 1595 (m), 1440 (w), 1368 (m), 1329 (w), 1273 (s), 1209 (m), 1130, (m), 1080 (w), 1026 (w), 960 (w), 909 (w), 861 (w), 762 (m), 725 (w), 642 (m), 604 (w), 568 (w), 534 (w).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 357 (100, M^+), 329 (23), 313 (11), 312 (76), 256 (8), 157 (9), 129 (10).
HRMS für $C_{13}H_{12}INO_3$ (356.9862): gef.: 356.9869.

Darstellung von 8-Iod-4-methyl-6-(trifluormethyl)-2(1*H*)-chinolinon (57b)

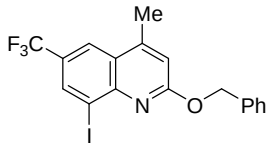


Nach **AAV 4** wurden *N*'-[2,6-Diiod-4-(trifluormethyl)phenyl]-*N*,*N*-dimethylimidoformamid (4.68 g, 10.0 mmol), *i*PrMgCl (12.8 mL, 11.0 mmol 0.86 M in THF), CuCN·2LiCl (12.0 mL, 12.0 mmol, 1.0 M in THF) und (*Z*)-3-Iod-2-butensäureethylester (3.60 g, 15.0 mmol) bei -20 °C umgesetzt, auf RT erwärmt und die Reaktionsmischung 16 h gerührt. Nach der Aufarbeitung wurde das Rohprodukt in EtOH (30 mL) aufgenommen mit $ZnBr_2$-Lösung (20 mL, 1.5 M in THF) versetzt und 18 h auf 80 °C erhitzt. Das Produkt **57b** erhielt man nach der Aufarbeitung als farblosen Feststoff (2.38 g, 67%).

Smp.: 241-243 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 9.57 (s br, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 2.58 (s, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 163.1, 150.3, 139.5, 137.3 (q, *J* = 3.5 Hz), 127.3 (q, *J* = 33.8 Hz), 124.5, 122.8 (q, *J* = 3.8 Hz), 122.5, 121.2, 85.2, 19.2.

IR (KBr): 3338 (m), 3056 (w), 1684 (s), 1601 (s), 1439 (w), 1381 (m), 1369 (m), 1303 (s), 1217 (m), 1153 (s), 1114 (s), 1100 (s), 1036 (w), 959 (w), 890 (m), 766 (m), 666 (m), 632 (m), 520 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 353 (100, M^+), 325 (9), 324 (50), 198 (29), 197 (30), 171 (16), 151 (15), 128 (11).
HRMS für **$C_{11}H_7F_3INO$** (352.9524): gef.: 352.9509.

Darstellung von 2-(Benzyloxy)-8-iod-4-methyl-6-(trifluormethyl)-chinolin (58)

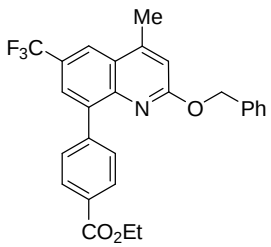


In einem 25 mL Schlenk-Kolben mit Magnetrührkern und aufgesetztem Septum wurde 8-Iod-4-methyl-6-(trifluormethyl)-2(1*H*)-chinolinon (883 mg, 2.50 mmol) in THF (22 mL) mit Benzylbromid (513 mg, 3.00 mmol) vorgelegt. Unter Ausschluß von Licht wurde zu der Suspension Ag_2CO_3 (414 mg, 1.50 mmol) gegeben und 5 h zum Sieden erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde 3 d bei RT gerührt, dann über Kieselgur filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung ergab **58** (869 mg, 78 %) als weißen Feststoff.

Smp.: 118-119 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 8.38 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.13 (q, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.67-7.56 (m, 2H), 7.43-7.28 (m, 3H), 6.89 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 2.65 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 163.9, 148.9, 147.9, 137.2, 135.8 (q, *J* = 3.2 Hz), 129.1, 128.9, 128.5, 127.6 (q, *J* = 32.9 Hz), 124.9, 122.4 (q, *J* = 4.4 Hz), 121.9, 115.5, 102.5, 68.7, 18.9.
IR (KBr): 3064 (w), 2955 (w), 1768 (w), 1613 (s), 1562 (m), 1473 (s), 1341 (s), 1267 (s), 1182 (s), 1164 (s), 1117 (s), 1097 (s), 1033 (m), 978 (m), 898 (m), 886 (s), 773 (m), 755 (s), 701 (s), 633 (m), 486 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 442 (75, M^+), 366 (12), 338 (24), 337 (100), 91(81), 65 (12).
HRMS für **$C_{18}H_{13}F_3INO$** (442.9994): gef.: 442.9988.

11.5 Eisen-katalysierte Kreuzkupplung funktionalisierter Chinolinone mit Arylkupferreagenzien

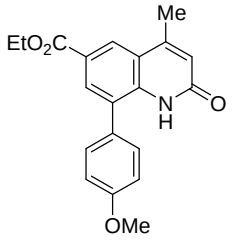
Darstellung von 4-[4-methyl-2-(phenylmethoxy)-6-(trifluormethyl)-8-chinolinyl]-benzoesäure-ethylester (59)



Nach **AAV 6 B** wurden Ethyl-4-iodbenzoat (428 mg, 1.55 mmol), *i*PrMgCl (1.7 mL, 3.1 mmol, 0.90 M in THF), CuCN·2LiCl (1.4 mL, 1.4 mmol, 1.0 M in THF) $Fe(acac)_3$ (18.0 mg, 10 Mol %) und 2-(Benzyloxy)-8-iod-4-methyl-6-(trifluormethyl)chinolin (222 mg, 0.50 mmol) umgesetzt. Der Iod-Magnesium Austausch war nach 20 min bei –20 °C vollständig. Die Reaktionszeit betrug 24 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/EtOAc = 19:1) ergab **59** als weißen Feststoff (169 mg, 73%).

Smp.: 139-140 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 8.18 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.35-7.22 (m, 5H), 6.92 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.44 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.70 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 1.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 166.7, 162.4, 147.9, 145.5, 143.7, 139.2, 137.0, 130.6, 129.4, 129.0, 128.3, 128.1, 127.8, 125.9 (q, *J* = 3.2 Hz), 125.4 (q, *J* = 33.2 Hz), 125.3, 122.5, 121.4 (q, *J* = 4.1 Hz), 114.3, 67.6, 61.0, 19.0, 14.4.
IR (KBr): 3061 (w), 2939 (w), 1703 (s), 1615 (s), 1580 (m), 1472 (m), 1454 (m), 1367 (m), 1342 (m), 1306 (s), 1277 (s), 1159 (s), 1126 (s), 1062 (m), 892 (m), 848 (m), 772 (m), 743 (m), 706 (m), 640 (m), 514 (w).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 465 (100, M^+), 420 (14), 388 (26), 374 (10), 360 (25), 359 (69), 346 (14), 302 (30), 287 (20), 286 (15), 272 (20), 91 (78).
HRMS für **$C_{27}H_{22}F_3NO_3$** (465.1552): gef.: 465.1564.

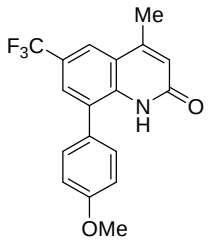
Darstellung von Ethyl-8-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-6-chinolincarboxylat (60a)



Nach **AAV 6 A** wurden 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (3.8 mL, 3.0 mmol, 0.8 M in THF), CuCN·2LiCl (2.8 mL, 2.8 mmol, 1.0 M in THF), $Fe(acac)_3$ (36 mg, 10 Mol %) und Ethyl-8-iod-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-carboxylat (357 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 6 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/EtOAc/MeOH = 4:1:0.1) ergab **60a** als weißen Feststoff (307 mg, 91%).

Smp.: 168-169 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 8.71 (s br, 1H), 8.37 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.54 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.40 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.57 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 166.0, 161.9, 160.1, 149.3, 138.5, 131.9, 130.5, 128.6, 127.3, 126.0, 124.2, 121.5, 120.3, 115.1, 61.2, 55.5, 19.5, 14.4.
IR (KBr): 2982 (w), 1715 (m), 1660 (s), 1597 (m), 1514 (m), 1464 (w), 1395 (w), 1297 (m), 1250 (s), 1179 (w), 1072 (w), 1028 (w), 964 (w), 909 (w), 865 (w), 834 (w), 766 (w), 592 (w).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 337 (100, M^+), 336 (56), 322 (8), 308 (13), 292 (14).
HRMS für **$C_{20}H_{19}NO_4$** (337.1314): gef.: 337.1307.

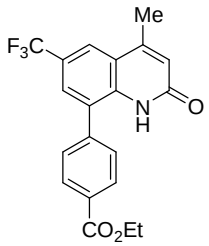
Darstellung von 8-(4-Methoxyphenyl)-4-methyl-6-(trifluormethyl)-2(1*H*)-chinolinon (60b)



Nach **AAV 6 A** wurden 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (1.88 mL, 1.50 mmol, 0.8 M in THF), CuCN·2LiCl (1.4 mL, 1.4 mmol, 1.0 M in THF), $Fe(acac)_3$ (18 mg, 10 Mol %) und 8-Iod-4-methyl-6-(trifluormethyl)-2(1*H*)-chinolinon (177 mg, 0.50 mmol) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 4 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/EtOAc = 4:4) ergab **60b** als weißen Feststoff (140 mg, 84%).

Smp.: 142-143 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 8.71 (s br, 1H), 7.90 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.58 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.55 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 161.7, 160.3, 148.6, 137.6, 130.4, 129.4, 127.6 (q, *J* = 3.2 Hz) 126.8, 125.8, 124.3 (q, *J* = 33.0 Hz), 122.2, 121.2 (q, *J* = 4.1 Hz), 120.4, 115.3, 55.5, 19.3.
IR (KBr): 3387 (w), 3169 (w), 3047 (w), 2954 (w), 2837 (w), 1667 (s), 1607 (s), 1515 (m), 1464 (w), 1402 (s), 1318 (s), 1271 (s), 1214 (w), 1152 (m), 1114 (s), 1066 (m), 892 (m), 832 (w), 784 (w), 662 (w), 592 (w), 491 (w).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 333 (M^+, 95), 332 (100), 318 (14), 317 (8), 290 (7).
HRMS für **$C_{18}H_{14}F_3NO_2$** (333.0977): gef.: 333.0961.

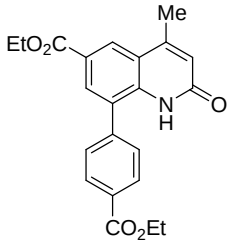
Darstellung von 4-[1,2-Dihydro-4-methyl-2-oxo-6-(trifluormethyl)-8-chinolinyl]-benzoesäure-ethylester (60c)



Nach **AAV 6 B** wurden Ethyl-4-iodbenzoat (428 mg, 1.55 mmol), *i*PrMgCl (1.8 mL, 1.6 mmol, 0.9 M in THF), CuCN·2LiCl (1.4 mL, 1.4 mmol, 1.0 M in THF)), $Fe(acac)_3$ (18 mg, 10 Mol %) und 8-Iod-4-methyl-6-(trifluormethyl)-2(1*H*)-chinolinon (177 mg, 0.50 mmol) umgesetzt. Der Iod-Magnesium Austausch war nach 20 min bei –20 °C vollständig. Die Reaktionszeit betrug 8 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/EtOAc = 4:1) ergab **60c** als weißen Feststoff (182 mg, 96%).

Smp.: 222-224 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 8.76 (s br, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.57 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.43 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.55 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 165.7, 161.6, 148.5, 139.3, 137.3, 131.3, 130.9, 129.3, 128.5, 127.4 (q, *J* = 3.5 Hz), 125.7, 124.4 (q, *J* = 33.5), 122.4, 122.0 (q, *J* = 3.8 Hz), 120.6, 61.4, 19.3, 14.3.
IR (KBr): 2986 (w), 1716 (m), 1668 (s), 1608 (m) 1401 (w), 1317 (m), 1276 (m), 1190 (w), 1157 (w), 1108 (m), 1062 (w), 1022 (w), 894 (w), 774 (w), 708 (w), 494 (w).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 375 (100, M^+), 374 (56), 347 (10), 346 (38), 330 (37), 303 (14), 302 (58), 272 (20), 204 (15), 164 (12).
HRMS für **$C_{20}H_{16}F_3NO_3$** (375.1082): gef.: 375.1059.

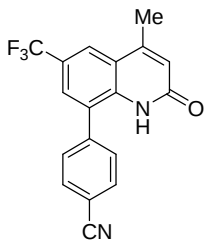
Darstellung von Ethyl-8-[4-(ethoxycarbonyl)phenyl]-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-carboxylat (60d)



Nach **AAV 6 B** wurden Ethyl-4-iodbenzoat (428 mg, 1.50 mmol), *i*PrMgCl (1.8 mL, 1.6 mmol, 0.9 M in THF), CuCN·2LiCl (1.4 mL, 1.4 mmol, 1.0 M in THF), $Fe(acac)_3$ (18 mg, 10 Mol %) und Ethyl-8-iod-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-carboxylat (178 mg, 0.50 mmol) umgesetzt. Der Iod-Magnesium Austausch war nach 20 min bei –20 °C vollständig. Die Reaktionszeit betrug 3 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/EtOAc/MeOH = 4:1:0.1) ergab **60d** als weißen Feststoff (158 mg, 88%).

Smp.: 212-214 °C.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 8.63 (s br, 1H), 8.41 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.20 (dt, *J* = 8.4 Hz, *J* = 1.8 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.50 (dt, *J* = 8.3 Hz, *J* = 1.8 Hz, 2H), 6.55 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 4.47-4.37 (m, 4H), 2.57 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.45-1.37 (m, 6H).
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 165.8, 165.7, 161.7, 149.2, 139.9, 138.0, 131.7, 131.1, 130.8, 129.4, 127.7, 126.8, 124.3, 121.7, 120.5, 61.4, 61.3, 19.5, 14.4, 14.3.
IR (KBr): 3296 (w), 2980 (w), 1710 (s), 1672 (vs), 1596 (s), 1365 (m), 1287 (m), 1253 (m), 1239 (vs), 1207 (s), 1177 (s), 1101 (s), 1029 (m), 957 (m), 855 (m), 767 (s), 716 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 379 (100, M^+), 350 (16), 334 (31), 306 (12), 278 (7), 233 (8), 204 (11).
HRMS für **$C_{22}H_{21}NO_5$** (379.1420): gef.: 379.1411.

Darstellung von 4-[4-Methyl-2-oxo-6-(trifluormethyl)-1,2-dihydrochinolin-8-yl]benzonitril (60e)

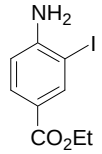


Nach **AAV 6 A** wurden 4-Iodbenzonitril (343 mg, 1.50 mmol), *i*PrMgCl (1.8 mL, 1.6 mmol, 0.9 M in THF), CuCN·2LiCl (1.4 mL, 1.4 mmol, 1.0 M in THF), $Fe(acac)_3$ (18 mg, 10 Mol %) und 8-Iod-4-methyl-6-(trifluormethyl)chinolin-2(1*H*)-one (177 mg, 0.50 mmol) umgesetzt. Der Iod-Magnesium Austausch war nach 1 h bei –20 °C vollständig. Die Reaktionszeit betrug 4 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/EtOAc/MeOH = 4:1:0.1) ergab **60e** als weißen Feststoff (122 mg, 74%).

Smp.: 230-232 °C.
^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 9.02 (s br, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.84 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 2.57 (s, 3H).
^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 161.7, 148.6, 139.9, 137.3, 133.4, 130.2, 127.6, 127.5 (q, *J*=3.5 Hz), 124.6 (q, *J*= 28.7 Hz), 123.8 (q, *J*= 277.6 Hz), 122.6 (q, *J*= 3.5 Hz), 122.5, 120.8, 118.0, 113.3, 19.4.
IR (KBr): 3189 (w), 2231 (w), 1667 (s), 1605 (m), 1395 (w), 1316 (s), 1261 (m), 1180 (m), 1098 (vs), 1059 (m), 896 (s), 833 (s), 780 (m), 632 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 327 (100, M^+-H), 299 (4), 279 (2), 115 (2).
HRMS für **$C_{18}H_{11}F_3N_2O$** (328.0823): gef.: 328.0797.

11.6 Darstellung sekundärer Amide als Substrate für die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung

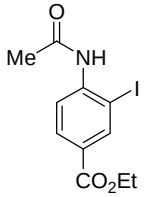
Darstellung von Ethyl-4-amino-3-iodbenzoat (62)



Nach **AAV 1** wurden Ethyl-4-aminobenzoat (1.65 g, 10.0 mmol), Ag_2SO_4 (3.27 g, 10.5 mmol) und Iod (2.67 g, 10.5 mmol) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 3 h bei RT. Säulenchromatographische Reinigung (Pentan/Et_2O = 5:1) ergab **62** als rosa Feststoff (1.15 g, 40%).

Smp.: 84 -85 °C.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 8.32 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.50 (s br, 2H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 165.3, 150.6, 140.9, 131.1, 121.6, 113.1, 82.1, 60.6, 14.4.
IR (KBr): 3453 (s), 3361 (s), 2981(m), 1685 (s), 1609 (s), 1589 (m), 1502 (m), 1477 (m), 1363 (m), 1323 (m), 1283 (s), 1245 (s), 1150 (m), 1125 (m), 1021 (m), 817 (m), 756 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 291 (76, M^+), 263 (27), 246 (100), 218 (9), 164 (5), 91 (28).
HRMS für **$C_9H_{10}INO_2$** (290.9756): gef.: 290.9752.

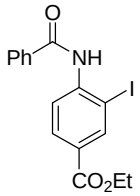
Darstellung von Ethyl-4-acetamido-3-iodbenzoat (63a)



In einem 100 mL Rundkolben mit Magnetrührkern und aufgesetztem Septum wurden Ethyl-4-amino-3-iodbenzoat (1.16 g, 4.00 mmol) und AgCN (536 mg, 4.00 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) und MeCN (30 mL) vorgelegt. Acetylchlorid (628 mg, 8.00 mmol) wurde tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung 12 h bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde über Kieselgur filtriert, mit CH_2Cl_2 nachgewaschen, das Filtrat mit 5%-iger $NaHCO_3$-Lösung (20 mL), Zitronensäure-Lösung (20 mL, 1 M in H_2O) und ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Umkristallisation aus EtOH ergab **63a** (1.03 g, 77%) als farblosen Feststoff.

Smp.: 115-116 °C.
^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 8.38 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.55 (s br, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).
^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 168.7, 165.1, 142.3, 140.5, 131.2, 127.8, 120.6, 88.6, 61.6, 25.4, 14.7.
IR (KBr): 3276 (m), 2988 (w), 1711 (s), 1662 (s), 1592 (m), 1516 (s), 1382 (s), 1269 (vs), 1225 (vs), 1127 (s), 1104 (s), 1019 (s), 891 (m), 765 (vs), 719 (s).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 332 (13, M^+), 290 (33), 262 (28), 245 (73), 206 (100), 178 (16), 118 (16), 91 (11), 63 (6).
HRMS für **$C_{11}H_{12}INO_3$** (332.9862): gef.: 332.9873.

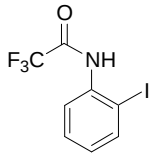
Darstellung von Ethyl-4-benzamido-3-iodbenzoat (63b)



In einem 100 mL Rundkolben mit Magnetrührkern und aufgesetztem Septum wurden Ethyl-4-amino-3-iodbenzoat (1.16 g, 4.00 mmol) und AgCN (536 mg, 4.00 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) und MeCN (30 mL) vorgelegt. Benzoylchlorid (1.13 g, 8.00 mmol) wurde tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung 12 h bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde über Kieselgur filtriert, mit CH_2Cl_2 nachgewaschen, das Filtrat mit 5%-iger $NaHCO_3$-Lösung (20 mL), Zitronensäure-Lösung (20 mL, 1 M in H_2O) und ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Umkristallisation aus EtOH ergab **63b** (1.45 g, 90%) als farblosen Feststoff.

Smp.: 150-151 °C.
^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 8.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.42 (s br, 1H), 8.41 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.55-7.43 (m, 3H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).
^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 165.7, 165.1, 142.4, 140.5, 134.5, 132.9, 131.3, 129.5, 127.9, 127.6, 120.4, 89.2, 61.7, 14.7.
IR (KBr): 3388 (m), 2874 (w), 1704 (s), 1686 (m), 1591 (m), 1524 (s), 1461 (m), 1304 (s), 1241 (vs), 1172 (m), 1107 (vs), 1007 (m), 843 (m), 761 (vs), 694 (vs).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 395 (5, M^+), 268 (60), 240 (5), 105 (100), 77 (28), 51 (4).
HRMS für **$C_{16}H_{14}INO_3$** (395.0018): gef.: 395. 0032.

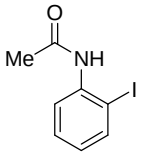
Darstellung von 2,2,2-Trifluor-*N*-(2-iod-phenyl)-acetamid (65a)



In einem 100 mL Rundkolben mit Magnetrührkern und aufgesetztem Septum wurde 2-Iodanilin (2.19 g, 10.0 mmol) in einer Mischung aus THF (35 mL) und TEA (1.60 mL, 12.0 mmol) vorgelegt, auf -15 °C gekühlt und Trifluoressigsäureanhydrid (2.52 g, 12.0 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei -15 °C gerührt, dann auf RT erwärmt und weitere 12 h gerührt. Die Reaktion wurde mit H_2O (30 mL) beendet und mit Et_2O (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung(Pentan/Et_2O = 5:1) ergab **65a** (3.02 g, 96 %) als farblosen Feststoff.

Smp.: 109-110 °C.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 8.27 (s br, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.3 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.97 (td, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H).
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 154.7 (q, *J* = 37.6 Hz), 139.2, 135.7, 129.6, 127.9, 122.1, 115.6 (q, *J* = 288.6 Hz), 90.2.
IR (KBr): 3853 (w), 3745 (w), 3204 (m), 3062 (w), 1707 (vs), 1545 (m), 1466 (m), 1276 (m), 1238 (m), 1202 (s), 1265, (vs), 1147 (vs), 912 (m), 758 (m), 733 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 315 (24, M^+), 188 (100), 168 (19), 119 (10), 102 (11), 91 (19).
HRMS für **$C_8H_5F_3INO$** (314.9368): gef..: 314.9377.

Darstellung von *N*-(2-Iod-phenyl)-acetamid (65b)

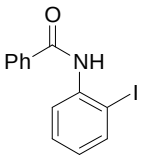


In einem 100 mL Rundkolben mit Magnetrührkern und aufgesetztem Septum wurden 2-Iodanilin (1.10 g, 5.00 mmol) und AgCN (700 mg, 5.00 mmol) in CH_2Cl_2 (37.5 mL) und MeCN (37.5 mL) vorgelegt. Acetylchlorid (790 mg, 10.0 mmol) wurde tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung 12 h bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde über Kieselgur filtriert, mit CH_2Cl_2 nachgewaschen, das Filtrat mit 5%-iger $NaHCO_3$-Lösung (20 mL), Zitronensäure-Lösung (20 mL, 1 M in H_2O) und ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Umkristallisation aus EtOH ergab **65b** (654 mg, 50 %) als farblosen Feststoff.

Smp.: 110-111 °C.
^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 8.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (s br, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H).
^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 168.2, 138.7, 138.2, 129.2, 125.9, 122.1, 89.9, 24.8.
IR (KBr): 3271 (s), 1658 (m), 1573 (m), 1525 (s), 1431 (m), 1290 (s), 1013 (m), 749 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 261 (15, M^+), 219 (98), 134 (100), 92 (30), 65 (10).

HRMS für **C_8H_8INO** (260.9651): gef.: 260.9640.

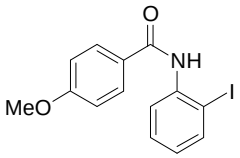
Darstellung von *N*-(2-Iod-phenyl)-benzamid (65c)



In einem 100 mL Rundkolben mit Magnetrührkern und aufgesetztem Septum wurden 2-Iodanilin (1.10 g, 5.00 mmol) und AgCN (700 mg, 5.00 mmol) in CH_2Cl_2 (37.5 mL) und MeCN (37.5 mL) vorgelegt. Benzoylchlorid (1.41 g, 10.0 mmol) wurde tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung 12 h bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde über Kieselgur filtriert, mit CH_2Cl_2 nachgewaschen, das Filtrat mit 5%-iger $NaHCO_3$-Lösung (20 mL), Zitronensäure-Lösung (20 mL, 1 M in H_2O) und ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Umkristallisation aus EtOH ergab **65c** (1.25 g, 77%) als farblosen Feststoff.

Smp.: 139-140 °C.
^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 8.46 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.28 (s br, 1H), 7.98-7.97 (m, 2H), 7.81 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.40 (m, 1H), 6.88 (td, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H).
^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 165.3, 138.8, 138.3, 134.5, 132.2, 129.4, 128.9, 127.2, 126.0, 121.8, 90.2.
IR (KBr): 3210 (w), 1647 (m), 1571 (w), 1513 (m), 1464 (s), 1425 (m), 1297 (s), 1014 (m), 912 (m), 746 (s), 708 (s).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 322 (5, M^+), 196 (100), 167 (3), 105 (78), 91 (5), 77 (36).
HRMS für **$C_{13}H_{10}INO$** (322.9807): gef.: 322.9789.

Darstellung von *N*-(2-Iod-phenyl)-4-methoxy-benzamid (65d)

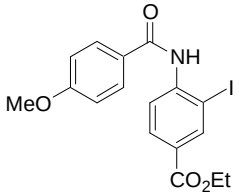


In einem 100 mL Rundkolben mit Magnetrührkern und aufgesetztem Septum wurde 2-Iodanilin (2.19 g, 10.0 mmol) in CH_2Cl_2 (90 mL) und TEA (1.60 mL, 12.0 mmol) vorgelegt. 4-Methoxybenzoylchlorid (2.56 g, 15.0 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) wurde zugetropft und die Reaktionsmischung 2 d bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde dann mit HCl (2 x 100 mL, 1 M) gewaschen und die wässrige Phase nochmals mit CH_2Cl_2 (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. $NaHCO_3$-Lösung (20 mL) und ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Pentan/Et_2O = 4:1) ergab **65d** (872 mg, 25%) als farblosen Feststoff.

Smp.: 154-155 °C.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 8.4 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.21 (s br, 1H), 7.96-7.90 (m, 2H), 7.80 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.86 (td, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 164.8, 162.8, 138.7, 138.5, 129.4, 129.1, 126.8, 125.8, 121.6, 114.2, 90.1, 55.5.
IR (KBr): 3258 (m), 3018 (w), 2838 (w), 1642 (s), 1605 (s), 1573 (m), 1501 (vs), 1430 (s), 1295 (s), 1252 (vs), 1176 (vs), 1103 (m), 1015 (s), 907 (w), 840 (m), 750 (vs).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 353 (3, M^+), 226 (42), 135 (100), 107 (8), 92 (10), 77 (12).
HRMS für **$C_{14}H_{12}INO_2$** (352.9913): gef.: 352.9925.

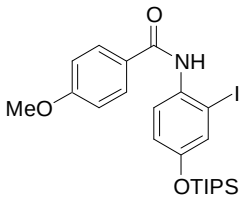
Darstellung von Ethyl-3-iod-4-[(4-methoxybenzoyl)amino]benzoat (67a)



Nach **AAV 5** wurden Ethyl-4-amino-3-iodbenzoat (1.30 g, 4.47 mmol) und 4-Methoxybenzoylchlorid (1.26 g, 7.40 mmol) in Dioxan (20 mL) und Pyridin (10 mL) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 12 h. Umkristallisation aus EtOH lieferte **67a** als rosa Feststoff (1.96 g, 63%).

Smp.: 138-140 °C.
^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 8.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.47 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.42 (s br, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.36 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 164.8, 164.7, 163.0, 142.2, 140.1, 130.9, 129.2, 127.2, 126.3, 119.8, 114.3, 88.6, 61.2, 55.5, 14.3.
IR (KBr): 3403 (w), 2984 (w), 1708 (m), 1692 (m), 1589 (m), 1503 (vs), 1237 (s), 1263 (vs), 1173 (vs), 1113 (m), 1091 (s), 1023 (s), 842 (m), 763 (s), 751 (s), 684 (s), 633 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 425 (4, M^+), 298 (40), 135 (100), 92 (4), 77 (5).
HRMS für **$C_{17}H_{16}INO_4$** (425.0124): gef.: 425.0137.

Darstellung von *N*-{2-Iod-4-[(triisopropylsilyl)oxy]phenyl}-4-methoxybenzamid (67b)

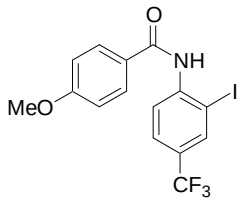


Nach **AAV 5** wurden 2-Iod-4-[(triisopropylsilyl)oxy]anilin (3.38 g, 8.63 mmol) und 4-Methoxybenzoylchlorid (1.50 g, 8.80 mmol) in Dioxan (30 mL) und Pyridin (10 mL) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 2 h. Umkristallisation aus EtOH lieferte **67b** als farblosen Feststoff (3.43 g, 76%).

Smp.: (106)-108 °C.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 8.18 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.99 (s br, 1H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.91 (dd, *J* = 8.8, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.30-1.18 (m, 3H), 1.09 (d, *J* = 7.1 Hz, 18H).
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 164.7, 162.6, 153.0, 132.2, 129.6, 129.0, 126.9, 122.4, 120.3, 114.1, 90.5, 55.5, 17.9, 12.6.

IR (KBr): 3393 (w), 2942 (w), 2863 (w), 1652 (m), 1606 (m), 1564 (m), 1501 (m), 1463 (m), 1382 (m), 1247 (m), 1180 (m), 1021 (m), 922 (s), 881 (s), 855 (vs), 824 (vs), 790 (m), 726 (s), 689 (vs).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 525 (97, M^+), 482 (42), 454 (27), 426 (18), 398 (97), 355 (41), 298 (20), 135 (100).
HRMS für **$C_{23}H_{32}INO_3Si$** (525.1196): gef.: 525.1172.

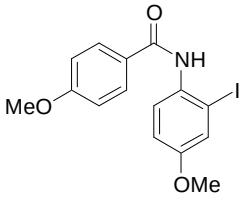
Darstellung von *N*-[2-Iod-4-(trifluormethyl)phenyl]-4-methoxybenzamid (67c)



Nach **AAV 5** wurden 2-Iod-4-(trifluormethyl)anilin (2.12 g, 7.37 mmol) und 4-Methoxybenzoylchlorid (1.26 g, 7.40 mmol) in Dioxan (20 mL) und Pyridin (10 mL) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 18 h. Umkristallisation aus EtOH lieferte **67c** als weißen Feststoff (1.96 g, 63%).

Smp.: 158-160 °C.
^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 8.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.37 (s br, 1H), 8.04 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.64 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H).
^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 164.9, 163.1, 141.6, 135.7 (q, *J* = 3.5 Hz), 129.2, 127.1 (q, *J* = 33.6 Hz), 126.6 (q, *J* = 3.5 Hz), 126.1, 122.9 (q, *J* = 272.1 Hz), 120.6, 114.3, 88.7, 55.5.
IR (KBr): 3279 (w), 2835 (w), 1647 (m), 1602 (m), 1525 (m), 1508 (s), 1389 (m), 1311 (s), 1245 (s), 1157 (s), 1135 (s), 1102 (vs), 1074 (s), 1031 (s), 888 (m), 831 (s), 759 (s).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 421 (3, M^+), 284 (18), 135 (100), 92 (4), 77 (5).
HRMS für **$C_{15}H_{11}F_3INO_2$** (420.9787): gef.: 420.9797.

Darstellung von *N*-(2-Iod-4-methoxyphenyl)-4-methoxybenzamid (67d)



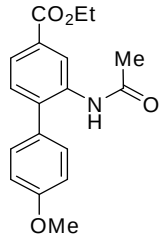
Nach **AAV 5** wurden 2-Iod-4-methoxyanilin (2.02 g, 8.10 mmol) und 4-Methoxybenzoylchlorid (1.39 g, 8.20 mmol) in Dioxan (25 mL) und Pyridin (10 mL) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 2 h. Umkristallisation aus EtOH lieferte **67d** als farblosen Feststoff (2.75 g, 89%).

Smp.: 185-187 °C.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 8.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (s br, 1H), 7.94-7.88 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.01-6.93 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 164.7, 162.6, 156.6, 132.0, 129.0, 126.8, 123.8, 123.0, 114.8, 114.1, 91.2, 55.7, 55.5.

IR (KBr): 3278 (w), 2835 (w), 1644 (m), 1603 (m), 1491 (s), 1458 (m), 1312 (m), 1284 (m), 1253 (s), 1216 (s), 1173 (s), 1021 (vs), 869 (m), 741 (s), 763 (m), 640 (m), 606 (s).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 383 (29, M^+), 256 (77), 240 (5), 135 (100), 107 (7), 92 (7), 77 (10).
HRMS für **$C_{15}H_{14}INO_3$** (383.0018): gef.: 382.9995.

11.7 Eisen-kataylsierte Kreuzkupplungen sekundärer Amide

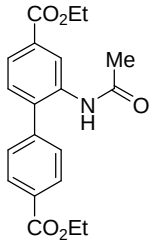
Darstellung von Ethyl-2-acetamido-4'-methoxybiphenyl-4-carboxylat (64a)



Nach **AAV 6 A** wurden 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (3.8 mL, 3.0 mmol, 0.90 M in THF), CuCN·2LiCl (2.8 mL, 2.8 mmol, 1.0 M in THF), $Fe(acac)_3$ (36.0 mg, 10 Mol %) und Ethyl-3-acetamido-4-iodbenzoat (333 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 3 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/EtOAc/MeOH = 4:1:0.1) ergab **64a** als weißen Feststoff (201 mg, 64%).

Smp.: 181-182 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ= 8.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.26-7.19 (m, 3H), 6.97 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ= 168.6, 166.6, 160.1, 139.5, 131.9, 131.2, 130.8, 130.2, 129.5, 126.1, 120.4, 115.2, 61.3, 55.8, 25.2, 14.7.
IR (KBr): 2992 (w), 1690 (vs), 1613 (m), 1573 (m), 1512 (s), 1460 (m), 1391 (m), 1273 (vs), 1234 (vs), 1169 (s), 1106 (vs), 1046 (s), 1003 (m), 866 (m), 851 (m), 768 (s).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 313 (64, M^+), 271 (100), 243 (18), 226 (54), 198 (5), 167 (8), 154 (10), 43 (6).
HRMS für **$C_{18}H_{19}NO_4$** (313.1314) gef.: 313.1294.

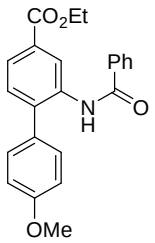
Darstellung von Diethyl-2-acetamidobiphenyl-4,4'-dicarboxylat (64b)



Nach **AAV 6 B** wurden Ethyl-4-iodbenzoat (856 mg, 3.00 mmol), *i*PrMgCl (3.3 mL, 3.1 mmol, 0.90 M in THF), CuCN·2LiCl (2.8 mL, 2.8 mmol, 1.0 M in THF), $Fe(acac)_3$ (36.0 mg, 10 Mol %) und Ethyl-3-acetamido-4-iodbenzoat (333 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Der Iod-Magnesium Austausch war nach 20 min bei –20 °C vollständig. Die Reaktionszeit betrug 3 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/EtOAc/MeOH = 1:1:0.1) ergab **64b** als weißen Feststoff (196 mg, 56%).

Smp.: 163-164 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 8.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.99 (dd, *J* = 6.9 Hz, *J* = 2.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (s br, 1H), 4.39-4.26 (m, 4H), 1.97 (s, 3H), 1.38-1.29 (m, 6H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 168.7, 166.4, 142.1, 139.1, 131.6, 130.9, 129.7, 126.5, 121.0, 61.7, 61.4, 25.1, 14.7.
IR (KBr): 3368 (w), 2990 (w), 1696 (vs), 1612 (m), 1583 (m), 1510 (s), 1472 (m), 1391 (m), 1272 (vs), 1227 (vs), 1176 (s), 1101 (vs), 1036 (s), 1003 (m), 866 (m), 847 (m), 772 (s), 708 (s).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 355 (32, M^+), 313 (100), 268 (43), 240 (16), 167 (19), 139 (7).
HRMS für **$C_{20}H_{21}NO_5$** (355.1042) gef.: 355.1059.

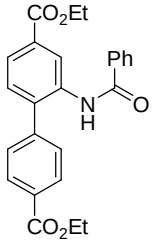
Darstellung von Ethyl-2-benzamido-4'-methoxybiphenyl-4-carboxylat (64c)



Nach **AAV 6 A** wurden 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (1.9 mL, 1.5 mmol, 0.80 M in THF), CuCN·2LiCl (1.4 mL, 1.4 mmol, 1.0 M in THF)), $Fe(acac)_3$ (18 mg, 10 Mol %) und Ethyl-3-benzamido-4-iodbenzoat (198 mg, 0.50 mmol) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 3 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/EtOAc/MeOH = 4:1:0.1) ergab **64c** als weißen Feststoff (164 mg, 87%).

Smp.: 190-192 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 8.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 4H), 6.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.1, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 166.6, 165.4, 160.2, 139.7, 134.8, 132.5, 131.9, 131.7, 131.0, 130.4, 129.5, 129.3, 127.3, 126.2, 120.2, 115.3, 61.3, 55.8, 14.8.
IR (KBr): 2980 (w), 1728 (m), 1660 (s), 1611 (m) 1405 (w), 1258 (m), 1192 (w), 1106 (m), 1043 (w), 1022 (w), 894 (w), 772 (w), 708 (w).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 375 (45, M^+), 330 (5), 224 (2), 105 (100), 77 (23), 51 (2).
HRMS für **$C_{23}H_{21}NO_4$** (375.1471) gef.: 375.1475.

Darstellung von Diethyl-2-benzamidobiphenyl-4,4'-dicarboxylat (64d)

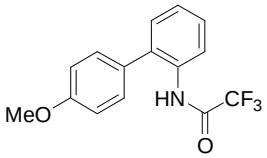


Nach **AAV 6 B** wurden Ethyl-4-iodbenzoat (428 mg, 1.55 mmol), *i*PrMgCl (1.7 mL, 0.90 M in THF), CuCN·2LiCl (1.4 mL, 1.4 mmol, 1.0 M in THF)), $Fe(acac)_3$ (18 mg, 10 Mol %) und Ethyl-3-benzamido-4-iodbenzoat (198 mg, 0.50 mmol) umgesetzt.

Der Iod-Magnesium Austausch war nach 20 min bei –20 °C vollständig. Die Reaktionszeit betrug 3 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/EtOAc/MeOH = 4:1:0.1) ergab **64d** als weißen Feststoff (158 mg, 88%).

Smp.: 222-224 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 8.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.16-7.90 (m, 5H), 7.54-7.31 (m, 7H), 4.40-4.28 (m, 4H), 1.39-1.31 (m, 6H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 166.4, 166.3, 165.5, 142.1, 139.2, 134.6, 132.6, 131.7, 131.2, 131.1, 131.0, 129.8, 129.4, 127.5, 127.2, 126.5, 120.8, 119.5, 61.7, 61.4, 14.7.
IR (KBr): 2986 (w), 1716 (m), 1668 (s), 1608 (m) 1401 (w), 1317 (m), 1276 (m), 1190 (w), 1157 (w), 1108 (m), 1062 (w), 1022 (w), 894 (w), 774 (w), 708 (w), 494 (w).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 417 (27, M^+), 372 (8), 207 (3), 105 (100), 77 (21).
HRMS für **$C_{25}H_{23}NO_5$** (417.1576) gef.: 417.1577.

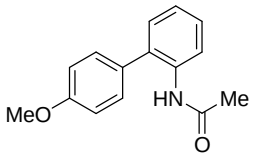
Darstellung von 2,2,2-Trifluor-*N*-(4'-methoxybiphenyl-2-yl)acetamid (66a)



Nach **AAV 6 A** wurden 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (3.8 mL, 3.0 mmol, 0.90 M in THF), CuCN·2LiCl (2.8 mL, 2.8 mmol, 1.0 M in THF), $Fe(acac)_3$ (36.0 mg, 10 Mol %) und 2,2,2-Trifluor-*N*-(2-iod-phenyl)-acetamid (315 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 5 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 39:1) ergab **66a** als weißen Feststoff (175 mg, 55%).

Smp.: 86-87 °C.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 8.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.00 (s br, 1H), 7.44-7.33 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H).
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 159.8, 154.5 (q, *J* = 37.0 Hz), 132.8, 132.3, 130.4, 130.2, 128.7, 128.4, 126.1, 121.1, 115.6 (q, *J* = 299.6 Hz), 114.8, 55.4.
IR (KBr): 3286 (w), 2838 (w), 1722 (m), 1606 (w), 1541 (w), 1516 (w), 1441 (w), 1273 (m), 1239 (m), 1201 (m), 1183 (m), 1144 (vs), 1034 (m), 1018 (m), 906 (m), 832 (m), 765 (vs), 729 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 295 (100, M^+), 226 (12), 208 (10), 183 (16), 154 (15), 127 (5).
HRMS für **$C_{15}H_{12}F_3NO_2$** (295.0820): gef.: 295.0802.

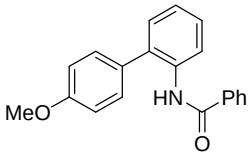
Darstellung von *N*-(4'-Methoxy-biphenyl-2-yl)-acetamid (66b)



Nach **AAV 6 A** wurden 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (3.5 mL, 3.0 mmol, 0.86 M in THF), CuCN·2LiCl (2.8 mL, 2.8 mmol, 1.0 M in THF), $Fe(acac)_3$ (35 mg, 10 Mol %) und *N*-(2-Iod-phenyl)-acetamid (261 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 4 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 1:3) ergab **66b** als weißen Feststoff (179 mg, 74%).

Smp.: 133-135 °C.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 8.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (td, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.5 Hz, 2H), 7.23-7.11 (m, 3H), 7.00 (td, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 168.1, 159.3, 134.9, 131.8, 130.4, 130.2, 130.1, 128.1, 124.2, 121.5, 114.5, 55.3, 24.6.
IR (KBr): 3350 (m), 3012 (w), 2841 (w), 1690 (m), 1609 (w), 1512 (s), 1472 (m), 1439 (m), 1362 (m), 1294 (m), 1239 (s), 1031 (m), 1015 (m), 832 (m), 773 (vs), 663 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 241 (65, M^+), 199 (100), 184 (28), 167 (7), 154 (12), 128 (5).
HRMS für **$C_{15}H_{15}NO_2$** (241.1103): gef.: 241.1089.

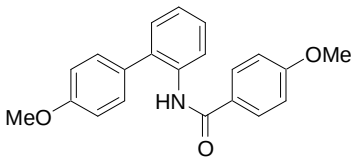
Darstellung von *N*-(4'-Methoxy-biphenyl-2-yl)-benzamid (66c)



Nach **AAV 6 A** wurden 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (3.5 mL, 3.0 mmol, 0.86 M in THF), CuCN·2LiCl (2.8 mL, 2.8 mmol, 1.0 M in THF), $Fe(acac)_3$ (35 mg, 10 Mol %) und *N*-(2-Iod-phenyl)-benzamid (323 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 4 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 4:1) ergab **66c** als gelben Feststoff (257 mg, 85%).

Smp.: 90-92 °C.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 8.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (s br, 1H), 7.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.39-7.25 (m, 6H), 7.18 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H).
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 164.9, 159.5, 135.1, 134.8, 132.0, 131.7, 131.3, 130.5, 130.1, 128.7, 128.3, 126.8, 124.3, 121.1, 114.6, 55.4.
IR (KBr): 3235 (m), 3056 (w), 3001 (w), 2836 (w), 1648 (m), 1635 (vs), 1571 (m), 1529 (s), 1514 (vs), 1491 (m), 1449 (s), 1311 (m), 1295 (m), 1255 (vs), 1176 (m), 1036 (m), 829 (m), 752 (m), 694 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 303 (73, M^+), 286 (2), 198 (3), 154 (5), 105 (100), 77 (25).
HRMS für **$C_{20}H_{17}NO_2$** (303.1259): gef.: 303.1263.

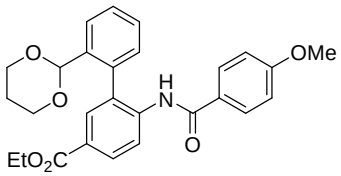
Darstellung von 4-Methoxy-*N*-(4'-methoxybiphenyl-2-yl)benzamid (66d)



Nach **AAV 6 A** wurden 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (3.5 mL, 3.0 mmol, 0.86 M in THF), CuCN·2LiCl (2.8 mL, 2.8 mmol, 1.0 M in THF), $Fe(acac)_3$ (35 mg, 10 Mol %) und *N*-(2-Iod-phenyl)-4-methoxy-benzamid (353 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 7 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 2:1) ergab **66d** als farblosen Feststoff (305 mg, 92%).

Smp.: 149-150 °C.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 8.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.94 (s br, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.43-7.33 (m, 3H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.17 (td, *J* = 7.4 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 164.5, 162.3, 159.4, 135.2, 131.8, 130.5, 130.3, 130.1, 128.7, 128.2, 127.1, 124.0, 121.0, 114.6, 113.9, 55.4, 55.3.
IR (KBr): 3301 (w), 3015 (w), 2961 (w), 2836 (w), 1638 (m), 1607 (m), 1519 (m), 1494 (s), 1463 (m), 1438 (m), 1291 (m), 1241 (vs), 1176 (s), 1023 (s), 1001 (m), 913 (w), 833 (s), 800 (w), 758 (vs).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 333 (32, M^+), 135 (100), 92 (4), 77 (6).
HRMS für **$C_{21}H_{19}NO_3$** (333.1365): gef.: 333.1340.

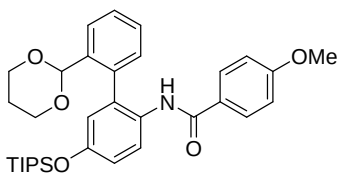
Darstellung von Ethyl-6'-(1,3-dioxan-2-yl)-6-[(4-methoxybenzoyl)amino]biphenyl-3-carboxylat (68a)



Nach **AAV 6 A** wurden 2-(1,3-Dioxan-2-yl)phenylmagnesiumbromid (3.5 mL, 3.0 mmol, 0.86 M in THF), CuCN·2LiCl (2.8 mL, 2.8 mmol, 1.0 M in THF), $Fe(acac)_3$ (35 mg, 10 Mol %) und Ethyl-3-iod-4-[(4-methoxybenzoyl)amino]benzoat (425 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 4 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 1:1) ergab **68a** als gelben Feststoff (348 mg, 75%).

Smp.: 142-144 °C.
^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 8.73 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.19 (s br, 1H), 8.08 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.63-7.58 (m, 3H), 7.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (dt, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.87-6.83 (m, 2H), 5.58 (s, 1H), 4.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.27 (ddd, *J* = 12.0 Hz, *J* = 4.9 Hz, *J* = 1.2 Hz, 2H), 4.01 (td, *J* = 12.2 Hz, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.26-2.18 (m, 1H), 1.49-1.45 (m, 1H), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).
^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 166.2, 164.6, 162.6, 140.2, 139.3, 137.1, 131.4, 131.0, 130.3, 129.8, 129.5, 129.0, 127.1, 126.6, 126.3, 125.5, 119.6, 113.9, 101.0, 67.4, 60.9, 55.4, 25.8, 14.4.
IR (KBr): 3426 (w), 2977 (w), 1723 (s), 1684 (m), 1585 (m), 1509 (s), 1376 (m), 1302 (m), 1239 (s), 1179 (s), 1093 (vs), 1020 (s); 904 (m), 841 (m), 767 (m), 740 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 461 (37, M^+), 416 (5), 326 (10), 268 (6), 193 (19), 135 (100).
HRMS für **$C_{27}H_{27}NO_6$** (461.1838): gef.: 461.1846.

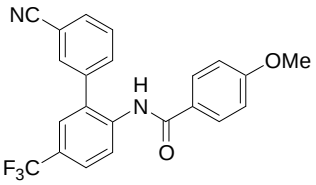
Darstellung von *N*-{6'-(1,3-Dioxan-2-yl)-5-[(triisopropylsilyl)oxy]biphenyl-2-yl}-4-methoxybenzamid (68b)



Nach **AAV 6 A** wurden 2-(1,3-Dioxan-2-yl)phenylmagnesiumbromid (3.5 mL, 3.0 mmol, 0.86 M in THF), CuCN·2LiCl (2.8 mL, 2.8 mmol, 1.0 M in THF), $Fe(acac)_3$ (35 mg, 10 Mol %) und *N*-{2-Iod-4-[(triisopropylsilyl)oxy]phenyl}-4-methoxybenzamid (525 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 3 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 5:2) ergab **68b** als farbloses Öl (459 mg, 82%).

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 8.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (s br, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.86-6.82 (m, 3H), 5.54 (s, 1H), 4.26-4.22 (m, 2H), 3.98 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.23-2.15 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.29-1.24 (m, 3H), 1.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 18H).
^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 164.5, 162.1, 152.4, 139.6, 138.0, 133.4, 129.7, 129.1, 128.8, 128.4, 127.2, 126.9, 125.7, 122.8, 121.1, 119.4, 113.7, 101.1, 67.3, 55.3, 25.7, 17.9, 12.6.
IR (KBr): 2944 (w), 1865 (w), 1666 (w), 1606 (m), 1504 (m), 1464 (m), 1375 (w), 1247 (m), 1208 (m), 1174 (m), 1103 (m), 995 (m), 880 (m), 794 (m), 759 (m), 683 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 561 (90, M^+), 518 (15), 460 (36), 432 (11), 135 (100), 87 (14).
HRMS für **$C_{33}H_{43}NO_5Si$** (561.2911): gef.: 561.2916.

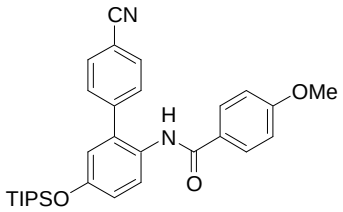
Darstellung von *N*-[3'-cyano-5-(trifluormethyl)biphenyl-2-yl]-4-methoxybenzamid (68c)



Nach **AAV 6 B** wurden 3-Iodbenzonitril (687 mg, 3.00 mmol), *i*PrMgCl (4.1 mL, 3.1 mmol, 0.86 M in THF), CuCN·2LiCl (2.8 mL, 2.8 mmol, 1.0 M in THF), $Fe(acac)_3$ (35 mg, 10 Mol %) und *N*-[2-iod-4-(trifluormethyl)phenyl]-4-methoxybenzamid (421 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 3 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 3:2) ergab **68c** als farblosen Feststoff (281 mg, 70 %).

Smp.: 150-151 °C.
^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 8.60 (d, *J*= 8.6 Hz, 1H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.74-7.69 (m, 3H), 7.66 (d, *J*= 7.7 Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.50 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H), 6.91-6.88 (m, 2H), 3.83 (s, 3H).
^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 164.7, 162.9, 138.4, 138.1, 133.6, 132.7, 132.3, 130.3, 130.2, 128.7, 126.9 (q, *J*= 3.9 Hz), 126.6 (q, *J*= 3.9 Hz), 126.5 (q, *J*= 36.5 Hz), 126.0, 122.0 (q, *J*= 271.5 Hz), 121.9, 117.8, 114.2, 114.0, 55.5.
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 396 (5, M^+), 135 (100), 107 (4), 77 (6).
IR (KBr): 3257 (m), 2231 (m), 1665 (vs), 1603 (m), 1511 (s), 1488 (s), 1468 (m), 1415 (m), 1336 (s), 1314 (s), 1253 (s), 1175 (m), 1164 (m), 1109 (vs), 1078 (m), 1031 (m), 904 (w), 839 (m), 764 (w), 696 (w), 626 (w).
HRMS für **$C_{22}H_{15}F_3N_2O_2$** (396.1086): gef: 396.1088.

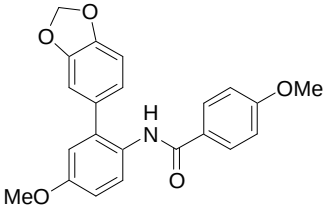
Darstellung von *N*-{4'-Cyano-5-[(triisopropylsilyl)oxy]biphenyl-2-yl}-4-methoxybenzamid (68d)



Nach **AAV 6 B** wurden 4-Iodbenzonitril (687 mg, 3.00 mmol), *i*PrMgCl (4.10 mL, 3.10 mmol, 0.76 M in THF), CuCN·2LiCl (2.8 mL, 2.8 mmol, 1.0 M in THF), $Fe(acac)_3$ (35 mg, 10 Mol %) und *N*-{2-Iod-4-[(triisopropylsilyl)oxy]phenyl}-4-methoxybenzamid (525 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 2 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 1:2) ergab **68d** als farblosen Feststoff (481 mg, 96%).

Smp.: 167-168 °C.
^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 7.98 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (s br, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.29-1.23 (m, 3H), 1.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 18H).
^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 165.0, 162.5, 153.5, 143.4, 133.6, 132.7, 129.9, 128.6, 127.7, 126.6, 125.4, 120.9, 120.5, 118.5, 114.0, 111.8, 55.4, 17.9, 12.7.
IR (KBr): 3208 (m), 2944 (s), 2866 (s), 2224 (m), 1641 (s), 1606 (s), 1578 (m), 1503 (s), 1485 (vs), 1463 (m), 1395 (w), 1291 (s), 1256 (s), 1208 (s), 1173 (m), 1015 (w), 943 (m), 878 (m), 835 (m), 795 (w), 676 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 500 (62, M^+), 457 (59), 429 (26), 401 (18), 387 (9), 135 (100).
HRMS für **$C_{30}H_{36}N_2O_3Si$** (500.2495): gef.: 500.2497.

Darstellung von *N*-[2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-4-methoxyphenyl]-4-methoxybenzamid (68e)

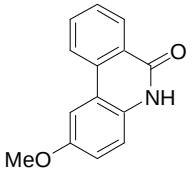


Nach **AAV 6 A** wurden 1,3-Benzodioxol-5-yl-magnesiumbromid (3.9 mL, 3.0 mmol, 0.76 M in THF), CuCN·2LiCl (2.8 mL, 2.8 mmol, 1.0 M in THF), $Fe(acac)_3$ (35 mg, 10 Mol %) und *N*-(2-Iod-4-methoxyphenyl)-4-methoxybenzamid (383 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 3 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 3:2) ergab **68e** als farblosen Feststoff (316 mg, 84%).

Smp.: 183-185 °C.
^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 8.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (s br, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 6.94-6.87 (m, 6H), 6.80 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).
^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 164.6, 162.3, 156.1, 148.3, 147.5, 133.8, 131.9, 128.6, 128.4, 127.2, 123.3, 122.5, 115.6, 113.9, 113.3, 109.8, 108.7, 101.4, 55.5, 55.4.
IR (KBr): 3324 (m), 3083 (w), 2883 (w), 2779 (w), 1633 (m), 1606 (m), 1569 (w), 1486 (vs), 1434 (m), 1285 (m), 1260 (m), 1235 (m), 1213 (m), 1173 (m), 1103 (w), 1022 (m), 935 (w), 848 (w), 817 (w), 767 (w), 614 (w).

MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 377 (59, M^+), 135 (100), 107 (4), 77 (6).
HRMS für $\mathbf{C_{22}H_{19}NO_5}$ (377.1263): gef.: 377.1240.

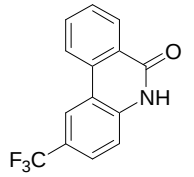
Darstellung von 2-Methoxyphenanthridin-6(5*H*)-on (68f)



Nach **AAV 6 B** wurden Ethyl-2-iodbenzoat (828 mg, 3.00 mmol), *i*PrMgCl (4.1 mL, 3.1 mmol, 0.76 M in THF), CuCN·2LiCl (2.8 mL, 2.8 mmol, 1.0 M in THF), $Fe(acac)_3$ (35 mg, 10 Mol %) und *N*-(2-Iod-4-methoxyphenyl)-4-methoxybenzamid (383 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 2 h bei 80 °C. Umkristallisation aus $CHCl_3$ ergab **68f** als farblosen Feststoff (207 mg, 92%).

Smp.: 224-225 °C.
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 25 °C): δ = 11.54 (s br, 1H), 8.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.63 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.9 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).
^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6, 25 °C): δ = 160.3, 154.8, 134.0, 132.5, 130.7, 127.9, 127.4, 125.8, 122.9, 118.3, 117.7, 117.3, (106).2, 55.6.
IR (KBr): 3016 (m), 2871 (m), 1665 (vs), 1609 (s), 1504 (s), 1472 (m), 1446 (m), 1369 (m), 1269 (m), 1205 (m), 1151 (m), 1039 (m), 804 (m), 769 (m), 716 (m), 656 (m).
MS (70 eV, ESI), *m/z* (%): 451 (100, $2M^+$+H), 226 (20, M^++H).
HRMS für $\mathbf{C_{14}H_{11}NO_2}$ (225.0790): gef.: 225.0786.

Darstellung von 2-(Trifluormethyl)phenanthridin-6(5*H*)-on (68g)



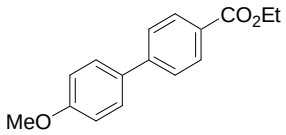
Nach **AAV 6 B** wurden Ethyl-2-iodbenzoat (828 mg, 3.00 mmol), *i*PrMgCl (4.1 mL, 3.1 mmol, 0.76 M in THF), CuCN·2LiCl (2.8 mL, 2.8 mmol, 1.0 M in THF), $Fe(acac)_3$ (35 mg, 10 Mol %) und *N*-[2-Iod-4-(trifluormethyl)phenyl]-4-methoxybenzamid (421 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 3 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung (CH_2Cl_2) ergab **68g** als farblosen Feststoff (206 mg, 78%).

Smp.: 293-295 °C.
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 25 °C): δ = 11.96 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.91-7.80 (m, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H).
^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6, 25 °C): δ = 160.9, 139.2, 133.2, 133.0, 128.7, 127.4, 125.8 (q, *J* = 3.7 Hz), 125.7, 124.4 (q, *J* = 271.1 Hz), 123.0, 122.7 (q, *J* = 32.2 Hz), 120.7 (q, *J* = 4.1 Hz), 117.6, 116.7.
IR (KBr): 2884 (w), 2360 (w), 2341 (w), 1684 (m), 1609 (m), 1358 (m), 1324 (m), 1296 (m), 1269 (m), 1114 (vs), 1075 (m), 1021 (w), 898 (m), 877 (m), 832 (m), 775 (s), 682 (m), 640 (s), 617 (w).

MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 263 (100, M^+), 235 (8), 185 (2), 139 (2).
HRMS für **$C_{14}H_8F_3NO$** (263.0558): gef.: 263.0563.

11.8 Eisen-katalysierte Kreuzkupplung unter optimierten Reaktionsbedingungen

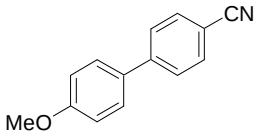
Darstellung von 4´-Methoxy-biphenyl-4-carbonsäureethylester (36)



Nach **AAV 7 A** wurden Ethyl-4-iodbenzoat 23 a (276 mg, 1.00 mmol), 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (1.7 mL, 1.5 mmol, 0.86 M in THF), CuCN·2LiCl (1.4 mL, 1.4 mmol, 1.0 M in THF) und $Fe(acac)_3$ (35 mg, 10 Mol %) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 6 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung (Pentan/Et_2O = 19:1) ergab **36** (186 mg, 73%) als farblosen Feststoff.

Smp.: 107-108 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 8.13-8.10 (d, *J* = 9.3 Hz, 2 H), 7.67-7.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.62-7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.04-7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.46-4.39 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.46-1.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
13C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 166.7, 160.4, 145.4, 132.8, 130.4, 128.8, 128.6, 126.7, 114.9, 61.1, 55.7, 14.6.
IR (KBr): 2994 (w), 1703 (s), 1599 (m), 1562 (m), 1529 (m), 1494 (m), 1470 (m), 1399 (m), 1363 (m), 1287 (s), 1271 (s), 1253 (s), 1197 (s), 1183 (s), 1108 (s), 1035 (s), 1011 (m), 827 (vs), 768 (vs), 717 (s), 697 (m).
MS (70 eV, EI): *m/z* (%): 256 (100, M^+), 211 (99), 168 (19), 139 (29), 105 (8), 76 (4), 63 (2).
HRMS für **$C_{16}H_{16}O_3$** (256.1099): gef.: 256.1087.

Darstellung von 4´-Methoxy-biphenyl-4-carbonitril (70)

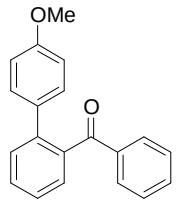


Nach **AAV 7 A** wurden 4-Iodbenzonitril (229 mg, 1.00 mmol), 4-Methoxyphenyl-magnesiumbromid (1.7 mL, 1.5 mmol, 0.86 M in THF), CuCN·2LiCl (1.4 mL, 1.4 mmol, 1.0 M in THF) und $Fe(acac)_3$ (35 mg, 10 Mol %) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 5 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung (Pentan/Et_2O = 9:1) ergab **70** (173 mg, 83%) als farblosen Feststoff.

Smp.: 105–(106) °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.73-7.65 (dd, *J* = 17.6, *J* = 7.9 Hz, 4H), 7.60-7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H),7.58-7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H).
13C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 160.5, 145.5, 132.2, 131.8, 128.6, 127.4, 119.3, 114.8, 110.4, 55.7.
IR (KBr): 2963 (w), 2842 (w), 2223 (m), 1605 (m), 1515 (m), 1492 (m), 1469 (m), 1446 (m), 1396 (m), 1294 (m), 1265 (m), 1240 (m), 1175 (m), 1109 (m), 1036 (s), 1020 (m), 999 (m), 970 (m), 854 (m), 821 (vs), 736 (m), 627 (m).
MS (70 eV, EI): *m/z* (%): 209 (100, M^+), 166 (42), 140 (23), 139 (8), 63 (4).

HRMS für **$C_{14}H_{11}NO$** (209.0841): gef.: 209.0818.

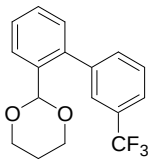
Darstellung von (4´-Methoxy-biphenyl-2-yl)-phenyl-methanon (71)



Nach **AAV 7 A** wurden 2-Iodbenzophenon (308 mg, 1.00 mmol), 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (1.7 mL, 1.5 mmol, 0.86 M in THF), CuCN·2LiCl (1.4 mL, 1.4 mmol, 1.0 M in THF) und $Fe(acac)_3$ (35 mg, 10 Mol %) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 4 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung (Pentan/Et_2O = 9:1) ergab **71** (225 mg, 78%) als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.68-7.66 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.60-7.54 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.53-7.38 (m, 4H), 7.34-7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.26 (d, 4 Hz,1H), 7.24-7.21 (t, *J* = 1.76 Hz, 1H), 7.20-7.18 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.80-6.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 199.2, 159.2, 140.9, 139.1, 137.6, 133.1, 132.9, 130.5, 130.3, 130.2, 130.1, 128.9, 128.3, 126.8, 114.0, 55.4.
IR (KBr): 3854 (w), 3746 (w), 3058 (w), 2836 (w), 1662 (s), 1610 (m), 1596 (m), 1516 (s), 1474 (m), 1448 (m), 1282 (s), 1244 (vs), 1178 (s), 1034 (s), 926 (s), 832 (s), 762 (s), 704 (vs), 644 (s).
MS (70 eV, EI): *m/z* (%): 288 (100, M^+), 287 (36), 273 (12), 257 (11), 210 (62), 168 (16), 139 (15), 105 (28), 77 (25), 51 (3).
HRMS für **$C_{20}H_{16}O_2$** (288.1150): gef.: 288.1170.

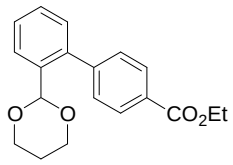
Darstellung von 2-(3`-Trifluormethyl-biphenyl-2-yl)-[1,3]dioxan (73)



Nach **AAV 7 A** wurden 3-Iodbenzotrifluorid (272 mg, 1.00 mmol), 2-(1,3-Dioxan-2-yl)-phenylmagnesiumbromid (1.8 mL, 1.5 mmol, 0.85 M in THF), CuCN·2LiCl (1.4 mL, 1.4 mmol, 1.0 M in THF) und $Fe(acac)_3$ (35 mg, 10 Mol %) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 6 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung (Pentan/Et_2O = 9:1) ergab **73** (216 mg, 70%) als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.94-7.88 (s, 1H), 7.85-7.77 (m, 2H), 7.67-7.46 (m, 5H), 7.45-7.33 (m, 1H), 4.38-4.25 (m, 2H), 4.11-3.94 (m, 2H), 2.39-2.15 (m, 1H), 1.70-1.30 (m, 1H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 142.1, 140.0, 138.0, 135.4, 130.8, 129.2, 129.0, 128.5, 127.8, 126.3, 126.1, 125.6, 125.2, 124.2, 101.6, 67.7, 26.0.
IR (KBr): 2965 (w), 2852 (w), 1376 (m), 1333 (s), 1278 (m), 1102 (vs), 1074 (m), 991 (s), 891 (m), 868 (m), 807 (m), 786 (s), 748 (m), 699 (s), 671 (m), 621 (m), 660 (m).
MS (70 eV, EI): *m/z* (%): 307 (100, M^+-H), 249 (73), 201 (19), 87 (15).
HRMS für **$C_{17}H_{15}F_3O_2$** (308.1024): gef.: 308.0987.

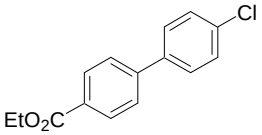
Darstellung von 2-(1,3-Dioxan-2-yl)-biphenylcarbonsäureethylester (74)



Nach **AAV 7 A** wurden Ethyl-4-iodbenzoat (276 mg, 1.00 mmol), 2-(1,3-Dioxan-2-yl) phenylmagnesiumbromid (1.8 mL, 1.5 mmol, 0.85 M in THF), CuCN·2LiCl (1.4 mL, 1.4 mmol, 1.0 M in THF) und $Fe(acac)_3$ (35 mg, 10 Mol %) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 4 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung (Pentan/Et_2O 9:1) ergab **74** (241 mg, 77%) als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 8.14-8.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.74-7.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.58-7.44 (m, 2H), 5.59 (s, 1H), 4.48-4.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.37-4.25 (m, 2H), 4.13-3.95 (m, 2H), 1.53-1.49 (quint, *J* = 2.7 Hz, 2 H), 1.48-1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 166.77, 145.63, 140.32, 139.74, 130.24, 129.51, 129.10, 127.91, 127.32, 126.13, 125.23, 101.64, 67.68, 61.19, 26.02, 14.63.
IR (KBr): 3064 (w), 2975 (w), 2928 (w), 2851 (w), 2723 (w), 1944 (w), 1709 (s), 1607 (m), 1567 (w), 1467 (w), 1443 (w), 1429 (w), 1375 (m), 1367 (m), 1269 (s), 1237 (m), 1193 (m), 1183 (m), 1146 (m), 1100 (vs), 1048 (m), 1017 (s), 991 (s), 961 (m), 933 (m), 893 (m), 878 (m), 854 (m), 798 (m), 768 (s), 750 (m), 700 (s), 642 (m).
MS (70 eV, EI): *m/z* (%): 311 (100, M^+-H), 283 (3), 154 (5), 153 (30), 152 (56), 87 (36), 76 (6).
HRMS für **$C_{19}H_{20}O_4$** (312.1362): gef.: 312.1390.

Darstellung von 4`-Chloro-biphenyl-4-carbonsäureethylester (76)

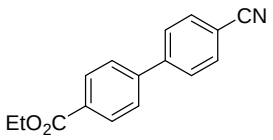


Nach **AAV 7 B** wurden Ethyl-4-iodbenzoat (414 mg, 1.50 mmol), *i*PrMgCl (1.8 mL, 1.7 mmol, 0.76 M), CuCN·2LiCl (1.4 mL, 1.4 mmol, 1 M in THF), 4-Chloriodbenzol (238 mg, 1.00 mmol) und $Fe(acac)_3$ (35 mg, 10 Mol %) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 5 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung (Pentan/Et_2O 49:1) ergab **76** (159 mg, 61%) als farblosen Festsoff.

Schmp.: 70-71 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 8.16-8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.66-7.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.58-7.53 (d, 8.6 Hz, 2H), 7.48-7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.47-4.36 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.47-1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 166.6, 144.5, 138.7, 134.5, 130.5, 130.4, 129.3, 128.7, 127.1, 61.3, 14.6.
IR (KBr): 2908 (w), 1711 (vs), 1605 (m), 1592 (m), 1480 (m), 1462 (m), 1390 (m), 1366 (m), 1272 (s), 1173 (m), 1093 (s), 1001 (m), 866 (m), 851 (m), 824 (vs), 766 (vs), 686 (m).
MS (70 eV, EI): *m/z* (%): 260 (100, M^+), 214 (63), 152 (53), 75 (14).
HRMS für **$C_{15}H_{13}ClO_2$** (260.0604): gef.: 260.0595.

11.9 Nickel-katalysierte Aryl-Aryl-Kreuzkupplung

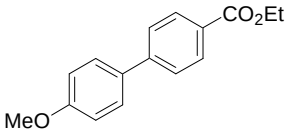
Darstellung von 4'-Cyano-biphenyl-4-carbonsäureethylester (25)



Nach **AAV 8 B** wurden Ethyl-4-iodbenzoat (359 mg, 1.30 mmol), *i*PrMgCl (1.5 mL, 1.4 mmol, 0.90 M in THF), $ZnBr_2$ (0.67 mL, 1.1 mmol, 1.5 M in THF), 4-Brombenzonitril (229 mg, 1.00 mmol), $(EtO)_2P(O)H$-DMAP (0.04 mL, 0.2 Mol %, 0.05 M in NEP) und $NiCl_2$ (0.1 mL, 0.05 Mol %, 0.005 M in NEP) umgesetzt. Der Iod-Magnesium Austausch war nach 20 min bei –20 °C vollständig. Die Reaktionszeit betrug 5 h bei RT. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 19:1) ergab **25** als farblosen Feststoff (150 mg, 60%).

Smp.: 123-125 °C.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.76-7.68 (m, 4H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.40 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 166.1, 144.4, 143.3, 132.7, 130.5, 130.3, 127.9, 127.1, 118.6, 111.8, 61.2, 14.3.
IR (KBr): 2990 (w), 2224 (s), 1707 (vs), 1607 (s), 1523 (w), 1495(w), 1396 (m), 1366 (m), 1281 (vs), 1180 (m), 1103 (s), 1023 (m), 1006 (m), 833 (m), 772 (s), 568 (m).
MS (70 eV, EI): *m/z* (%): 251 (35, M^+) 223 (34), 206 (100), 178 (20), 151 (17).
HRMS für **$C_{16}H_{13}NO_2$** (251.0946): gef.: 251.0960.

Darstellung von Ethyl-4'-methoxy-biphenyl-4-carboxylat (36)

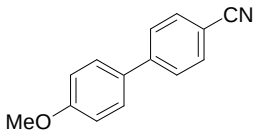


Nach **AAV 8 A** wurden 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (1.6 mL, 1.3 mmol, 0.83 M in THF), $ZnBr_2$ (0.67 mL, 1.1 mmol, 1.5 M in THF), Ethyl-4-brombenzoat (229 mg, 1.00 mmol) oder Ethyl-4-chlorbenzoat (185 mg, 1.00 mmol), $(EtO)_2P(O)H$-DMAP (0.04 mL, 0.2 Mol %, 0.05 M in NEP) und $NiCl_2$ (0.1 mL, 0.05 Mol %, 0.005 M in NEP) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 1 h bei RT (48 h für Ethyl-4-chlorbenzoat). Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 9:1) ergab **36** als farblosen Feststoff (224 mg, 87% für Ethyl-4-brombenzoat oder 214 mg, 83% für Ethyl 4-chlorbenzoat).

Smp.: 100-101 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 8.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.62-7.55 (m, 4H), 6.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.39 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 166.5, 159.8, 145.0, 132.4, 130.0, 128.6, 128.3, 126.4, 114.3, 60.8, 55.3, 14.3.
IR (KBr): 2992 (w), 1710 (vs), 1604 (m), 1518 (s), 1439 (m), 1367 (w), 1301 (s), 1275 (vs), 1142 (m), 1109 (s), 1049 (m), 1030 (m), 834 (m), 758 (s), 574 (w).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 256 (100, M^+), 241 (9), 228 (14), 211 (25), 183 (17), 168 (16), 139 (15), 105 (3).

HRMS für $\mathbf{C_{16}H_{16}O_3}$ (256.1099) gef.: 256.1097.

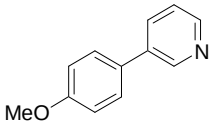
Darstellung von 4'-Methoxy[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril (70)



Nach **AAV 8 A** wurden 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (1.6 mL, 1.3 mmol, 0.83 M in THF), $ZnBr_2$ (0.67 mL, 1.1 mmol, 1.5 M in THF), 4-Brombenzonitril (182 mg, 1.00 mmol), $(EtO)_2P(O)H$-DMAP (0.04 mL, 0.2 Mol %, 0.05 M in NEP) und $NiCl_2$ (0.1 mL, 0.05 Mol %, 0.005 M in NEP) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 3 d bei 50°C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 9:1) ergab **70** als farblosen Feststoff (113 mg, 54%).

Smp.: 102-103 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz, 25 °C): δ = 7.69-7.61 (m, 4H), 7.53 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 151 MHz, 25 °C): δ = 160.2, 145.2, 132.5, 131.4, 128.3, 127.0, 119.0, 114.5, 110.0, 55.3.
IR (KBr): 2224 (s), 1606 (vs), 1516 (w), 1494 (vs), 1470 (m), 1446 (m), 1397 (w), 1295 (m), 1242 (s), 1178 (s), 1110 (w), 1037 (s), 825 (vs).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 209 (100, M^+), 194 (25), 166 (31), 140 (13), 113 (2), 63 (2).
HRMS für $\mathbf{C_{14}H_{11}NO}$ (209.2432): gef.: (209.0821).

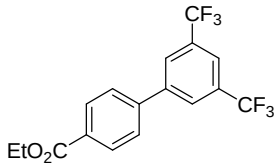
Darstellung von 3-(4-Methoxyphenyl)-pyridin (80)



Nach **AAV 8 A** wurden 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (1.6 mL, 1.3 mmol, 0.83 M in THF), $ZnBr_2$ (0.67 mL, 1.1 mmol, 1.5 M in THF), 3-Brompyridin (159 mg, 1.00 mmol) oder 3-Chlorpyridin (114 mg, 1.00 mmol), $(EtO)_2P(O)H$-DMAP (0.04 mL, 0.2 Mol %, 0.05 M in NEP) und $NiCl_2$ (0.1 mL, 0.05 Mol %, 0.005 M in NEP) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 2 h bei RT (12 h für 3-Chlorpyridin). Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 1:1) ergab **80** als farblosen Feststoff (150 mg, 81% für 3-Brompyridin; 126 mg, 68% für 3-Chlorpyridin). Dieselbe Reaktion konnte auch im 20 mmol-Maßstab mit einer Ausbeute von 82% durchgeführt werden.

Smp.: 62-63 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz, 25 °C): δ = 8.81-8.80 (m, 1H), 8.53 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 151 MHz, 25 °C): δ = 159.7, 148.0, 147.9, 136.3, 133.8, 130.3, 128.2, 123.5, 114.6, 55.4.
IR (KBr): 2964 (w), 1608 (s), 1578 (w), 1564 (w), 1520 (s), 1478 (s), 1434 (m), 1283 (s), 1254 (vs), 1183 (s), 1030 (s), 838 (m), 803 (vs), 706 (m), 619 (w), 552 (w).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 185 (100, M^+), 170 (44), 142 (46), 115 (17), 89 (11), 63 (8).
HRMS für $\mathbf{C_{12}H_{11}NO}$ (185.0841): gef.: 185.0837.

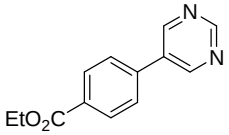
Darstellung von Ethyl-3',5'-bis(trifluormethyl)biphenyl-4-carboxylat (83)



Nach **AAV 8 B** wurden Ethyl-4-iodbenzoat (359 mg, 1.30 mmol), *i*PrMgCl (1.5 mL, 1.4 mmol, 0.90 M in THF), $ZnBr_2$ (0.67 mL, 1.1 mmol, 1.5 M in THF), 1-Brom-3,5-bis(trifluormethyl)benzol (293 mg, 1.00 mmol), $(EtO)_2P(O)H$-DMAP (0.04 mL, 0.2 Mol %, 0.05 M in NEP) und $NiCl_2$ (0.1 mL, 0.05 Mol %, 0.005 M in NEP) umgesetzt. Der Iod-Magnesium Austausch war nach 20 min bei –20 °C vollständig. Die Reaktionszeit betrug 5 h bei 80 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 9:1) ergab **83** als farbloses Öl (199 mg, 55%).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 8.08 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.95 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.34 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 166.4, 142.6, 132.7 (q, *J* = 33.5 Hz), 131.3, 130.8, 127.7, 127.6, 125.4, 122.1 (quint, *J* = 3.5 Hz), 121.8, 61.6, 14.7.
IR (KBr): 2993 (w), 1716 (vs), 1611 (m), 1466 (w), 1383 (s), 1371 (m), 1291 (vs), 1260 (m), 1184 (s), 1174 (s), 1128 (vs), 1056 (m), 1018 (w), 897 (m), 773 (m), 705 (m), 668 (w).
MS (70 eV, EI): *m/z* (%): 362 (18, M^+), 334 (64), 317 (100), 269 (45), 220 (21), 201 (6), 149 (5), 44 (8).
HRMS für **$C_{17}H_{12}F_6O_2$** (362.0741): gef.: 362.0706.

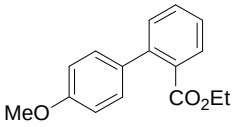
Darstellung von 4-Pyrimidin-5-yl-benzoesäureethylester (85)



Nach **AAV 8 B** wurden Ethyl-4-iodbenzoat (359 mg, 1.30 mmol), *i*PrMgCl (1.5 mL, 1.4 mmol, 0.90 M in THF), $ZnBr_2$ (0.67 mL, 1.1 mmol, 1.5 M in THF), 5-Brompyrimidin (159 mg, 1.00 mmol), $(EtO)_2P(O)H$-DMAP (0.04 mL, 0.2 Mol %, 0.05 M in NEP) und $NiCl_2$ (0.1 mL, 0.05 Mol %, 0.005 M in NEP) umgesetzt. Der Iod-Magnesium Austausch war nach 20 min bei –20 °C vollständig. Die Reaktionszeit betrug 24 h bei RT. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 9:1) ergab **85** als farblosen Feststoff (137 mg, 60%).

Smp.: 118-119 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz, 25 °C): δ = 9.25 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 8.19 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 4.42 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 150 MHz, 25 °C): δ = 164.9, 157.2, 154.1, 137.5, 132.4, 130.0, 129.6, 125.9, 60.3, 13.3.
IR (KBr): 2982 (w), 1710 (vs), 1531 (m), 1421 (vs), 1370 (m), 1273 (vs), 1122 (m), 1098 (s), 1106 (s), 1016 (s), 867 (w), 757 (s), 627 (w).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 228 (21, M^+), 200 (33), 183 (100), 128 (40), 101 (32).
HRMS für **$C_{13}H_{12}N_2O_2$** (228.0899): gef.: 228.0893.

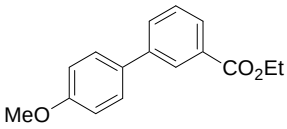
Darstellung von Ethyl 4'-methoxy[1,1'-biphenyl]-2-carboxylat (87)



Nach **AAV 8 A** wurden 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (1.6 mL, 1.3 mmol, 0.83 M in THF), $ZnBr_2$ (0.67 mL, 1.1 mmol, 1.5 M in THF), Ethyl-2-brombenzoat (229 mg, 1.00 mmol), $(EtO)_2P(O)H$-DMAP (0.04 mL, 0.2 Mol %, 0.05 M in NEP) und $NiCl_2$ (0.1 mL, 0.05 Mol %, 0.005 M in NEP) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 4 h bei RT. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 9:1) ergab **87** als farblosen Feststoff (134 mg, 52%).

Smp.: 99-100 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.71-7.68 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.03 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 0.97 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 168.9, 158.9, 141.9, 133.8, 131.3, 130.9, 130.6, 129.5, 129.4, 126.7, 113.4, 60.8, 55.2, 13.7.
IR (KBr): 2981 (w), 1715 (vs), 1611 (m), 1518 (s), 1480 (m), 1444 (m), 1366 (w), 1284 (s), 1248 (vs), 1178 (m), 1127 (m), 1048 (m), 1018 (w), 833 (m), 764 (s), 578 (w).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 256 (100, M^+), 241 (9), 228 (12), 211 (93), 183 (8), 168 (21), 139 (18), 105 (5), 77 (4), 43 (5).
HRMS für **$C_{16}H_{16}O_3$** (256. 1099): gef.: (256.1101).

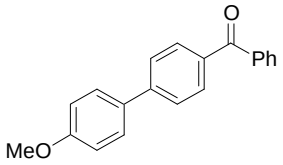
Darstellung von Ethyl 4'-methoxy-biphenyl-3-carboxylat (90)



Nach **AAV 8 A** wurden 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (1.6 mL, 1.3 mmol, 0.83 M in THF), $ZnBr_2$ (0.67 mL, 1.1 mmol, 1.5 M in THF), Ethyl-3-brombenzoat (229 mg, 1.00 mmol), $(EtO)_2P(O)H$-DMAP (0.04 mL, 0.2 Mol %, 0.05 M in NEP) und $NiCl_2$ (0.1 mL, 0.05 Mol %, 0.005 M in NEP) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 1 h bei RT. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 9:1) ergab **90** als farblosen Feststoff (234 mg, 91%).

Smp.: 95-97 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 8.26 (s, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.41 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 166.5, 159.4, 140.9, 132.5, 130.9, 130.8, 128.6, 128.1, 127.6, 127.1, 114.2, 60.9, 55.2, 14.2.
IR (KBr): 2981 (w), 1717 (vs), 1610 (m), 1518 (s), 1439 (m), 1367 (w), 1300 (s), 1249 (vs), 1182 (m), 1109 (s), 1049 (m), 1030 (m), 834 (m), 758 (s), 574 (w).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 256 (100, M^+), 241 (9), 228 (11), 211 (20), 183 (10), 168 (6), 139 (12), 105 (3).
HRMS für **$C_{16}H_{16}O_3$** (256.1099) gef.: 256.1097.

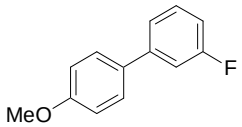
Darstellung von 4-Benzoyl-4'-methoxybiphenyl (94)



Nach **AAV 8 A** wurden 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (1.6 mL, 1.3 mmol, 0.83 M in THF), $ZnBr_2$ (0.67 mL, 1.1 mmol, 1.5 M in THF), 4-Brombenzophenon (261 mg, 1.00 mmol), $(EtO)_2P(O)H$-DMAP (0.04 mL, 0.2 Mol %, 0.05 M in NEP) und $NiCl_2$ (0.1 mL, 0.05 Mol %, 0.005 M in NEP) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 3 h bei RT. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 19:1) ergab **94** als farblosen Feststoff (210 mg, 73%).

Smp.: 167-168 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz, 25 °C): δ = 7.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.60-7.57 (m, 3H), 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 151 MHz, 25 °C): δ = 196.3, 159.9, 144.8, 137.9, 135.6, 132.4, 132.2, 130.8, 129.9, 128.4, 128.3, 126.4, 114.4, 55.4.
IR (KBr): 1651 (vs), 1600 (vs), 1529 (w), 1446 (w), 1316 (m), 1288 (s), 1276 (s), 1256 (m), 1206 (vs), 1182 (w), 1033 (w), 939 (w), 829 (s), 794 (w), 697 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 288 (100, M^+), 211 (76), 183 (6), 168 (8), 139 (8), 105 (11), 77 (10), 51 (1).
HRMS für **$C_{20}H_{16}O_2$** (288.1150): gef.: 288.1146.

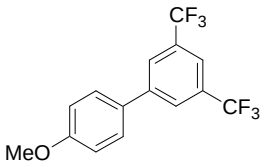
Darstellung von 3-Fluor-4'-methoxy-1,1'-biphenyl (95)



Nach **AAV 8 A** wurden 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (1.6 mL, 1.3 mmol, 0.83 M in THF), $ZnBr_2$ (0.67 mL, 1.1 mmol 1.5 M in THF), 3-Bromfluorbenzol (229 mg, 1.00 mmol), $(EtO)_2P(O)H$-DMAP (0.04 mL, 0.2 Mol %, 0.05 M in NEP) und $NiCl_2$ (0.1 mL, 0.05 Mol %, 0.005 M in NEP) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 2 h bei RT. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 19:1) ergab **95** als farblosen Feststoff (174 mg, 86%).

Smp.: 67-68 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.39 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.28-7.11 (m, 3H), 6.90-6.84 (m, 3H), 3.72 (s, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 163.2 (q, *J* = 245 Hz), 159.5, 143.1 (q, *J* = 7.6 Hz), 132.4 (q, *J* = 2.1 Hz), 130.1 (q, *J* = 8.2 Hz), 128.1, 122.2 (q, *J* = 2.6 Hz), 114.5, 113.5 (q, *J* = 21.7 Hz), 113.3 (q, *J* = 21.1 Hz), 55.3.
IR (KBr): 2963 (w), 2840 (w), 1610 (vs), 1589 (s), 1573 (m), 1522 (s), 1487 (s), 1447 (m), 1292 (s), 1264 (s), 1252 (s), 1189 (vs), 1162 (m), 1026 (m), 879 (m), 830 (vs),782 (s).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 202 (100, M^+), 187 (50), 159 (54), 133 (24), 107 (10), 77 (13).
HRMS für **$C_{13}H_{11}FO$** (202.0794) gef.: 202.0790.

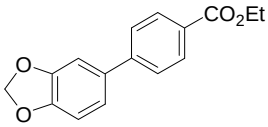
Darstellung von 4'-Methoxy-3,5-bis(trifluormethyl)biphenyl (96)



Nach **AAV 8 A** wurden 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (1.6 mL, 1.3 mmol, 0.83 M in THF), $ZnBr_2$ (0.67 mL, 1.1 mmol, 1.5 M in THF), 1-Brom-3,5-bis(trifluormethyl)benzol (293 mg, 1.00 mmol), $(EtO)_2P(O)H$-DMAP (0.04 mL, 0.2 Mol %, 0.05 M in NEP) und $NiCl_2$ (0.1 mL, 0.05 Mol %, 0.005 M in NEP) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 2 h bei RT. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 4:1) ergab **96** als farbloses Öl (168 mg, 53%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz, 25 °C): δ = 7.85 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 151 MHz, 25 °C): δ = 160.8, 143.3, 132.4 (q, *J* = 33.5 Hz), 131.0, 128.7, 127.0, 123.9 (q, *J* = 272.6Hz), 120.5 (quint, *J* = 3.5 Hz), 115.1, 55.8.
IR (KBr): 3044 (w), 2939 (w), 2842 (w), 1610 (m), 1520 (s), 1466 (m), 1382 (vs), 1278 (vs), 1264 (s), 1184 (s), 1132 (vs), 1061 (s), 1032 (m), 895 (m), 830 (s), 704 (m), 682 (m), 579 (w).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 320 (100, M^+), 277 (61), 251 (10), 188 (7), 149 (6), 85 (3), 43 (15).
HRMS für **$C_{15}H_{10}F_6O$** (320.0636): gef.: 320.0642.

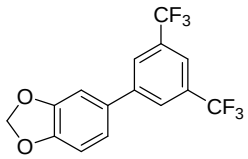
Darstellung von Ethyl-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)benzoat (99)



Nach **AAV 8 A** wurden 1,3-Benzodioxol-5-ylmagnesiumbromid (1.6 mL, 1.3 mmol, 0.83 M in THF), $ZnBr_2$ (0.67 mL, 1.1 mmol, 1.5 M in THF), Ethyl-4-brombenzoat (229 mg, 1.00 mmol), $(EtO)_2P(O)H$-DMAP (0.04 mL, 0.2 Mol %, 0.05 M in NEP) und $NiCl_2$ (0.1 mL, 0.05 Mol %, 0.005 M in NEP) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 5 h bei RT. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 1:1) ergab **99** als farblosen Feststoff (253 mg, 94%).

Smp.: 92-93 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25° C): δ = 8.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.39 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 166.4, 148.3, 147.7, 145.1, 134.3, 130.0, 128.8, 126.6, 121.0, 108.6, 107.6, 101.3, 60.9, 14.3.
IR (KBr): 2904 (w), 1707 (vs), 1606 (m), 1522 (w), 1503 (m), 1486 (s), 1410 (s), 1274 (vs), 1256 (s), 1235 (m), 1182 (s), 1107 (s), 1036 (s), 932 (m), 858 (m), 772 (s), 702 (w).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 270 (100, M^+), 242 (32), 225 (70), 139 (40), 112 (5), 63 (2).
HRMS für **$C_{16}H_{14}O_4$** (270.0892) gef.: 270.0888.

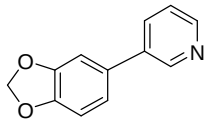
Darstellung von 5-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)benzo[1,3]dioxol (100)



Nach **AAV 8 A** wurden 1,3-Benzodioxol-5-ylmagnesiumbromid (1.6 mL, 1.3 mmol, 0.83 M in THF), $ZnBr_2$ (0.67 mL, 1.1 mmol, 1.5 M in THF), 1-Brom-3,5-bis(trifluormethyl)benzol (293 mg, 1.00 mmol), $(EtO)_2P(O)H$-DMAP (0.04 mL, 0.2 Mol %, 0.05 M in NEP) und $NiCl_2$ (0.1 mL, 0.05 Mol %, 0.005 M in NEP) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 12 h bei RT. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 19:1) ergab **100** als farbloses Öl (278 mg, 83%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25° C): δ = 7.81 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 6.97-6.94 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.91 (s, 2H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 149.1, 148.8, 143.3, 132.8, 132.5 (q, *J* = 33.2 Hz), 127.2, 123.8 (q, *J* = 272.8Hz), 121.5, 120.8 (quint, *J* = 3.5 Hz), 109.3, 107.8, 102.0.
IR (KBr): 2902 (w), 1609 (w), 1509 (m), 1468 (s), 1433 (m), 1378 (s), 1278 (vs), 1228 (s), 1180 (s), 1132 (vs), 1042 (s), 939 (w), 897 (m), 812 (m), 704 (m), 683 (m), 563 (w).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 334 (100, M^+), 207 (15), 157 (5), 132 (4), 43 (4).
HRMS für **$C_{15}H_8F_6O_2$** (334.0428) gef.: 334.0418.

Darstellung von 3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)pyridin (42)

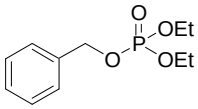


Nach **AAV 8 A** wurden 1,3-Benzodioxol-5-ylmagnesiumbromid (1.6 mL, 1.3 mmol, 0.83 M in THF), $ZnBr_2$ (0.67 mL, 1.1 mmol, 1.5 M in THF), 3-Brompyridin (158 mg, 1.00 mmol), $(EtO)_2P(O)H$-DMAP (0.04 mL, 0.2 Mol %, 0.05 M in NEP) und $NiCl_2$ (0.1 mL, 0.05 Mol %, 0.005 M in NEP) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 5 h bei RT. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 1:1) ergab **42** als farblosen Feststoff (165 mg, 83%).

Smp.: 92-93 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 8.76 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.54-8.51 (m, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.90-6.87 (m, 1H), 5.99 (s, 2H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 148.4, 148.1, 148.0, 147.7, 136.3, 133.9, 131.9, 123.4, 120.8, 108.8, 107.5, 101.3.
IR (KBr): 2912 (w), 1512 (s), 1479 (vs), 1420 (s), 1294 (w), 1266 (m), 1238 (s), 1111 (w), 1037 (s), 931 (m), 806 (s), 706 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 199 (100, M^+), 140 (10), 114 (11), 88 (4), 63 (3).
HRMS für **$C_{12}H_9NO_2$** (199.0633): gef.: 199.0602.

11.10 Darstellung der Phosphate als Substrate für die Kupfer-katalysierte Aryl-Benyzl-Kreuzkupplung

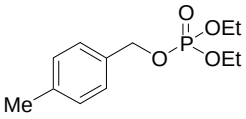
Darstellung von Benzyldiethylphosphat (104)



Nach **AAV 9** wurden Phenylmethanol (15.0 mmol, 1.62 g), NEt_3 (22.5 mmol, 3.16 mL), DMAP (1.50 mmol, 183 mg) und Diethylchlorphosphat (16.5 mmol, 2.85 g) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 4 h bei RT. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 1:1) ergab **104** als farbloses Öl (3.20 g, 88%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.30-7.21 (m, 5H), 4.96 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.02-3.92 (m, 4H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 135.7 (d, *J*(C,P) = 6.8 Hz), 128.1, 128.0, 127.4, 68.6 (d, *J*(C,P) = 5.6 Hz), 63.4 (d, *J*(C,P) = 5.9 Hz), 15.6 (d, *J*(C,P) = 6.8 Hz).
^{31}P-NMR ($CDCl_3$, 200 MHz, 25 °C): δ = 0.084.
IR (KBr): 2980 (w), 1518 (w), 1260 (s), 1025 (vs), 1009 (vs), 801 (m), 751 (w).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 244 (51, M^+), 215 (25), 187 (32), 138 (17), 107 (95), 91 (100), 65 (17).
HRMS für **$C_{11}H_{17}O_4P$** (244.0864): gef.: 244.0879.

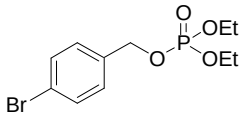
Darstellung von 4-Methylbenzyldiethylphosphat (106)



Nach **AAV 9** wurden *p*-Tolylmethanol (5.00 mmol, 611 mg), NEt_3 (5.5 mmol, 0.77 mL), DMAP (0.10 mmol, 61 mg) und Diethylchlorphosphat (5.50 mmol, 949 mg) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 4 h bei RT. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 1:1) ergab **106** als farbloses Öl (1.07 g, 83%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.05-3.94 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 138.2, 132.8 (d, *J*(C,P) = 6.8 Hz), 129.1, 127.9, 68.8 (d, *J*(C,P) = 5.6 Hz), 63.6 (d, *J*(C,P) = 5.9 Hz), 21.03, 15.9 (d, *J*(C,P) = 6.8 Hz).
^{31}P-NMR ($CDCl_3$, 200 MHz, 25 °C): δ = 0.159.
IR (KBr): 2983 (w), 1518 (w), 1262 (s), 1025 (vs), 1009 (vs), 801 (m), 753 (w).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 258 (45, M^+), 229 (44), 132 (21), 121 (80), 105 (100), 77 (22).
HRMS für **$C_{12}H_{19}O_4P$** (258.1021): gef.: 258.1001.

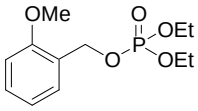
Darstellung von 4-Brombenzyldiethylphosphat (108)



Nach **AAV 9** wurden (4-Bromphenyl)methanol (5.00 mmol, 935 mg), NEt_3 (5.5 mmol, 0.77 mL), DMAP (0.10 mmol, 61 mg) und Diethylchlorphosphat (5.50 mmol, 949 g) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 4 h bei RT. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 1:1) ergab **108** als farbloses Öl (1.27 g, 78%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.06-3.96 (m, 4H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 134.9 (d, *J*(C,P) = 6.8 Hz), 131.5, 129.3, 122.2, 67.9 (d, *J*(C,P) = 5.3 Hz), 63.7 (d, *J*(C,P) = 5.9 Hz), 15.8 (d, *J*(C,P) = 6.8 Hz).
^{31}P-NMR ($CDCl_3$, 200 MHz, 25 °C): δ = 0.107.
IR (KBr): 2983 (w), 1595 (w), 1489 (m), 1262 (s), 1020 (vs), 1002 (vs), 973 (s), 852 (w), 798 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 321 (51, M^+), 293 (40), 265 (46), 185 (100), 171 (96), 125 (45), 89 (70), 63 (16).
HRMS für **$C_{11}H_{16}BrO_4P$** (321.9970): gef.: 321.9947.

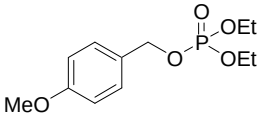
Darstellung von 2-Methoxybenzyldiethylphosphat (110)



Nach **AAV 9** wurden (2-Methoxyphenyl)methanol (5.00 mmol, 691 mg), NEt_3 (5.5 mmol, 0.77 mL), DMAP (0.10 mmol, 61 mg) und Diethylchlorphosphat (5.50 mmol, 949 mg) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 4 h bei RT. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Et_2O) ergab **110** als farbloses Öl (1.96 g, 80%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.20-7.05 (m, 1H), 6.90-6.78 (m, 2H), 5.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.07-3.98 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 156.9, 129.5, 129.0, 124.4 (d, *J*(C,P) = 7.6 Hz), 120.3, 110.1, 64.3 (d, *J*(C,P) = 5.0 Hz), 63.5 (d, *J*(C,P) = 5.9 Hz), 55.2, 15.9 (d, *J*(C,P) = 6.8 Hz).
^{31}P-NMR ($CDCl_3$, 200 MHz, 25 °C): δ = 0.264.
IR (KBr): 2983 (w), 1695 (w), 1605 (w), 1495 (m), 1441 (w), 1246 (s), 1021 (vs), 1000 (vs), 964 (s), 880 (w), 752 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 274 (10, M^+), 245 (7), 185 (5), 137 (34), 120 (100), 91 (65), 65 (9).
HRMS für **$C_{12}H_{19}O_5P$** (274.097): gef.: 274.0985.

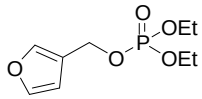
Darstellung von 4-Methoxybenzyldiethylphosphat (111)



Nach **AAV 9** wurden (4-Methoxyphenyl)methanol (15.0 mmol, 2.07 g), NEt_3 (22.5 mmol, 3.16 mL), DMAP (1.50 mmol, 183 mg) und Diethylchlorphosphat (16.5 mmol, 2.83 g) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 4 h bei RT. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Et_2O) ergab **111** als farbloses Öl (2.88 g, 70%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.99-3.90 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 159.5, 129.4, 127.76 (d, *J*(C,P) = 6.5 Hz), 113.5, 68.51 (d, *J*(C,P) = 5.9 Hz), 63.26 (d, *J*(C,P) = 5.9 Hz), 54.8, 15.61 (d, *J*(C,P) = 6.8 Hz).
^{31}P-NMR ($CDCl_3$, 200 MHz, 25 °C): δ = 0.264.
IR (KBr): 2983 (w), 1605 (w), 1595 (w), 1495 (m), 1441 (w), 1246 (s), 1021 (vs), 1000 (vs), 964 (s), 880 (w), 752 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 274 (10, M^+), 245 (7), 185 (5), 137 (34), 120 (100), 91 (65), 65 (9).
HRMS für **$C_{12}H_{19}O_5P$** (274.097): gef.: 274.0985.

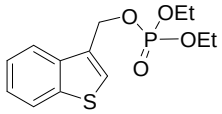
Darstellung von 3-Furylmethyldiethylphosphat (114)



Nach **AAV 9** wurden 3-Furylmethanol (20.0 mmol, 1.96 g), NEt_3 (21.0 mmol, 2.95 mL), DMAP (2.00 mmol, 244 mg) und Diethylchlorphosphat (21.0 mmol, 3.62 g) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 8 h bei RT. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Et_2O) ergab **114** als farbloses Öl (3.69 g, 79%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.49 (s br, 1H), 7.40 (s br, 1H), 6.48 (s br, 1H), 4.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.13-4.03 (m, 4H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 143.5, 141.3, 120.9 (d, *J*(C,P) = 6.1 Hz), 110.2, 63.7 (d, *J*(C,P) = 5.5 Hz), 60.6 (d, *J*(C,P) = 5.5 Hz), 15.9 (d, *J*(C,P) = 6.6 Hz).
^{31}P-NMR ($CDCl_3$, 200 MHz, 25 °C): δ = 0.253.
IR (KBr): 2984 (w), 1505 (w), 1444 (w), 1259 (s), 1160 (m), 1021 (vs), 972 (vs), 873 (s), 798 (s), 739 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 234 (36, M^+), 206 (18), 109 (27), 97 (67), 81 (100), 53 (19).
HRMS für **$C_9H_{15}O_5P$** (234.0657): gef.: 234.0661.

Darstellung von 3-Benzothienylmethyldiethylphosphat (115)

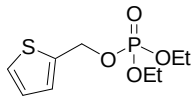


Nach **AAV 9** wurden 3-Benzothienylmethanol (10.0 mmol, 1.64 g), NEt_3 (21.0 mmol, 2.95 mL), DMAP (2.00 mmol, 244 mg) und Diethylchlorphosphat (21.0 mmol, 3.62 g) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 24 h bei RT. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Et_2O) ergab **115** als farbloses Öl (3.93 g, 39%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 5.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.96-3.91 (m, 4H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 140.6, 137.7, 131.4 (d, *J*(C,P) = 6.1 Hz), 126.7, 124.9, 124.6, 123.0, 122.1, 63.9 (d, *J*(C,P) = 6.2 Hz), 63.3 (d, *J*(C,P) = 5.0 Hz), 16.2 (d, *J*(C,P) = 6.7 Hz).
^{31}P-NMR ($CDCl_3$, 200 MHz, 25 °C): δ = 0.197.
IR (KBr): 2982 (w), 1462 (w), 1368 (w), 1260 (s), 1164 (m), 1097 (m), 1007 (vs), 969 (vs), 873 (m), 841 (s), 759 (s), 731 (s).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 300 (56, M^+), 271 (27), 163 (29), 147 (100), 102 (10), 77 (5).
HRMS für **$C_{13}H_{17}O_4PS$** (300.0585): gef.: 300.0573.

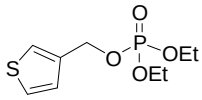
Darstellung von 2-Thienylmethyldiethylphosphat (119)



Nach **AAV 9** wurden 2-Thienylmethanol (20.0 mmol, 1.96 g), NEt_3 (21.0 mmol, 2.95 mL), DMAP (2.00 mmol, 244 mg) und Diethylchlorphosphat (21.0 mmol, 3.62 g) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 8 h bei RT. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Et_2O) ergab **119** als farbloses Öl (2.68 g, 54%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.29 (s br, 1H), 7.07 (s br, 1H), 6.95 (s br, 1H), 5.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.09-4.00 (m, 4H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 138.0 (d, *J*(C,P) = 6.6 Hz), 127.9, 126.9, 126.7, 63.5 (d, *J*(C,P) = 5.5 Hz), 63.2 (d, *J*(C,P) = 5.5 Hz), 15.9 (d, *J*(C,P) = 6.6 Hz).
^{31}P-NMR ($CDCl_3$, 200 MHz, 25 °C): δ = -0.222.
IR (KBr): 2983 (w), 1505 (w), 1442 (w), 1259 (s), 1167 (m), 994 (vs), 851 (s), 828 (s), 704 (s).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 250 (49, M^+), 221 (35), 193 (32), 113 (53), 97 (100), 81 (9), 45 (11).
HRMS für **$C_9H_{15}O_4PS$** (250.0429): gef.: 250.0424.

Darstellung von 3-Thienylmethyldiethylphosphat (120)

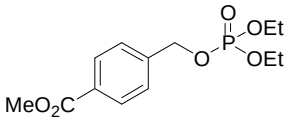


Nach **AAV 9** wurden 3-Thienylmethanol (20.0 mmol, 1.96 g), NEt_3 (21.0 mmol, 2.95 mL), DMAP (2.00 mmol, 244 mg) und Diethylchlorphosphat (21.0 mmol, 3.62 g) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 8 h bei RT. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Et_2O) ergab **120** als farbloses Öl (2.29 g, 49%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.30-7.27 (m, 2H), 7.11 (s br, 1H), 5.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.09-3.99 (m, 4H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 136.9 (d, *J*(C,P) = 6.6 Hz), 127.1, 126.2, 124.1, 63.9 (d, *J*(C,P) = 5.5 Hz), 63.6 (d, *J*(C,P) = 5.5 Hz), 15.9 (d, *J*(C,P) = 7.2 Hz).
^{31}P-NMR ($CDCl_3$, 200 MHz, 25 °C): δ = 0.160.
IR (KBr): 2983 (w), 1505 (w), 1442 (w), 1260 (s), 1162 (m), 1011 (vs), 967 (vs), 859 (m), 785 (s), 750 (m), 689 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 250 (66, M^+), 221 (28), 193 (36), 113 (76), 97 (100), 81 (11), 45 (16).

HRMS für **$C_9H_{15}O_4PS$** (250.0429): gef.: 250.0426.

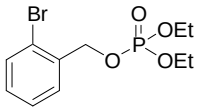
Darstellung von Methyl-4-((diethoxyphosphoryloxy)methyl)benzoat (127)



Nach **AAV 9** wurden Methyl-4-(hydroxymethyl)benzoat (9.50 mmol, 1.58 g), NEt_3 (10.0 mmol, 1.50 mL), DMAP (1.00 mmol, 122 mg) und Diethylchlorphosphat (10.0 mmol, 1.78 g) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 4 h bei RT. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 1:1) ergab **127** als farbloses Öl (2.27 g, 79%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.89-7.87 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 2H), 4.97-4.95 (m 2H), 3.96 (s br, 4H), 3.75 (s, 3H), 1.15 (s, 6H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 166.2, 140.8 (d, *J*(C,P) = 6.7 Hz), 129.7, 129.4, 126.9, 67.8 (d, *J*(C,P) = 5.1 Hz), 63.6 (d, *J*(C,P) = 5.6 Hz), 51.7, 15.7 (d, *J*(C,P) = 6.7 Hz).
^{31}P-NMR ($CDCl_3$, 200 MHz, 25 °C): δ = 0.104.
IR (KBr): 2985 (w), 1720 (s), 1616 (w), 1436 (m), 1272 (vs), 1178 (m), 1107 (m), 1010 (vs), 964 (vs), 872 (m), 841 (m), 754 (s), 700 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 302 (59, M^+), 273 (20), 245 (35), 231 (16), 165 (100), 149 (54), 125 (17), 89 (14).
HRMS für **$C_{13}H_{19}O_6P$** (302.0919): gef.: 302.0934.

Darstellung von 2-Brombenzyldiethylphosphat (142)

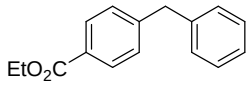


Nach **AAV 9** wurden (2-Bromphenyl)methanol (5.00 mmol, 935 mg), NEt_3 (5.5 mmol, 0.77 mL), DMAP (0.10 mmol, 61 mg) und Diethylchlorphosphat (5.50 mmol, 949 mg) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 4 h bei RT. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 1:1) ergab **142** als farbloses Öl (1.26 g, 75%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.49-7.43 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 5.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.11-4.01 (m, 4H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 135.4 (d, *J*(C,P) = 7.9 Hz), 132.5, 129.6, 129.1, 127.5, 122.3, 68.1 (d, *J*(C,P) = 5.0 Hz), 63.9 (d, *J*(C,P) = 5.9 Hz), 15.9 (d, *J*(C,P) = 6.5 Hz).
^{31}P-NMR ($CDCl_3$, 200 MHz, 25 °C): δ = -0.043.
IR (KBr): 2983 (w), 1595 (w), 1442 (m), 1264 (s), 1164 (w), 1019 (vs), 976 (vs), 882 (m), 750 (m), 659 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 321 (51, M^+), 293 (45), 265 (43), 185 (100), 171 (20), 125 (45), 89 (16), 63 (5).
HRMS für **$C_{11}H_{16}BrO_4P$** (321.9970): gef.: 321.9940.

11.11 Darstellung von Diarylmethanen mittels Kupfer-Katalyse

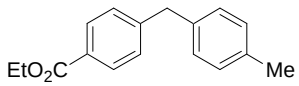
Darstellung von Ethyl-4-benzylbenzoat (105)



Nach **AAV 10 B** wurden Ethyl-4-iodbenzoat (207 mg, 0.75 mmol), *i*PrMgCl (0.89 mL, 0.80 mmol, 0.90 M in THF), CuCl (5.0 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %), $P(OEt)_3$ (17 mg, 0.10 mmol, 20 Mol %), Benzyldiethylphosphat (122 mg, 0.50 mmol) und TBAI (19 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %) umgesetzt. Der Iod-Magnesium Austausch war nach 20 min bei -20 °C vollständig. Die Reaktionszeit der Kreuzkupplung betrug 1 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 19:1) ergab **105** als farbloses Öl ((106) mg, 88%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.22-7.06 (m, 7H), 4.26 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 166.5, 146.3, 140.1, 129.7, 128.9, 128.5, 128.4, 126.3, 60.7, 41.9, 14.3.
IR (KBr): 2982 (w), 1711 (vs), 1610 (w), 1602 (w), 1495 (w), 1270 (vs), 1176 (m), 1098 (s), 1020 (m), 854 (w), 739 (m), 695 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 240 (60, M^+), 195 (100), 167 (86), 152 (21), 128 (3), 91 (7), 82 (5).
HRMS für **$C_{16}H_{16}O_2$** (240.1150): gef.: 240.1141.

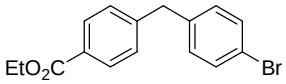
Darstellung von Ethyl-4-(4-methylbenzyl)benzoat (107)



Nach **AAV 10 B** wurden Ethyl-4-iodbenzoat (207 mg, 0.75 mmol), *i*PrMgCl (0.89 mL, 0.80 mmol, 0.90 M in THF), CuCl (5.0 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %), $P(OEt)_3$ (17 mg, 0.10 mmol, 20 Mol %), 4-Methylbenzyldiethylphosphat (129 mg, 0.50 mmol) und TBAI (19 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %) umgesetzt. Der Iod-Magnesium Austausch war nach 20 min bei –20 °C vollständig. Die Reaktionszeit der Kreuzkupplung betrug 1 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 19:1) ergab **107** als farbloses Öl (112 mg, 88%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.01-6.94 (m, 4H), 4.25 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 166.5, 146.6, 140.1, 137.1, 135.8, 129.7, 129.2, 128.8, 128.3, 60.7, 41.4, 20.9, 14.3.
IR (KBr): 2981 (w), 1713 (vs), 1609 (m), 1514 (w), 1366 (w), 1271 (vs), 1176 (m), 1103 (s), 1020 (m), 869 (w), 738 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 254 (90, M^+), 239 (26), 209 (76), 181 (100), 165 (50), 105 (9), 77 (5).
HRMS für **$C_{17}H_{18}O_2$** (254.1307): gef.: 254.1306.

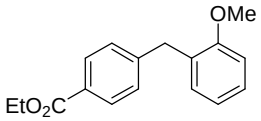
Darstellung von Ethyl-4-(4-brombenzyl)benzoat (109)



Nach **AAV 10 B** wurden Ethyl-4-iodbenzoat (207 mg, 0.75 mmol), *i*PrMgCl (0.89 mL, 0.80 mmol, 0.90 M in THF), CuCl (5.0 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %), $P(OEt)_3$ (17 mg, 0.10 mmol, 20 Mol %), 4-Brombenzyldiethylphosphat (162 mg, 0.50 mmol) und TBAI (19 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %) umgesetzt. Der Iod-Magnesium Austausch war nach 20 min bei –20 °C vollständig. Die Reaktionszeit der Kreuzkupplung betrug 1 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 9:1) ergab **109** als farbloses Öl (115 mg, 72%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 166.4, 145.6, 139.1, 131.6, 130.6, 129.8, 128.8, 128.7, 120.2, 60.8, 41.2, 14.3.
IR (KBr): 2981 (w), 1712 (vs), 1610 (m), 1487 (m), 1403 (w), 1271 (vs), 1176 (m), 1102 (s), 1020 (m), 1001 (s), 927 (w), 754 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 318 (74, M^+), 290 (17), 275 (90), 245 (50), 211 (20), 165 (100), 97 (11), 82 (10).
HRMS für **$C_{16}H_{15}BrO_2$** (318.0255): gef.: 318.0242.

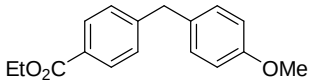
Darstellung von Ethyl 4-(2-methoxybenzyl)benzoat (112)



Nach **AAV 10 B** wurden Ethyl-4-iodbenzoat (207 mg, 0.75 mmol), *i*PrMgCl (0.89 mL, 0.80 mmol, 0.90 M in THF), CuCl (5.0 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %), $P(OEt)_3$ (17 mg, 0.10 mmol, 20 Mol %), 2-Methoxybenzyldiethylphosphat (137 mg, 0.50 mmol) und TBAI (19 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %) umgesetzt. Der Iod-Magnesium Austausch war nach 20 min bei –20 °C vollständig. Die Reaktionszeit der Kreuzkupplung betrug 1 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 9:1) ergab **112** als farbloses Öl (109 mg, 81%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.17-7.07 (m, 3H), 6.96 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.80-6.74 (m, 2H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 166.6, 157.3, 146.5, 130.3, 129.5, 128.8, 128.6, 128.1, 127.7, 120.5, 110.4, 60.6, 55.2, 36.0, 14.3.
IR (KBr): 2981 (w), 1672 (vs), 1610 (m), 1492 (m), 1415 (w), 1271 (vs), 1242 (vs), 1176 (m), 1103 (s), 1020 (s), 928 (w), 747 (s), 701 (w).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 270 (100, M^+), 225 (45), 197 (77), 165 (25), 152 (11), 91 (39).
HRMS für **$C_{17}H_{18}O_3$** (270.1256): gef.: 270.1257.

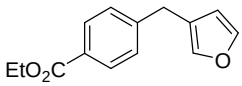
Darstellung von Ethyl-4-(4-methoxybenzyl)benzoat (113)



Nach **AAV 10 B** wurden Ethyl-4-iodbenzoat (207 mg, 0.75 mmol), *i*PrMgCl (0.89 mL, 0.80 mmol, 0.90 M in THF), CuCl (5.0 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %), $P(OEt)_3$ (17 mg, 0.10 mmol, 20 Mol %), 4-Methoxybenzyldiethylphosphat (137 mg, 0.50 mmol) und TBAI (19 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %) umgesetzt. Der Iod-Magnesium Austausch war nach 20 min bei –20 °C vollständig. Die Reaktionszeit der Kreuzkupplung betrug 1 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 9:1) ergab **113** als farbloses Öl (109 mg, 81%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.87 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 7.14 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 6.99 (d, *J*= 8.8 Hz, 2H), 6.74 (d, *J*= 8.8 Hz, 2H), 4.26 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 1.27 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 167.0, 158.6, 147.3, 132.7, 130.3, 130.2, 129.2, 128.8, 114.4, 61.2, 55.6, 41.4, 14.7.
IR (KBr): 2981 (w), 2835 (w), 1711 (vs), 1610 (m), 1510 (s), 1463 (w), 1366 (w), 1270 (vs), 1243 (vs), 1174 (s), 1103 (s), 1020 (m), 829 (w), 740 (w).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 270 (100, M^+), 225 (36), 197 (64), 165 (15), 152 (10), 121 (20), 91 (5).
HRMS für **$C_{17}H_{18}O_3$** (270.1256): gef.: 270.1250.

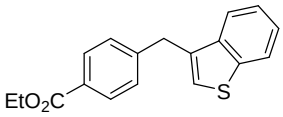
Darstellung von Ethyl-4-(furan-3-ylmethyl)benzoat (116)



Nach **AAV 10 B** wurden Ethyl-4-iodbenzoat (207 mg, 0.75 mmol), *i*PrMgCl (0.89 mL, 0.80 mmol, 0.90 M in THF), CuCl (5.0 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %), $P(OEt)_3$ (17 mg, 0.10 mmol, 20 Mol %), 3-Furylmethyldiethylphosphat (117 mg, 0.50 mmol) und TBAI (19 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %) umgesetzt. Der Iod-Magnesium Austausch war nach 20 min bei –20 °C vollständig. Die Reaktionszeit der Kreuzkupplung betrug 1 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 19:1) ergab **116** als farbloses Öl (94 mg, 82%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 8.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (s br, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.24 (s br, 1H), 6.24 (s br, 1H), 4.39 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 166.5, 145.6, 143.2, 139.7, 129.8, 128.6, 128.5, 123.4, 111.1, 60.8, 31.2, 14.3.
IR (KBr): 2982 (w), 1710 (vs), 1611 (m), 1416 (w), 1367 (w), 1272 (vs), 1177 (m), 1101 (s), 1020 (s), 873 (m), 772 (w), 719 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 230 (85, M^+), 185 (100), 157 (61), 128 (33), 81 (4).
HRMS für **$C_{14}H_{14}O_3$** (230.0943): gef.: 230.0939.

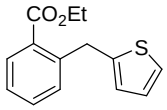
Darstellung von Ethyl-4-(benzothiophen-3-ylmethyl)benzoat (117)



Nach **AAV 10 B** wurden Ethyl-4-iodbenzoat (207 mg, 0.75 mmol), *i*PrMgCl (0.89 mL, 0.80 mmol, 0.90 M in THF), CuCl (5.0 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %), $P(OEt)_3$ (17 mg, 0.10 mmol, 20 Mol %), 3-Benzothienylmethyldiethylphosphat (150 mg, 0.50 mmol) und TBAI (19 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %) umgesetzt. Der Iod-Magnesium Austausch war nach 20 min bei –20 °C vollständig. Die Reaktionszeit der Kreuzkupplung betrug 1 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 19:1) ergab **117** als farbloses Öl (80 mg, 54%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.90 (d, *J*= 7.3 Hz, 2H), 7.77 (d, *J*= 9.1 Hz, 2H), 7.55 (d, *J*=9.1 Hz, 2H), 7.25-7.22 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.28 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 1.29 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 166.5, 143.6, 139.6, 137.6, 133.5, 128.8, 127.7, 123.3, 123.0, 122.4, 121.9, 120.8, 59.8, 34.0, 13.3.
IR (KBr): 2979 (w), 1710 (vs), 1609 (m), 1460 (w), 1414 (w), 1365 (w), 1271 (vs), 1175 (m), 1098 (s), 1019 (m), 928 (w), 750 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 296 (100, M^+), 251 (21), 223 (35), 147 (24).
HRMS für **$C_{18}H_{16}O_2S$** (296.0871): gef.: 296.0884.

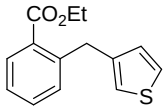
Darstellung von Ethyl-2-(thiophen-2-ylmethyl)benzoat (121)



Nach **AAV 10 B** wurden Ethyl-2-iodbenzoat (207 mg, 0.75 mmol), *i*PrMgCl (0.89 mL, 0.80 mmol, 0.90 M in THF), CuCl (5.0 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %), $P(OEt)_3$ (17 mg, 0.10 mmol, 20 Mol %), 2-Thienylmethyldiethylphosphat (125 mg, 0.50 mmol) und TBAI (19 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %) umgesetzt. Der Iod-Magnesium Austausch war nach 40 min bei –20 °C vollständig. Die Reaktionszeit der Kreuzkupplung betrug 1 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 19:1) ergab **121** als farbloses Öl (92 mg, 75%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.95 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.32 (d, *J*= 7.6 Hz, 2H), 7.14 (d, *J*= 5.1 Hz, 1H), 6.91 (s br, 1H), 6.79 (s br, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.36 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H), 1.37 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 167.4, 143.8, 141.6, 132.0, 131.0, 130.7, 129.7, 126.6, 125.1, 123.7, 60.9, 34.0, 29.6, 14.2.
IR (KBr): 3070 (w), 2980 (w), 1712 (vs), 1601 (w), 1577 (w), 1440 (w), 1366 (w), 1292 (m), 1259 (s), 1171 (w), 1109 (m), 1073 (s), 1047 (w), 850 (w), 740 (w), 692 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 246 (5, M^+), 200 (100), 171 (23), 133 (28), 128 (4), 77 (2).
HRMS für **$C_{14}H_{14}O_2S$** (246.0715): gef.: 246.0711.

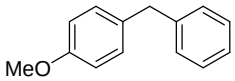
Darstellung von Ethyl-2-(thiophen-3-ylmethyl)benzoat (122)



Nach **AAV 10 B** wurden Ethyl-2-iodbenzoat (207 mg, 0.75 mmol), *i*PrMgCl (0.89 mL, 0.80 mmol, 0.90 M in THF), CuCl (5.0 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %), $P(OEt)_3$ (17 mg, 0.10 mmol, 20 Mol %), 3-Thienylmethyldiethylphosphat (125 mg, 0.50 mmol) und TBAI (19 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %) umgesetzt. Der Iod-Magnesium Austausch war nach 40 min bei –20 °C vollständig. Die Reaktionszeit der Kreuzkupplung betrug 1 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 19:1) ergab **122** als farbloses Öl (101 mg, 82%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.93 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.28 (m, 3H), 6.95 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.89 (s br, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.33 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.34 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 167.5, 141.7, 141.2, 131.8, 131.0, 130.5, 130.0, 128.4, 126.2, 125.1, 121.1, 60.8, 34.5, 14.1.
IR (KBr): 2980 (w), 1712 (vs), 1601 (w), 1576 (w), 1487 (w), 1445 (w), 1365 (w), 1255 (s), 1126 (m), 1073 (s), 1047 (w), 940 (w), 756 (m), 714 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 246 (23, M^+), 200 (100), 171 (46), 133 (52), 105 (4), 77 (3).
HRMS für **$C_{14}H_{14}O_2S$** (246.0715): gef.: 246.0721.

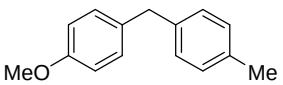
Darstellung von 1-Benzyl-4-methoxybenzol (124)



Nach **AAV 10 A** wurden 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (0.87 mL, 0.75 mmol, 0.86 M in THF), CuCl (5.0 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %), $P(OEt)_3$ (17 mg, 0.10 mmol, 20 Mol %), Benzyldiethylphosphat (122 mg, 0.50 mmol) und TBAI (19 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %) umgesetzt. Die Reaktionszeit der Kreuzkupplung betrug 1 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan) ergab **124** als farbloses Öl (72 mg, 73%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.21-6.99 (m, 7H), 6.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.67 (s, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 158.0, 141.6, 133.2, 129.8, 128.8, 128.4, 125.9, 113.9, 55.2, 41.0.
IR (KBr): 3062 (w), 3027 (w), 1610 (m), 1510 (vs), 1494 (m), 1440 (m), 1300 (w), 1243 (vs), 1175 (m), 1034 (m), 836 (w), 768 (w), 723 (m), 696 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 198 (100, M^+), 167 (30), 121 (22), 91 (8), 51 (4).
HRMS für **$C_{14}H_{14}O$** (198.1045): gef.: 198.1033.

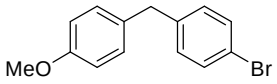
Darstellung von 1-Methoxy-4-(4-methylbenzyl)benzol (125)



Nach **AAV 10 A** wurden 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (0.87 mL, 0.75 mmol, 0.86 M in THF), CuCl (5.0 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %), $P(OEt)_3$ (17 mg, 0.10 mmol, 20 Mol %), 4-Methylbenzyldiethylphosphat (129 mg, 0.50 mmol) und TBAI (19 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %) umgesetzt. Die Reaktionszeit der Kreuzkupplung betrug 1 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan) ergab **125** als farbloses Öl (85 mg, 80%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.02-6.96 (m, 6H), 6.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 157.9, 138.5, 135.4, 133.5, 129.8, 129.1, 128.7, 113.8, 55.2, 40.6, 21.0.
IR (KBr): 3002 (w), 2909 (w), 1610 (w), 1508 (vs), 1462 (m), 1301 (w), 1242 (vs), 1175 (m), 1106 (w), 1036 (m), 848 (w), 804 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 212 (100, M^+), 197 (76), 181 (20), 165 (15), 121 (14), 105 (8), 77 (6).
HRMS für **$C_{15}H_{16}O$** (212.1201): gef.: 212.1215.

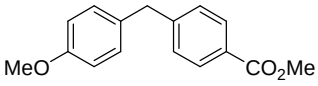
Darstellung von 1-Brom-4-(4-methoxybenzyl)benzol (126)



Nach **AAV 10 A** wurden 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (0.87 mL, 0.75 mmol, 0.86 M in THF), CuCl (5.0 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %), $P(OEt)_3$ (17 mg, 0.10 mmol, 20 Mol %), 4-Brombenzyldiethylphosphat (162 mg, 0.50 mmol) und TBAI (19 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %) umgesetzt. Die Reaktionszeit der Kreuzkupplung betrug 1 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan) ergab **126** als farbloses Öl (97 mg, 70%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.99-6.93 (m, 4H), 6.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.68 (s, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 158.6, 141.0, 133.0, 131.9, 131.0, 130.2, 120.2, 114.4, 55.7, 40.8.
IR (KBr): 2998 (w), 2931 (w), 2833 (w), 1610 (m), 1509 (vs), 1485 (s), 1462 (m), 1403 (m), 1243 (vs), 1174 (s), 1070 (m), 1034 (s), 1010 (s), 792 (s), 755 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 276 (73, M^+), 197 (100), 165 (32), 153 (34), 121 (32), 91 (17).
HRMS für **$C_{14}H_{13}BrO$** (276.0156): gef.: 276.0127.

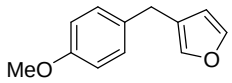
Darstellung von Methyl 4-(4-methoxybenzyl)benzoat (128)



Nach **AAV 10 A** wurden 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (0.87 mL, 0.75 mmol, 0.86 M in THF), CuCl (5.0 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %), $P(OEt)_3$ (17 mg, 0.10 mmol, 20 Mol %), Methyl-4-((diethoxyphosphoryloxy)methyl)benzoat (151 mg, 0.50 mmol) und TBAI (19 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %) umgesetzt. Die Reaktionszeit der Kreuzkupplung betrug 1 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 19:1) ergab **128** als farbloses Öl (73 mg, 57%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 167.3, 158.4, 147.3, 132.5, 130.2, 130.1, 129.1, 128.3, 114.3, 55.5, 52.2, 41.3.
IR (KBr): 2999 (w), 1716 (s), 1610 (m), 1519 (s), 1434 (m), 1275 (vs), 1243 (vs), 1175 (s), 1106 (s), 1032 (m), 965 (w), 827 (m), 740 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 256 (100, M^+), 241 (7), 225 (24), 197 (53), 181 (7), 165 (11), 153 (8), 121 (11).
HRMS für **$C_{16}H_{16}O_3$** (256.1099): gef.: (256.1085).

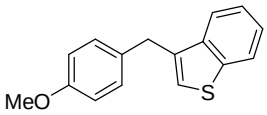
Darstellung von 3-(4-Methoxybenzyl)furan (129)



Nach **AAV 10 A** wurden 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (0.87 mL, 0.75 mmol, 0.86 M in THF), CuCl (5.0 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %), $P(OEt)_3$ (17 mg, 0.10 mmol, 20 Mol %), 3-Furylmethyldiethylphosphat (117 mg, 0.50 mmol) und TBAI (19 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %) umgesetzt. Die Reaktionszeit der Kreuzkupplung betrug 1 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan) ergab **129** als farbloses Öl (55 mg, 63%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.38 (s br, 1H), 7.22 (s br, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.26 (s br, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 2H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 158.3, 143.2, 139.7, 132.7, 129.7, 125.0, 114.1, 111.4, 55.5, 30.5.
IR (KBr): 2907 (w), 1767 (w), 1610 (m), 1584 (w), 1510 (vs), 1463 (m), 1439 (m), 1300 (m), 1243 (vs), 1174 (s), 1020 (s), 872 (m), 784 (s), 729 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 188 (100, M^+), 173 (10), 159 (20), 128 (9), 115 (14), 91 (4).
HRMS für **$C_{12}H_{12}O_2$** (188.0837): gef.: 188.0844.

Darstellung von 3-(4-Methoxybenzyl)benzothiophen (130)

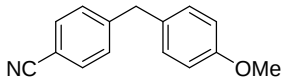


Nach **AAV 10 A** wurden 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (0.87 mL, 0.75 mmol, 0.86 M in THF), CuCl (5.0 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %), $P(OEt)_3$ (17 mg, 0.10 mmol, 20 Mol %), 3-Benzothienylmethyldiethylphosphat (150 mg, 0.50 mmol) und TBAI (19 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %) umgesetzt. Die Reaktionszeit der Kreuzkupplung betrug 1 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 19:1) ergab **130** als farbloses Öl (85 mg, 63%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.91 (s br, 1H), 7.76 (s br, 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 2H), 7.03 (s br, 1H), 6.92-6.90 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 158.5, 141.0, 139.1, 136.4, 131.7, 131.1, 124.5, 124.2, 123.3, 123.2, 122.3, 114.3, 55.5, 34.3.
IR (KBr): 2992 (w), 1609 (m), 1463 (w), 1417 (w), 1365 (w), 1253 (vs), 1179 (m), 1101 (s), 1018 (m), 928 (w), 750 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 254 (100, M^+), 223 (22), 178 (4), 147 (15).

HRMS für **$C_{16}H_{14}OS$** (254.0765): gef.: 254.0772.

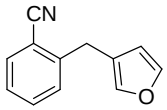
Darstellung von 4-(4-Methoxybenzyl)benzonitril (132)



Nach **AAV 10 B** wurden 4-Brombenzonitril (137 mg, 0.75 mmol), *i*PrMgCl·LiCl (0.73 mL, 0.80 mmol, 1.1 M in THF), CuCl (5.0 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %), $P(OEt)_3$ (17 mg, 0.10 mmol, 20 Mol %), 4-Methoxybenzyldiethylphosphat (137 mg, 0.50 mmol) und TBAI (19 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %) umgesetzt. Der Brom-Magnesium Austausch war nach 3 h bei 0 °C vollständig. Die Reaktionszeit der Kreuzkupplung betrug 1 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 9:1) ergab **132** als farbloses Öl (80 mg, 72%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.69 (s, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 158.3, 147.2, 132.2, 131.3, 129.9, 129.4, 118.9, 114.1, 109.8, 55.2, 41.0.
IR (KBr): 2933 (w), 2226 (m), 1609 (m), 1510 (vs), 1462 (m), 1440 (m), 1301 (m), 1244 (vs), 1176 (s), 1110 (m), 1032 (s), 917 (w), 861 (m), 809 (s), 761 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 223 (100, M^+), 208 (23), 192 (13), 180 (12), 121 (27), 77(6).
HRMS für **$C_{15}H_{13}NO$** (223.0997): gef.: 223.0981.

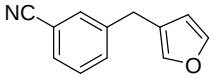
Darstellung von 2-(Furan-3-ylmethyl)benzonitril (135)



Nach **AAV 10 B** wurden 2-Brombenzonitril (137 mg, 0.75 mmol), *i*PrMgCl·LiCl (0.73 mL, 0.80 mmol, 1.1 M in THF), CuCl (5.0 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %), $P(OEt)_3$ (17 mg, 0.10 mmol, 20 Mol %), 3-Furylmethyldiethylphosphat (117 mg, 0.50 mmol) und TBAI (19 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %) umgesetzt. Der Brom-Magnesium Austausch war nach 3 h bei 0 °C vollständig. Die Reaktionszeit der Kreuzkupplung betrug 1 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 49:1) ergab **135** als farbloses Öl (81 mg, 88%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.51-7.35 (m, 5H), 7.22 (s br, 1H), 6.19 (s br, 1H), 3.79 (s, 2H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 143.5, 141.8, 139.8, 133.1, 132.0, 130.0 129.2, 122.7, 112.5, 110.9, 104.7, 30.7.
IR (KBr): 2917 (w), 2229 (s), 1770 (w), 1582 (w), 1430 (w), 1154 (w), 1066 (m), 1022 (s), 976 (m), 873 (s), 782 (s), 734 (s), 710 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 183 (100, M^+), 154 (63), 127 (26), 115 (9), 81 (11), 51 (6).
HRMS für **$C_{12}H_9NO$** (183.0684): gef.: 183.0689.

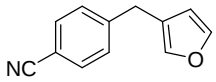
Darstellung von 3-(Furan-3-ylmethyl)benzonitril (136)



Nach **AAV 10 B** wurden 3-Brombenzonitril (137 mg, 0.75 mmol), *i*PrMgCl·LiCl (0.73 mL, 0.80 mmol, 1.1 M in THF), CuCl (5.0 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %), $P(OEt)_3$ (17 mg, 0.10 mmol, 20 Mol %), 3-Furylmethyldiethylphosphat (117 mg, 0.50 mmol) und TBAI (19 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %) umgesetzt. Der Brom-Magnesium Austausch war nach 3 h bei 0 °C vollständig. Die Reaktionszeit der Kreuzkupplung betrug 1 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 49:1) ergab **136** als farbloses Öl (58 mg, 60%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.54-7.39 (m, 5H), 7.26 (s br, 1H), 6.24 (s br, 1H), 3.83 (s, 2H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 143.7, 142.1, 140.4, 133.0, 132.3, 130.2, 129.4, 123.0, 112.7, 111.1, 105.0, 30.9.
IR (KBr): 2920 (w), 2228 (s), 1770 (w), 1582 (w), 1482 (m), 1170 (w), 1066 (m), 1021 (vs), 915 (m), 872 (s), 782 (s).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 183 (100, M^+), 154 (57), 127 (27), 115 (10), 51 (5).
HRMS für **$C_{12}H_9NO$** (183.0684): gef.: 183.0689.

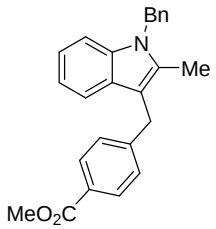
Darstellung von 4-(Furan-3-ylmethyl)benzonitril (137)



Nach **AAV 10 B** wurden 4-Brombenzonitril (137 mg, 0.75 mmol), *i*PrMgCl·LiCl (0.73 mL, 0.80 mmol, 1.1 M in THF), CuCl (5.0 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %), $P(OEt)_3$ (17 mg, 0.10 mmol, 20 Mol %), 3-Furylmethyldiethylphosphat (117 mg, 0.50 mmol) und TBAI (19 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %) umgesetzt. Der Brom-Magnesium Austausch war nach 3 h bei 0 °C vollständig. Die Reaktionszeit der Kreuzkupplung betrug 1 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 49:1) ergab **137** als farbloses Öl (60 mg, 63%).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.40 (s br, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.26 (s br, 1H), 6.22 (s br, 1H), 3.85 (s, 2H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 145.9, 143.4, 139.8, 132.2, 129.3, 122.6, 118.9, 110.9, 110.1, 31.2.
IR (KBr): 2920 (w), 2228 (s), 1767 (w), 1712 (w), 1607 (m), 1501 (m), 1416 (m), 1383 (w), 1278 (w), 1175 (m), 1066 (s), 1020 (vs), 975 (s), 915 (m), 873 (s), 786 (vs), 749 (s), 679 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 183 (100, M^+), 154 (57), 127 (27), 115 (10), 51 (5).
HRMS für **$C_{12}H_9NO$** (183.0684): gef.: 183.0696.

11.11 Darstellung funktionalisierter heterozyklischer Diarylmethane

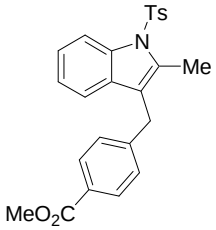
Darstellung von Methyl 4-((1-benzyl-2-methyl-1*H*-indol-3-yl)methyl)benzoat (139)



Nach **AAV 10 B** wurden 1-Benzyl-3-iod-2-methyl-1*H*-indol (260 mg, 0.75 mmol), *i*PrMgCl (0.89 mL, 0.80 mmol, 0.90 M in THF), CuCl (5.0 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %), $P(OEt)_3$ (17 mg, 0.10 mmol, 20 Mol %), Methyl-4-((diethoxyphosphoryloxy)methyl)benzoat (151 mg, 0.50 mmol) und TBAI (19 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %) umgesetzt. Der Iod-Magnesium Austausch war nach 3 h bei -20 °C vollständig. Die Reaktionszeit der Kreuzkupplung betrug 1 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 9:1) ergab **139** als farblosen Feststoff (143 mg, 77%).

Smp.: 115-116 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.98 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 6H), 7.20-7.07 (m, 2H), 7.04-7.01 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 167.1, 147.3, 137.9, 136.6, 133.6, 129.6, 128.7, 128.2, 128.0, 127.7, 127.2, 125.9, 121.0, 119.3, 118.2, 109.6, 109.0, 51.9, 46.6, 30.5, 10.4.
IR (KBr): 3030 (w), 2919 (w), 1721 (s), 1608 (m), 1468 (m), 1430 (m), 1279 (vs), 1194 (m), 1172 (s), 1101 (s), 1020 (m), 923 (w), 818 (w), 755 (m), 737 (vs), 715 (s), 696 (s).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 369 (100, M^+), 354 (14), 338 (4), 278 (10), 234 (22), 218 (7), 91 (77), 65 (4).
HRMS für **$C_{25}H_{23}NO_2$** (369.1729): gef.: 369.1737.

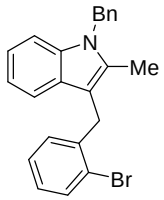
Darstellung von Methyl 4-((2-methyl-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)methyl)benzoat (141)



Nach **AAV 10 B** wurden 3-Iod-2-methyl-1-tosyl-1*H*-indol (308 mg, 0.75 mmol), *i*PrMgCl (0.89 mL, 0.80 mmol, 0.90 M in THF), CuCl (5.0 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %), $P(OEt)_3$ (17 mg, 0.10 mmol, 20 Mol %), Methyl-4-((diethoxyphosphoryloxy)methyl)benzoat (151 mg, 0.50 mmol) und TBAI (19 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %) umgesetzt. Der Iod-Magnesium Austausch war nach 3 h bei -20 °C vollständig. Die Reaktionszeit der Kreuzkupplung betrug 1 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 9:1) ergab **141** als farblosen Feststoff (151 mg, 70%).

Smp.: 121-122 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 8.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.32-7.09 (m, 7H), 4.03 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 166.8, 144.9, 144.7, 136.6, 136.1, 133.9, 130.3, 129.8, 129.7, 128.1, 127.9, 126.2, 124.1, 123.5, 118.5, 118.3, 114.8, 51.9, 29.9, 21.5, 12.9.
IR (KBr): 1716 (s), 1610 (m), 1453 (m), 1361 (s), 1277 (vs), 1236 (m), 1171 (vs), 1106 (s), 1089 (s), 988 (m), 938 (m), 877 (w), 811 (m), 744 (vs), 704 (m), 686 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 433 (41, M^+), 278 (100), 218 (10), 178 (6), 91 (8).
HRMS für **$C_{25}H_{23}NO_4S$** (433.1348): gef.: 433.1327.

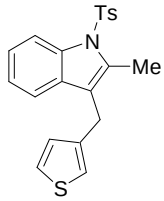
Darstellung von 1-Benzyl-3-(2-brombenzyl)-2-methyl-1*H*-indol (143)



Nach **AAV 10 B** wurden 1-Benzyl-3-iod-2-methyl-1*H*-indol (260 mg, 0.75 mmol), *i*PrMgCl (0.89 mL, 0.80 mmol, 0.90 M in THF), CuCl (5.0 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %), $P(OEt)_3$ (17 mg, 0.10 mmol, 20 Mol %), 2-Brombenzylmethyldiethylphosphat (162 mg, 0.50 mmol) und TBAI (19 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %) umgesetzt. Der Iod-Magnesium Austausch war nach 3 h bei -20 °C vollständig. Die Reaktionszeit der Kreuzkupplung betrug 1 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 19:1) ergab **143** als farblosen Feststoff (163 mg, 85%).

Smp.: 122-123 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.68 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.39-7.05 (m, 11H), 5.43 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 2.37 (s, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 140.4, 137.9, 136.6, 134.1, 132.4, 129.9, 128.7, 128.2, 127.4, 127.3, 127.2, 125.9, 124.5, 121.0, 119.2, 118.4, 109.0, 108.9, 46.6, 30.7, 10.4.
IR (KBr): 3028 (w), 1564 (w), 1494 (m), 1468 (m), 1452 (m), 1416 (m), 1368 (m), 1263 (w), 1178 (w), 1019 (m), 928 (w), 834 (w), 748 (s), 732 (vs), 722 (s), 691 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 389 (100, M^+), 376 (13), 298 (11), 234 (31), 218 (22), 178 (10), 91 (99), 65 (6).
HRMS für **$C_{23}H_{20}BrN$** (389.0779): gef.: 389.0762.

Darstellung von 2-Methyl-3-(thiophen-3-ylmethyl)-1-tosyl-1*H*-indol (144)

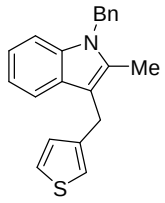


Nach **AAV 10 B** wurden 3-Iod-2-methyl-1-tosyl-1*H*-indol (308 mg, 0.75 mmol), *i*PrMgCl (0.89 mL, 0.80 mmol, 0.90 M in THF), CuCl (5.0 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %), $P(OEt)_3$ (17 mg, 0.10 mmol, 20 Mol %), 3-Thienylmethylphosphat (125 mg, 0.50 mmol) und TBAI (19 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %) umgesetzt. Der Iod-Magnesium Austausch war nach 3 h bei -20 °C vollständig. Die Reaktionszeit der Kreuzkupplung betrug 1 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 19:1) ergab **144** als farblosen Feststoff (156 mg, 82%).

Smp:. 113-114 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 8.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30-7.20 (m, 6H), 6.83 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.67 (s br, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.37 (s, 3H),
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 144.6, 139.9, 136.6, 136.2, 133.4, 130.5, 129.8, 127.8, 126.2, 125.6, 124.0, 123.4, 120.6, 119.1, 118.6, 114.8, 24.9, 21.5, 12.9.

IR (KBr): 3093 (w), 2918 (w), 1594 (w), 1452 (m), 1353 (s), 1294 (w), 1221 (m), 1168 (vs), 1150 (s), 1086 (s), 1016 (m), 974 (s), 940 (m), 867 (w), 811 (m), 767 (s), 746 (vs), 659 (s).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 381 (38, M^+), 226 (100), 184 (10), 91 (6), 65 (2).
HRMS für **$C_{21}H_{19}NO_2S_2$** (381.0857): gef.: 381.0834.

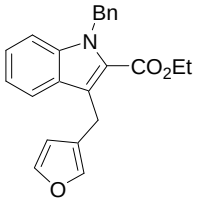
Darstellung von 1-Benzyl-2-methyl-3-(thiophen-3-ylmethyl)-1*H*-indol (145)



Nach **AAV 10 B** wurden 1-Benzyl-3-iod-2-methyl-1*H*-indol (260 mg, 0.75 mmol), *i*PrMgCl (0.89 mL, 0.80 mmol, 0.90 M in THF), CuCl (5.0 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %), $P(OEt)_3$ (17 mg, 0.10 mmol, 20 Mol %), 3-Thienylmethylphosphat (125 mg, 0.50 mmol) und TBAI (19 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %) umgesetzt. Der Iod-Magnesium Austausch war nach 3 h bei -20 °C vollständig. Die Reaktionszeit der Kreuzkupplung betrug 1 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan) ergab **145** als farblosen Feststoff (137 mg, 86%).

Smp:. 68-69 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz, 25 °C): δ = 7.51-7.47 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 5H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.99-6.97 (m, 3H), 6.88 (s br, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 2.31 (s, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 150 MHz, 25 °C): δ = 142.4, 138.1, 136.6, 133.1, 128.8, 128.2, 127.2, 126.0, 125.3, 120.9, 120.3, 119.2, 118.3, 110.4, 109.0, 104.8, 46.6, 25.3, 10.3.
IR (KBr): 3854 (w), 3745 (w), 3108 (m), 3026 (m), 2908 (m), 1653 (w), 1560 (w), 1494 (m), 1468 (vs), 1454 (s), 1418 (m), 1350 (m), 1336 (s), 1259 (w), 1178 (w), 1020 (w), 759 (m), 741 (s), 713 (m), 700 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 317 (100, M^+), 302 (33), 234 (10), 226 (16), 184 (8), 91 (82), 65 (6).
HRMS für **$C_{21}H_{19}NS$** (317.1238): gef.: 317.1214.

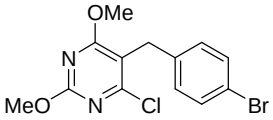
Darstellung von Ethyl-1-benzyl-3-(furan-3-ylmethyl)-1*H*-indol-2-carboxylat (147)



Nach **AAV 10 B** wurden Ethyl-1-benzyl-3-iod-1*H*-indol-2-carboxylat (304 mg, 0.75 mmol), *i*PrMgCl (0.89 mL, 0.80 mmol, 0.90 M in THF), CuCl (5.0 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %), $P(OEt)_3$ (17 mg, 0.10 mmol, 20 Mol %), 3-Furylmethylphosphat (117 mg, 0.50 mmol) und TBAI (19 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %) umgesetzt. Der Iod-Magnesium Austausch war nach 3 h bei -20 °C vollständig. Die Reaktionszeit der Kreuzkupplung betrug 1 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 49:1) ergab **147** als farblosen Feststoff (165 mg, 92%).

Smp:. 63-64 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz, 25 °C): δ = 7.71 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.33-7.13 (m, 8H), 7.01 (d, *J*= 7.4 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.33-4.29 (m, 4H), 1.28 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 150 MHz, 25 °C): δ = 162.4, 142.6, 139.2, 138.8, 138.6, 128.5, 127.0, 126.7, 126.1, 125.6, 124.5, 123.3, 120.9, 120.4, 111.2, 110.7, 60.6, 48.3, 21.1, 14.2.
IR (KBr): 3063 (w), 2983 (w), 1685(vs), 1522 (m), 1498 (m), 1452 (m), 1372 (m), 1263 (s), 1248 (s), 1192 (m), 1137 (s), 1124 (s), 1025 (m), 1012 (m), 872 (m), 735 (s), 697 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 359 (77, M^+), 330 (9), 286 (12), 268 (92), 222 (36), 194 (6), 166 (10), 91 (100), 65 (7).
HRMS für **$C_{23}H_{21}NO_3$** (359.1521): gef.: 359.1500.

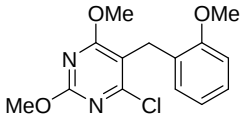
Darstellung von 5-(4-Brombenzyl)-4-chlor-2,6-dimethoxypyrimidin (149)



Nach **AAV 10 B** wurden 5-Brom-4-chlor-2,6-dimethoxypyrimidin (190 mg, 0.75 mmol), *i*PrMgCl·LiCl (0.62 mL, 0.80 mmol, 1.3 M in THF), CuCl (5.0 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %), $P(OEt)_3$ (17 mg, 0.10 mmol, 20 Mol %), 4-Brombenzyldiethylphosphat (162 mg, 0.50 mmol) und TBAI (19 mg, 0.05 mmol, 10 Mol %) umgesetzt. Der Brom-Magnesium Austausch war nach 30 min bei RT vollständig. Die Reaktionszeit der Kreuzkupplung betrug 1 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 4:1) ergab **149** als farblosen Feststoff (138 mg, 80%).

Smp:. 122-123 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz, 25 °C): δ = 7.40 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.94 (s, 2H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 150 MHz, 25 °C): δ = 170.5, 163.1, 160.5, 137.9, 131.7, 130.3, 120.4, 111.8, 55.5, 55.2, 31.0.
IR (KBr): 1592 (s), 1538 (vs), 1481 (s), 1460 (s), 1392 (vs), 1217 (s), 1082 (m), 1023 (s), 795 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 341 (77, M^+), 263 (100), 172 (20), 91 (23).
HRMS für **$C_{13}H_{12}BrClN_2O_2$** (341.9771): gef.: 341.9759.

Darstellung von 4-Chlor-2,6-dimethoxy-5-(2-methoxybenzyl)pyrimidin (150)

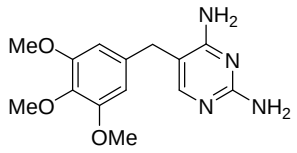


Nach **AAV 10 B** wurden 5-Brom-4-chlor-2,6-dimethoxypyrimidin (380 mg, 1.5 mmol), *i*PrMgCl·LiCl (1.2 mL, 1.6 mmol, 1.3 M in THF), CuCl (10 mg, 0.10 mmol, 10 Mol %), $P(OEt)_3$ (34 mg, 0.20 mmol, 20 Mol %), 2-Methoxybenzyldiethylphosphat (274 mg, 1.00 mmol) und TBAI (74 mg, 0.10 mmol, 10 Mol %) umgesetzt. Der Brom-Magnesium Austausch war nach 30 min bei RT vollständig. Die Reaktionszeit der Kreuzkupplung betrug 1 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 4:1) ergab **150** als farblosen Feststoff (260 mg, 88%).

Smp:. 126-127 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz, 25 °C): δ = 7.18 (m, 1H), 6.85 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 6.82-6.77 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 150 MHz, 25 °C): δ = 170.9, 161.1, 157.6, 128.3, 127.5, 126.2, 120.4, 111.3, 110.3, 105.0, 55.5, 55.4, 55.0, 25.8.
IR (KBr): 2999 (w), 2962 (w), 1588 (s), 1544 (vs), 1460 (s), 1378 (vs), 1238 (m), 1223 (s), 1106 (m), 1078 (m), 1025 (s), 939 (m), 756 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 294 (100, M^+), 259 (24), 243 (7), 187 (8), 173 (9), 120 (6), 91 (7).
HRMS für **$C_{14}H_{15}ClN_2O_3$** (294.0771): gef.: 294.0754.

11.12 Darstellung von Trimethoprim

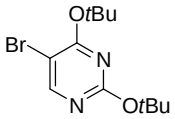
Darstellung von 5-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)pyrimidin-2,4-diamin 1 (Trimethoprim) (101)



2,4-Dichlor-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin **7** wurde in einer NH_3–Lösung (10 mL, 7.0 N in MeOH) in einem Autoklaven für 6 h auf 175 °C erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Umkristallisation aus MeOH ergab Produkt **101** als farblosen Feststoff (369 mg, 85%).

Smp:. 285 °C (Zers.).
^{1}H-NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz, 25 °C): δ = 7.96 (s br, 2H), 7.59 (s br, 2H), 7.49 (s, 1H), 6.62 (s, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.62 (s, 3H), 3.59 (s, 2H).
^{13}C-NMR (DMSO-*d6*, 100 MHz, 25 °C): δ = 163.9, 154.5, 152.8, 139.8, 136.1, 133.1, 108.8, (106).3, 59.9, 55.9, 32.1.
IR (KBr): 3162 (w), 2724 (w), 1670 (m), 1640 (s), 1590 (m), 1499 (m), 1418 (m), 1341 (m), 1321 (m), 1238 (vs), 1129 (vs), 993 (m), 884 (m), 765 (m), 630 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 290 (100, M^+), 259 (21), 243 (10), 200 (4), 123 (5), 81 (2).
HRMS für **$C_{14}H_{18}N_4O_3$** (290.1379): gef.: 290.1359.

Darstellung von 5-Brom-2,4-di-(*tert*-butoxy)pyrimidin (151)

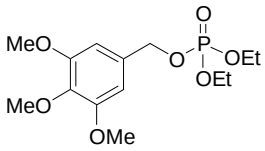


5-Brom-2,4-dichlorpyrimidin (10.0 mmol, 2.28 g) wurde in trockenem THF (50 mL) vorgelegt. Anschließend wurde eine Lösung von *t*BuONa (25.0 mmol, 2.40 g) in THF (100 mL) zugetropft und die Reaktionsmischung 5 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde mit H_2O (50 mL) beendet und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (Pentan/Et_2O = 19:1) ergab **151** als farblosen Feststoff (2.79 g, 92%).

Smp.: 61-62 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 8.25 (s, 1H), 1.65 (s, 9H), 1.60 (s, 9H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 165.6, 162.9, 158.9, 99.5, 83.2, 80.7, 28.3.
IR (KBr): 2974 (w), 2930 (w), 1567 (s), 1538 (s), 1438 (m), 1389 (vs), 1361 (vs), 1287 (m), 1228 (m), 1151 (vs), 1088 (vs), 1014 (s), 938 (m), 900 (s), 846 (s), 782 (s), 750 (m), 681 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%):302 (80, M^+), 246 (8), 191 (100), 147 (16), 57 (54).
HRMS für **$C_{12}H_{19}BrN_2O_2$** (302.0630): gef.: 302.0643.

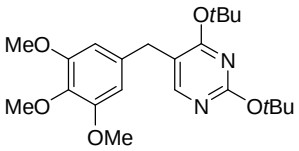
Darstellung von 3,4,5-Trimethoxybenzyldiethylphosphat (152)



Nach **AAV 9** wurden (3,4,5-Trimethoxyphenyl)methanol (15.0 mmol, 2.97 g), NEt_3 (16.0 mmol, 2.24 mL), DMAP (1.50 mmol, 183 mg) und Diethylchlorphosphat (16.0 mmol, 2.76 g) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 4 h bei RT. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 4:1) ergab **152** als farbloses Öl (4.17 g, 83%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 6.58-6.55 (m, 2H), 4.96-4.91 (m, 2H), 4.07-4.01 (m, 4H), 3.82-3.76 (m, 9H), 1.27-1.24 (m, 6H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 153.1, 137.8, 131.5 (d, *J*(C,P) = 6.6 Hz), 104.8, 69.1 (d, *J*(C,P) = 5.5 Hz), 63.6 (d, *J*(C,P) = 5.9 Hz), 60.6, 55.9, 15.9 (d, *J*(C,P) = 6.6 Hz).
^{31}P-NMR ($CDCl_3$, 200 MHz, 25 °C): δ = 0.230.
IR (KBr): 2983 (w), 1593 (m), 1508 (m), 1462 (m), 1334 (m), 1261 (s), 1249 (s), 1227 (vs), 1022 (vs), 969 (vs), 822 (w).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%):334 (100, M^+), 305 (17), 277 (8), 181 (69), 165 (40), 137 (5).
HRMS für **$C_{14}H_{23}O_7P$** (334.1181): gef.: 334.1164.

Darstellung von 2,4-Di-tert-butoxy-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin (153)

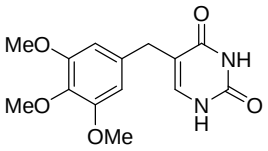


Nach **AAV 10 B** wurden 5-Brom-2,4-di-(*tert*-butoxy)pyrimidin (2.20 g, 7.25 mmol), *i*PrMgCl · LiCl (6.0 mL, 7.7 mmol, 1.3 M in THF), CuBr (69 mg, 0.48 mmol, 10 Mol %), $P(OEt)_3$ (160 mg, 0.97 mmol, 20 Mol %), 3,4,5-Trimethoxybenzyldiethylphosphat (1.62 g, 4.83 mmol) und TBAI (177 mg, 0.483 mmol, 10 Mol %) umgesetzt. Der Brom-Magnesium Austausch war nach 4 h bei 0 °C vollständig. Die Reaktionszeit der Kreuzkupplung betrug 1 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 1:1) ergab **153** als farblosen Feststoff (1.56 g, 81%).

Smp:. 78-79 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz, 25 °C): δ = 7.97 (s, 1H), 6.40 (s, 2H), 3.81 (s, 9H), 3.64 (s, 2H), 1.60 (s, 9H), 1.56 (s, 9H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 168.1, 163.0, 157.4, 153.1, 135.7, 115.2, 105.7, 81.3, 80.0, 60.9, 56.1, 33.7, 28.4.
IR (KBr): 2975 (w), 2932 (w), 1591 (s), 1554 (s), 1506 (m), 1456 (m), 1405 (vs), 1363 (s), 1332 (m), 1236 (m), 1150 (s), 1123 (vs), 1053 (s), 1011 (s), 936 (m), 805 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 404 (36, M^+), 348 (26), 292 (100), 261 (46), 41 (14).

HRMS für $\mathbf{C_{22}H_{32}N_2O_5}$ (404.2311): gef.: 404.2321.

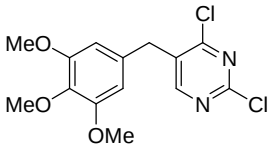
Darstellung von 5-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)pyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (154)



2,4-Di-*tert*-butoxy-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin wurde in MeOH (5.0 mL) gelöst. Anschließend wurde konz. HCl (2.0 mL) zugetropft, wobei sich sofort ein weißer Niederschlag bildete. Die Reaktionsmischung wurde 15 min bei RT gerührt. Anschließend wurde der Niederschlag abfiltriert, mit kaltem MeOH (10 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Produkt **154** wurde als farbloser Feststoff (87%, 1.04 g) erhalten.

Smp:. 216-218 °C.
^{1}H-NMR (DMSO-d^6, 400 MHz, 25 °C): δ = 11.63 (s br, 1H), 11.01 (s br, 1H), 7.17 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.58 (s, 3H), 3.39 (s, 2H).
^{13}C-NMR (DMSO-d^6, 100 MHz, 25 °C): δ = 164.3, 152.7, 151.3, 138.7, 135.8, 135.6, 111.8, 105.9, 59.9, 55.8, 31.9.
IR (KBr): 3130 (w), 1712 (m), 1667 (vs), 1585 (s), 1508 (m), 1422 (vs), 1241 (s), 1224 (s), 1129 (vs), 993 (m), 844 (m), 761 (m), 686 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 292 (100, M^+), 261 (32), 234 (8), 191 (6), 146 (4), 77 (3).
HRMS für $\mathbf{C_{14}H_{16}N_2O_5}$ (292.1059): gef.: 292.1048.

Darstellung von 2,4-Dichlor-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin (155)



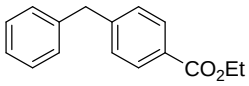
In einem 25 mL Zweihals-Kolben mit Magnetrührkern und aufgesetztem Rückflußkühler, wurde zu einer stark gerührten Mischung aus $POCl_3$ (1.02 g, 8.75 mmol) und *N*,*N*-dimethylbenzamin (640 mg, 5.25 mmol) portionsweise 5-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)pyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion über 30 min zugegeben. Dann wurde die Reaktionsmischung 1 h auf 110 °C erwärmt, anschließend auf Eis gegossen und mit Et_2O (3 x 100 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (Et_2O) ergab **155** als farblosen Feststoff (990 mg, 86%).

Smp:. 131-132 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz, 25 °C): δ = 8.27 (s, 1H), 6.37 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 6H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 150 MHz, 25 °C): δ = 162.0, 160.2, 158.4, 153.6, 137.3, 131.8, 131.5, 105.9, 60.8, 56.1, 35.8.
IR (KBr): 2961 (w), 2940 (w), 2840 (w), 1593 (w), 1508 (m), 1456 (m), 1421 (m), 1388 (m), 1338 (m), 1293 (w), 1251 (m), 1175 (m), 1125 (vs), 1080 (m), 1005 (s), 855 (s), 836 (s), 737 (m), 686 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 328 (100, M^+), 313 (66), 249 (6), 234 (15), 161 (9), 124 (6).
HRMS für $\mathbf{C_{14}H_{14}Cl_2N_2O_3}$ (328.0381): gef.: 328.0383.

11.13 Darstellung von Diarylmethanen mittels Nickel-Katalyse

Sämtliche in diesem Kapitel verwendeten Benzylzinkverbindungen wurden nach **AAV 11** dargestellt und anschließend in der Nickel-katalysierten Kreuzkupplung weiter umgesetzt.

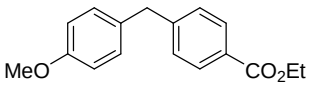
Darstellung von Ethyl-4-benzylbenzoat (105)



Nach **AAV 12** wurden Benzylzinkchlorid (3.1 mL, 1.2 mmol, 0.40 M in DME/THF = 1:1), Ethyl-4-brombenzoat (229 mg, 1.00 mmol) oder Ethyl-4-chlorbenzoat (185 mg, 1.00 mmol), PPh_3 (0.05 mL, 2.0 Mol %, 0.40 M in NEP) und $Ni(acac)_2$ (0.05 mL, 0.5 Mol %, 0.10 M in NEP) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 4 h (oder 5 h für Ethyl-4-chlorbenzoat) bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 49:1) ergab **105** als farbloses Öl (228 mg, 95%, oder 147 mg, 61% für Ethyl-4-chlorbenzoat).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.22-7.06 (m, 7H), 4.26 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 166.5, 146.3, 140.1, 129.7, 128.9, 128.5, 128.4, 126.3, 60.7, 41.9, 14.3.
IR (KBr): 2982 (w), 1711 (vs), 1610 (w), 1602 (w), 1495 (w), 1270 (vs), 1176 (m), 1098 (s), 1020 (m), 854 (w), 739 (m), 695 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 240 (60, M^+), 195 (100), 167 (86), 152 (21), 128 (3), 91 (7), 82 (5).
HRMS für **$C_{16}H_{16}O_2$** (240.1150): gef.: 240.1141.

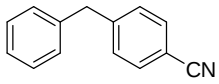
Darstellung von Ethyl-4-(4-methoxybenzyl)benzoat (113)



Nach **AAV 12** wurden 4-Methoxybenzylzinkchlorid (2.9 mL, 1.2 mmol, 0.42 M in DME/THF = 1:1), Ethyl-4-brombenzoat (229 mg, 1.00 mmol) oder Ethyl-4-chlorbenzoat (185 mg, 1.00 mmol), PPh_3 (0.05 mL, 2.0 Mol %, 0.4 M in NEP) und $Ni(acac)_2$ (0.05 mL, 0.5 Mol %, 0.1 M in NEP) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 2 h (oder 4 h für Ethyl-4-chlorbenzoat) bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Et_2O) ergab **113** als farbloses Öl (243 mg, 90%, oder 214 mg, 79% für Ethyl-4-chlorbenzoat).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 167.0, 158.6, 147.3, 132.7, 130.3, 130.2, 129.2, 128.8, 114.4, 61.2, 55.6, 41.4, 14.7.
IR (KBr): 2981 (w), 2835 (w), 1711 (vs), 1610 (m), 1510 (s), 1463 (w), 1366 (w), 1270 (vs), 1243 (vs), 1174 (s), 1103 (s), 1020 (m), 829 (w), 740 (w).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 270 (100, M^+), 225 (36), 197 (64), 165 (15), 152 (10), 121 (20), 91 (5).
HRMS für **$C_{17}H_{18}O_3$** (270.1256): gef.: 270.1250.

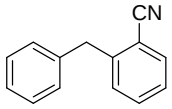
Darstellung von 4-Benzylbenzonitril (170)



Nach **AAV 12** wurden Benzylzinkchlorid (3.1 mL, 1.2 mmol, 0.40 M in DME/THF = 1:1), 4-Brombenzonitril (182 mg, 1.00 mmol), PPh_3 (0.05 mL, 2.0 Mol %, 0.4 M in NEP) und $Ni(acac)_2$ (0.05 mL, 0.5 Mol %, 0.1 M in NEP) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 4 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 19:1) ergab **170** als farbloses Öl (172 mg, 89%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.57 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.37-7.18 (m, 7H), 4.06 (s, 2H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 147.0, 139.6, 132.5, 129.9, 129.2, 129.0, 126.9, 119.2, 110.3, 42.2.
IR (KBr): 3028 (w), 2227 (m), 1602 (m), 1495 (m), 1452 (m), 1413 (m), 1334 (w), 1177 (w), 1074 (w), 854 (m), 796 (m), 725 (s), 697 (vs).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 193 (100, M^+), 165 (13), 91 (3).
HRMS für **$C_{14}H_{11}N$** (193.0891): gef.: 193.0884.

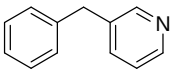
Darstellung von 2-Benzylbenzonitril (171)



Nach **AAV 12** wurden Benzylzinkchlorid (3.1 mL, 1.2 mmol, 0.40 M in DME/THF = 1:1), 2-Brombenzonitril (182 mg, 1.00 mmol) oder 2-Chlorbenzonitril (138 mg, 1.00 mmol), PPh_3 (0.05 mL, 2.0 Mol %, 0.4 M in NEP) und $Ni(acac)_2$ (0.05 mL, 0.5 Mol %, 0.1 M in NEP) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 4 h (oder 5 h für 2-Chlorbenzonitril) bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 19:1) ergab **171** als farbloses Öl (172 mg, 89%, oder 122 mg, 63% für 2-Chlorbenzonitril).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.37-7.24 (m, 7H), 4.24 (s, 2H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 145.2, 139.0, 133.2, 133.1, 130.3, 129.2, 129.0, 127.1, 127.0, 118.4, 112.8, 40.5.
IR (KBr): 3063 (w), 2223 (m), 1599 (m), 1495 (m), 1447 (m), 1284 (w), 1163 (w), 1030 (w), 758 (vs), 729 (vs), 696 (vs), 611 (s).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 193 (100, M^+), 165 (27), 91 (3).
HRMS für **$C_{14}H_{11}N$** (193.0891): gef.: 193.0893.

Darstellung von 3-Benzylpyridin (173)

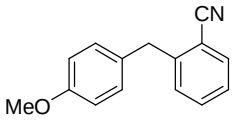


Nach **AAV 12** wurden Benzylzinkchlorid (3.1 mL, 1.2 mmol, 0.40 M in DME/THF = 1:1), 3-Brompyridin (158 mg, 1.00 mmol), PPh_3 (0.05 mL, 2.0 Mol %, 0.40 M in NEP) und $Ni(acac)_2$ (0.05 mL, 0.5 Mol %, 0.1 M in NEP) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 4 h bei

60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Et_2O) ergab **173** als farbloses Öl (150 mg, 89%).

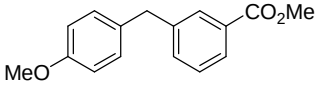
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 8.54-8.47 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.35-7.19 (m, 5H), 3.99 (s, 2H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 150.5, 147.9, 140.1, 136.7, 136.5, 129.1, 129.0, 126.8, 123.7, 39.3.
IR (KBr): 3027 (w), 1602 (w), 1574 (m), 1495 (m), 1478 (m), 1453 (m), 1422 (s), 1027 (s), 779 (m), 743 (s), 712 (vs), 698 (vs), 634 (s), 615 (s).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%):169 (100, M^+), 121 (40), 77 (6).
HRMS für **$C_{12}H_{11}N$** (169.0891): gef.: 169.0899.

Darstellung von 2-(4-Methoxybenzyl)benzonitril (174)



Nach **AAV 12** wurden 4-Methoxybenzylzinkchlorid (2.9 mL, 1.2 mmol, 0.42 M in DME/THF = 1:1), 2-Brombenzonitril (182 mg, 1.00 mmol) oder 2-Chlorbenzonitril (138 mg, 1.00 mmol), PPh_3 (0.05 mL, 2.0 Mol %, 0.4 M in NEP) und $Ni(acac)_2$ (0.05 mL, 0.5 Mol %, 0.1 M in NEP) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 2 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 19:1) ergab **174** als farbloses Öl (194 mg, 87%, oder 204 mg, 92% für 2-Chlorbenzonitril).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 158.7, 145.7, 133.2, 133.1, 131.2, 130.3, 130.2, 127.0, 118.5, 114.4, 112.7, 55.5, 39.6.
IR (KBr): 2931 (w), 2224 (m), 1610 (m), 1509 (vs), 1441 (m), 1302 (m), 1251 (vs), 1176 (s), 1108 (m), 1032 (s), 842 (m), 807 (s), 758 (vs), 607 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 223 (100, M^+), 208 (53), 180 (50), 152 (8), 121 (17), 77 (3).
HRMS für **$C_{15}H_{13}NO$** (223.0997): gef.: 223.0979.

Darstellung von Methyl-3-(4-methoxybenzyl)benzoat (176)

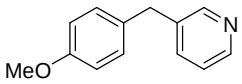


Nach **AAV 12** wurden 4-Methoxybenzylzinkchlorid (2.9 mL, 1.2 mmol, 0.42 M in DME/THF = 1:1), Methyl-3-chlorbenzoat (171 mg, 1.00 mmol), PPh_3 (0.05 mL, 2.0 Mol %, 0.4 M in NEP) und $Ni(acac)_2$ (0.05 mL, 0.5 Mol %, 0.1 M in NEP) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 3 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 19:1) ergab **176** als farbloses Öl (196 mg, 77%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.93-7.90 (m, 2H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 165.9, 158.1, 141.4, 133.8, 132.5, 130.6, 129.3, 129.2, 129.1, 127.4, 144.8, 55.8, 51.1, 45.8.

IR (KBr): 2951 (w), 1717 (vs), 1610 (m), 1510 (s), 1434 (m), 1281 (s), 1242 (vs), 1196 (m), 1176 (s), 1103 (m), 1033 (m), 815 (w), 738 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 256 (100, M^+), 225 (18), 197 (31), 164 (11), 152 (8), 121 (20), 112 (5).
HRMS für **$C_{16}H_{16}O_3$** (256.1099): gef.: 256.1105.

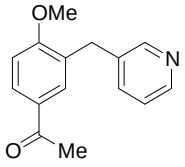
Darstellung von 3-(4-Methoxybenzyl)pyridin (177)



Nach **AAV 12** wurden 4-Methoxybenzylzinkchlorid (2.9 mL, 1.2 mmol, 0.42 M in DME/THF = 1:1), 3-Brompyridin (158 mg, 1.00 mmol), PPh_3 (0.05 mL, 2.0 Mol %, 0.4 M in NEP) und $Ni(acac)_2$ (0.05 mL, 0.5 Mol %, 0.1 M in NEP) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 2 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Et_2O) ergab **177** als farbloses Öl (121 mg, 61%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 8.52-8.46 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 158.5, 150.4, 147.8, 137.2, 136.4, 132.1, 130.1, 123.6, 114.4, 55.5, 38.4.
IR (KBr): 3029 (w), 2908 (w), 1610 (m), 1574 (m), 1509 (vs), 1478 (m), 1429 (m), 1301, (m), 1251 (vs), 1176 (s), 1108 (m), 1027 (s), 840 (m), 793 (s), 711 (vs), 630 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 199 (100, M^+), 184 (36), 167 (19), 121 (51), 77 (6).
HRMS für **$C_{13}H_{13}NO$** (199.0997): gef.: 199.0983.

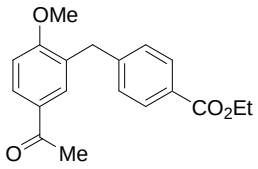
Darstellung von 1-(4-Methoxy-3-(pyridin-3-ylmethyl)phenyl)ethanon (178)



Nach **AAV 12** wurden 5-Acetyl-2-methoxybenzylzinkchlorid (2.3 mL, 1.2 mmol, 0.44 M in DME/THF = 1:1), 3-Brompyridin (158 mg, 1.00 mmol), PPh_3 (0.05 mL, 2.0 Mol %, 0.4 M in NEP) und $Ni(acac)_2$ (0.05 mL, 0.5 Mol %, 0.1 M in NEP) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 4 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Et_2O) ergab **178** als farbloses Öl (153 mg, 64%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 8.52-8.43 (m, 2H), 7.88 (dd, *J*= 8.4 Hz, *J*= 2.2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*= 2.2 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.90 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 197.0, 161.5, 150.4, 147.7, 136.3, 136.0, 130.8, 130.4, 129.8, 128.8, 123.5, 110.2, 55.9, 33.8, 26.5.
IR (KBr): 2933 (w), 1668 (s), 1654 (m), 1497 (m), 1420 (s), 1354 (m), 1263 (vs), 1248 (vs), 1175 (m), 1134 (s), 1023 (s), 978 (m), 805 (s), 714 (vs), 627 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 241 (43, M^+), 226 (100), 166 (8), 91 (5).
HRMS für **$C_{15}H_{15}NO_2$** (241.1103): gef.: 241.1088.

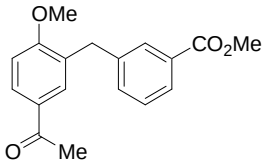
Darstellung von Ethyl-4-(5-acetyl-2-methoxybenzyl)benzoat (179)



Nach **AAV 12** wurden 5-Acetyl-2-methoxybenzylzinkchlorid (2.3 mL, 1.2 mmol, 0.44 M in DME/THF = 1:1), Ethyl-4-brombenzoat (229 mg, 1.00 mmol), PPh_3 (0.05 mL, 2.0 Mol %, 0.4 M in NEP) und $Ni(acac)_2$ (0.05 mL, 0.5 Mol %, 0.1 M in NEP) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 2 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 19:1) ergab **179** als farbloses Öl (243 mg, 78%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.88 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.36 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 197.2, 166.9, 161.6, 145.9, 131.0, 130.4, 129.9, 129.6, 129.1, 128.9, 128.6, 110.1, 61.0, 55.9, 36.4, 26.5, 14.6.
IR (KBr): 2979 (w), 1711 (s), 1674 (s), 1598 (s), 1501 (m), 1416 (m), 1358 (m), 1258 (vs), 1175 (s), 1099 (s), 1020 (s), 818 (m), 751 (s), 704 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 312 (40, M^+), 297 (100), 267 (17), 180 (4), 152 (8), 126 (17), 91 (9).
HRMS für **$C_{19}H_{20}O_4$** (312.1362): gef.: 312.1347.

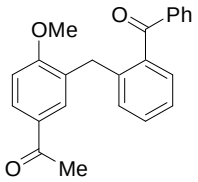
Darstellung von Methyl-3-(5-acetyl-2-methoxybenzyl)benzoat (180)



Nach **AAV 12** wurden 5-Acetyl-2-methoxybenzylzinkchlorid (2.3 mL, 1.2 mmol, 0.44 M in DME/THF = 1:1), Methyl-3-chlorbenzoat (171 mg, 1.00 mmol), PPh_3 (0.05 mL, 2.0 Mol %, 0.4 M in NEP) und $Ni(acac)_2$ (0.05 mL, 0.5 Mol %, 0.1 M in NEP) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 24 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 19:1) ergab **180** als farbloses Öl (157 mg, 53%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.92-7.86 (m, 3H), 7.78 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.37 (quint, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.53 (s, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 197.2, 167.5, 161.6, 140.9, 133.6, 131.0, 130.5, 130.4, 130.2, 129.6, 129.4, 128.6, 127.6, 110.1, 55.9, 52.3, 36.2, 26.5.
IR (KBr): 3013 (w), 2946 (w), 1708 (vs), 1669 (s), 1598 (s), 1500 (m), 1437 (s), 1423 (m), 1356 (m), 1292 (s), 1257 (vs), 1202 (s), 1177 (m), 1081 (s), 1020 (s), 971 (m), 907 (m), 811 (s), 747 (s), 694 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 298 (60, M^+), 283 (100), 265 (24), 151 (10), 125 (14), 43 (6).
HRMS für **$C_{18}H_{18}O_4$** (298.1205): gef.: 298.121

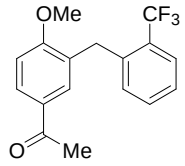
Darstellung von 1-(3-(2-Benzoylbenzyl)-4-methoxyphenyl)ethanon (183)



Nach **AAV 12** wurden 5-Acetyl-2-methoxybenzylzinkchlorid (2.3 mL, 1.2 mmol, 0.44 M in DME/THF = 1:1), 2-Chlorbenzophenon (217 mg, 1.00 mmol), PPh_3 (0.05 mL, 2.0 Mol %, 0.4 M in NEP) und $Ni(acac)_2$ (0.05 mL, 0.5 Mol %, 0.1 M in NEP) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 2 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 19:1) ergab **183** als farbloses Öl (302 mg, 88%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.79-7.76 (m, 3H), 7.67 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.44-7.38 (3H), 7.32-7.24 (m, 3H), 6.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 198.6, 197.1, 161.5, 139.4, 139.0, 137.9, 133.3, 131.4, 130.8, 130.5, 130.4, 130.1, 129.4, 129.2, 128.7, 128.5, 125.7, 109.9, 55.6, 33.2, 26.4.
IR (KBr): 2905 (w), 2840 (w), 1658 (vs), 1595 (s), 1499 (m), 1429 (m), 1288 (m), 1260 (vs), 1140 (s), 1022 (m), 931 (m), 817 (m), 703 (vs), 649 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 344 (100, M^+), 327 (62), 301 (15), 104 (14), 77 (11).
HRMS für **$C_{23}H_{20}O_3$** (344.1412): gef.: 344.1393

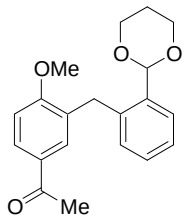
Darstellung von 1-(4-Methoxy-3-(2-(trifluormethyl)benzyl)phenyl)ethanon (184)



Nach **AAV 12** wurden 5-Acetyl-2-methoxybenzylzinkchlorid (2.3 mL, 1.2 mmol, 0.44 M in DME/THF = 1:1), 1-Chlor-2-(trifluormethyl)benzol (181 mg, 1.00 mmol), PPh_3 (0.05 mL, 2.0 Mol %, 0.4 M in NEP) und $Ni(acac)_2$ (0.05 mL, 0.5 Mol %, 0.1 M in NEP) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 2 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 19:1) ergab **184** als farbloses Öl (237 mg, 77%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.93 (dd, *J* = 2.2 Hz, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.43-7.29 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 197.1, 161.6, 138.9, 132.0, 131.3, 130.9, 130.4, 129.5, 126.7, 126.4, 126.2, 126.1, 123.0, 110.0, 55.9, 32.2, 26.5.
IR (KBr): 2972 (w), 1678 (s), 1601 (s), 1426 (m), 1358 (m), 1306 (s), 1257 (vs), 1153 (s), 1121 (vs), 1106 (vs), 1023 (vs), 957 (m), 898 (m), 823 (s), 769 (s), 724 (m), 657 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 308 (46, M^+), 293 (100), 232 (3), 158 (3), 43 (4).
HRMS für **$C_{17}H_{15}F_3O_2$** (308.1024) gef.: 308.1009

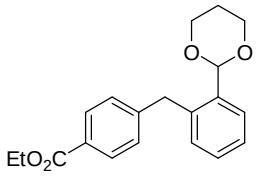
Darstellung von 1-(3-(2-(1,3-Dioxan-2-yl)benzyl)-4-methoxyphenyl)ethanon (186)



Nach **AAV 12** wurden 5-Acetyl-2-methoxybenzylzinkchlorid (2.3 mL, 1.2 mmol, 0.44 M in DME/THF = 1:1), 2-(2-Bromphenyl)-1,3-dioxan (243 mg, 1.00 mmol), PPh_3 (0.05 mL, 2.0 Mol %, 0.4 M in NEP) und $Ni(acac)_2$ (0.05 mL, 0.5 Mol %, 0.1 M in NEP) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 2 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 19:1) ergab **186** als farbloses Öl (184 mg, 56%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.90-7.86 (m, 1H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.93 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.28-4.24 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.98-3.88 (m, 3H), 2.49 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.31-2.18 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.46-1.41 (m, 1H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 192.7, 161.5, 137.6, 136.9, 131.5, 131.3, 130.4, 130.0, 129.5, 129.4, 129.0, 126.7, 126.4, 110.0, 100.1, 67.7, 55.9, 32.0, 26.5, 26.0.
IR (KBr): 2925 (w), 1671 (s), 1594 (m), 1499 (m), 1355 (m), 1257 (vs), 1235 (s), 1175 (m), 1134 (s), 1099 (vs), 1085 (vs), 1028 (m), 983 (vs), 925 (m), 910 (m) 819 (s), 777 (m), 762 (vs), 643 (w).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 326 (11, M^+), 251 (100), 176 (58), 164 (13), 117 (7), 43 (14).
HRMS für **$C_{20}H_{22}O_4$** (326.1518) gef.: 326.1505.

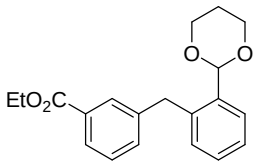
Darstellung von Ethyl-4-(2-(1,3-dioxan-2-yl)benzyl)benzoat (187)



Nach **AAV 12** wurden 4-(Ethoxycarbonyl)benzylzinkchlorid (3.5 mL, 1.2 mmol, 0.36 M in DME/THF = 1:1), 2-(2-Bromphenyl)-1,3-dioxan (243 mg, 1.00 mmol), PPh_3 (0.05 mL, 2.0 Mol %, 0.4 M in NEP) und $Ni(acac)_2$ (0.05 mL, 0.5 Mol %, 0.1 M in NEP) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 24 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 4:1) ergab **187** als farbloses Öl (174 mg, 53%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.30-7.23 (m, 4H), 7.10-7.07 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.38 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.26-4.20 (m, 4H), 3.94-3.85 (m, 2H), 2.31-2.15 (m, 1H), 1.45-1.37 (m, 4H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 166.9, 146.7, 137.7, 136.9, 130.8, 129.9, 129.2, 129.1, 128.6, 127.0, 126.8, 100.4, 67.7, 61.0, 38.5, 26.0, 14.6.
IR (KBr): 2928 (w), 2859 (w), 1711 (s), 1607 (m), 1367 (m), 1272 (vs), 1177 (m), 1146 (m), 1098 (vs), 1007 (s), 987 (s), 948 (m), 751 (vs), 702 (m), 643 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 326 (4, M^+), 248 (100), 167 (86), 152 (21), 128 (3), 91 (7), 82 (5),195 (24), 176 (20), 164 (13), 134 (4).
HRMS für **$C_{20}H_{22}O_4$** (326.1518): gef.: 326.1530.

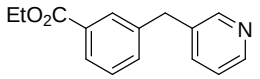
Darstellung von Ethyl-3-(2-(1,3-dioxan-2-yl)benzyl)benzoat (188)



Nach **AAV 12** wurden 3-(Ethoxycarbonyl)benzylzinkchlorid (3.2 mL, 1.2 mmol, 0.38 M in DME/THF = 1:1), 2-(2-Bromphenyl)-1,3-dioxan (243 mg, 1.00 mmol), PPh_3 (0.05 mL, 2.0 Mol %, 0.4 M in NEP) und $Ni(acac)_2$ (0.05 mL, 0.5 Mol %, 0.1 M in NEP) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 4 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 6:1) ergab **188** als farbloses Öl (244 mg, 75%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.94-7.86 (m, 2H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 4H), 7.10-7.07 (m, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.41-4.34 (m, 2H), 4.27-4.22 (m, 3H), 3.96-3.84 (m, 2H), 2.32-2.16 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.45-1.36 (m, 4H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 167.0, 141.5, 138.0, 136.8, 133.7, 130.8, 130.7, 130.3, 129.2, 128.7, 127.5, 126.9, 126.8, 100.4, 67.7, 61.2, 38.2, 26.0, 14.6.
IR (KBr): 2973 (w), 1712 (vs), 1604 (w), 1442 (w), 1367 (w), 1275 (vs), 1192 (s), 1106 (vs), 1090 (vs), 1007 (s), 987 (s), 949 (m), 927 (m), 744 (vs), 693 (m), 642 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 326 (5, M^+), 325 (6), 249 (100), 193 (36), 164 (51), 151 (12), 91 (8).
HRMS für **$C_{20}H_{22}O_4$** (326.1518): gef.: 326.1512.

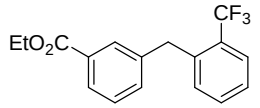
Darstellung von Ethyl-3-(pyridin-3-ylmethyl)benzoat (189)



Nach **AAV 12** wurden 3-(Ethoxycarbonyl)benzylzinkchlorid (3.2 mL, 1.2 mmol, 0.38 M in DME/THF = 1:1), 3-Brompyridin (158 mg, 1.00 mmol), PPh_3 (0.05 mL, 2.0 Mol %, 0.4 M in NEP) und $Ni(acac)_2$ (0.05 mL, 0.5 Mol %, 0.1 M in NEP) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 4 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Et_2O) ergab **189** als farbloses Öl (188 mg, 78%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 8.52-8.49 (m, 2H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 4.37 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 166.7, 150.2, 148.0, 140.3, 136.6, 133.5, 131.2, 130.1, 129.0, 128.0, 123.8, 61.3, 39.1, 14.2.
IR (KBr): 2982 (w), 1711 (vs), 1587 (w), 1574 (w), 1477 (m), 1422 (m), 1366 (m), 1274 (vs), 1185 (s), 1103 (s), 1081 (s), 1025 (s), 929 (w), 747 (vs), 713 (vs), 649 (m), 620 (m).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 241 (63, M^+), 213 (26), 196 (100), 167 (45), 138 (6), 91 (3).
HRMS für **$C_{15}H_{15}NO_2$** (241.1103): gef.: 241.1108.

Darstellung von Ethyl-3-(2-(trifluormethyl)benzyl)benzoat (190)



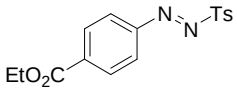
Nach **AAV 12** wurden 3-(Ethoxycarbonyl)benzylzinkchlorid (3.2 mL, 1.2 mmol, 0.38 M in DME/THF = 1:1), 1-Chlor-2-(trifluormethyl)benzol (181 mg, 1.00 mmol), PPh_3 (0.05 mL, 2 Mol %, 0.4 M in NEP) und $Ni(acac)_2$ (0.05 mL, 0.5 Mol %, 0.1 M in NEP) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 12 h bei 60 °C. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Et_2O) ergab **190** als farbloses Öl (244 mg, 79%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 25 °C): δ = 7.94-7.89 (m, 2H), 7.70 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.48-7.30 (m, 4H), 7.17 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 25 °C): δ = 166.8, 140.4, 140.0, 133.8, 132.1, 131.9, 131.0, 130.4, 128.8, 127.9, 126.3, 126.2, 122.9, 61.2, 37.8, 14.5.
IR (KBr): 2983 (w), 1715 (vs), 1607 (w), 1586 (w), 1443 (w), 1367 (w), 1311 (vs), 1278 (vs), 1185 (s), 1153 (s), 1103 (vs), 1081 (s), 1036 (s), 957 (w), 766 (s), 742 (vs), 653 (m), 623 (w).
MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 308 (58, M^+), 263 (100), 215 (17), 165 (15).
HRMS für **$C_{17}H_{15}F_3O_2$** (308.1024): gef.: 308.1028.

11.14 Darstellung der Substrate für die Synthese von Alkyl-Aryl-Aminen

Die folgenden Organozinkverbindungen wurden wie in der Literatur beschrieben dargestellt: Cyclopentylzinkiodid,[92] *n*-Pentylzinkiodid,[92] Dimyrtanylzink,[93] Bis[2-(ethoxycarbonyl)ethyl]zink,[94] Bis[2-(2-methoxyphenyl)-1-cyclopentyl)]-isopropylzink,[95] Dicyclohexylzink.[96]
Neophylzinkbromid wurde durch Transmetallierung von Neophyllthium[6] mit $ZnBr_2$ (1 M in THF) bei –78 °C, anschließendes erwärmen auf 0 °C und rühren für 30 min dargestellt.

Darstellung von 4-Carbethoxyphenyl-4-tolylazosulfon (200)



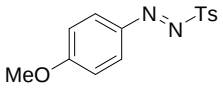
Nach **AAV 13** wurde Ethyl-4-aminobenzoat (1.65 g, 10.0 mmol) in HBF_4-Lösung (15 mL, 50%-ig in H_2O) und anschließend mit Natrium-4-toluolsulfinat (2.14 g, 12.0 mmol) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 16 h. Umkristallisation aus EtOH ergab **200** als orangen Feststoff (2.66 g, 80%).

Smp.: 102-104 °C.
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 8.15 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.86-7.81 (m, 4H), 7.38 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.33 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 165.2, 151.4, 146.3, 135.4, 130.7, 130.5, 129.7, 129.5, 124.1, 61.7, 21.8, 14.2.
IR (KBr): 3430 (w), 2987 (w), 1720 (vs), 1592 (w), 1276 (vs), 1184 (s), 1171 (s), 1127 (s), 1107 (s), 1084 (s), 1023 (w), 870 (w), 850 (w), 772 (m), 666 (vs), 627 (vs).
MS (FAB, NBA) m/z (%): 335 (9, M^+).
HRMS für **$C_{16}H_{16}N_2O4_4S$** (335.(106)6 [M^++3H)): gef.: 335.1(106).

---

[92] Jensen, A. E.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 79.
[93] Reddy, C. K.; Devasagayaraj, A.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4495.
[94] Nakamura, E.; Shimida, J-i.; Kuwajima, I. *Organometallics* **1985**, *4*, 641.
[95] Boudier, A.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 687.
[96] Knochel, P.; Jones, P.; Langer, F. In *Organozinc Reagents*; Knochel, P.; Jones, P. Eds.; Oxford University Press: Oxford, UK, 1999.

Darstellung von 4-Methoxyphenyl-4-tolylazosulfon (211)

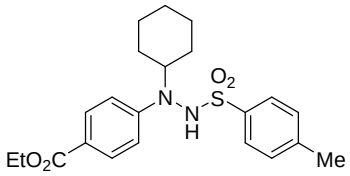


Nach **AAV 13** wurde 4-Methoxyaminobenzoat (2.46 g, 20.0 mmol) in HBF_4-Lösung (30 mL, 50%-ig in H_2O) und anschließend mit Natrium-4-toluolsulfinat (4.28 g, 24.0 mmol) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 16 h. Umkristallisation aus EtOH ergab **211** als orangen Feststoff (5.21 g, 90%).

Smp.: 114-115 °C (Zers.).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 7.79-7.72 (m, 4H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 165.4, 145.6, 143.4, 130.8, 130.1, 129.8, 127.3, 114.7, 55.9, 21.8.
IR (KBr): 2950 (w), 1602 (vs), 1580 (s), 1502 (vs), 1463 (m), 1420 (m), 1341 (vs), 1300 (m), 1265 (vs), 1162 (vs), 1146 (vs), 1086 (s), 1016 (s), 888 (s), 844 (vs), 817 (s), 733 (s), 660 (s), 590 (vs).
MS (FAB, NBA) m/z (%): 291 (10, M^+).
HRMS für **$C_{14}H_{14}N_2O_3S$** (291.0803 [M^++H)): gef.: 291.0891.

11.15 Darstellung von Alkyl-Aryl-Aminen mittels elektrophiler Aminierung

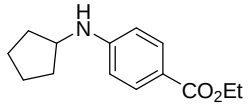
Darstellung von Ethyl-4-(1-Cyclohexyl-2-tosylhydrazinyl)benzoat (201)



Nach **AAV 14** wurden Dicyclohexylzink[96] (0.56 mL, 1.1 mmol, 2.0 M in THF) und 4-Carbethoxyphenyl-4-tolylazosulfon (332 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 30 min bei –20 °C. Anschließend wurde die Reaktion mit ges. NH_4Cl-Lösung (20 mL) beendet, mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert und mit ges. NaCl-Lösung (2 x 20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (Pentan/Et_2O = 2:1) ergab **201** als farbloses Öl (382 mg, 92%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 7.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.52-2.42 (m, 4H), 1.65-1.60 (m, 5H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.20-1.12 (m, 6H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 166.6, 152.8, 144.5, 136.2, 130.9, 129.8, 128.5, 123.2, 115.8, 64.6, 60.9, 34.5, 31.3, 26.1, 25.8, 22.7, 21.9, 14.4.
IR (KBr): 3234 (w), 2933 (m), 1709 (s), 1687 (m), 1603 (vs), 1510 (m), 1421 (w), 1340 (m), 1274 (vs), 1183 (s), 1162 (vs), 1108 (s), 1092 (m), 1019 (w), 770 (m), 661 (m), 562 (s).
MS (EI, 70 eV) m/z (%): 416 (10, M^+), 371 (20), 261 (88), 247 (19), 204 (42), 179 (95), 149 (52), 105 (51), 91 (100), 65 (58).
HRMS für **$C_{22}H_{28}N_2O_4S$** (416.1770): gef.: 416.1729.

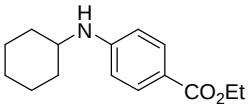
Darstellung von 4-Cyclopentylaminobenzoesäureethylester (204)



Nach **AAV 14** wurden Cyclopentylzinkiodid[92] (0.92 mL, 1.2 mmol, 1.3 M in THF) und 4-Carbethoxyphenyl-4-tolylazosulfon (332 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 30 min bei –20 °C. Das gebildete Hydrazin wurde 3 h mit Raney-Nickel (2.5 g, 22 mmol, 50%-ig in H_2O) zum Sieden erhitzt. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 19:1) ergab **204** als farbloses Öl (166 mg, 71%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 7.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.53 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.12 (br s, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.77-1.57 (m, 4H), 1.52-1.41 (m, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 166.9, 151.6, 131.4, 118.2, 111.7, 60.1, 54.2, 33.4, 24.0, 14.4.
IR (KBr): 2968 (m), 2268 (m), 1679 (vs), 1603 (s), 1526 (s), 1478 (vs), 1444 (m), 1364 (m), 1282 (s), 1174 (m), 1124 (s), 1113 (m), 1025 (s), 841 (m), 703 (w).
MS (EI, 70 eV) m/z (%): 233 (64, M^+), 204 (100), 191 (29), 188 (20), 176 (11), 130 (16), 92 (7), 43 (8).
HRMS für **$C_{14}H_{19}NO_2$** (233.1416): gef.: 233.1401.

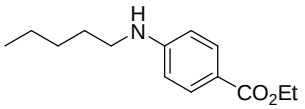
Darstellung von 4-Cyclohexylaminobenzoesäureethylester (205)



Nach **AAV 14** wurden Dicyclohexylzink[96] (0.28 mL, 0.55 mmol, 2.0 M in THF) und 4-Carbethoxyphenyl-4-tolylazosulfon (166 mg, 0.50 mmol) umgesetzt. Reaktionszeit 30 min bei -20 °C. Das gebildete Hydrazin wurde 3 h mit Raney-Nickel (1.25 g) zum Sieden erhitzt. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 99:1) ergab **205** als farbloses Öl (85 mg, 69%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 7.83 (d, *J*= 8.9 Hz, 2H), 6.51 (d, *J*= 8.9 Hz, 2H), 4.29 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H), 4.05 (br s, 1H), 3.35-3.26 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.86-1.61 (m, 3H), 1.44-1.10 (m, 8H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 166.8, 151.0, 131.5, 118.0, 111.5, 60.0, 51.2, 33.1, 25.7, 24.8, 14.4.
IR (KBr): 2979 (w), 2931 (m), 2854 (m), 1694 (vs), 1606 (s), 1526 (vs), 1451 (m), 1421 (m), 1368 (s), 1338 (m), 1310 (m), 1149 (s), 1106 (s), 1023 (m), 888 (m), 700 (w).
MS (EI, 70 eV) m/z (%): 247 (46, M^+), 204 (100), 191 (9), 174 (18), 146 (10), 130 (16), 120 (14), 77 (6), 44 (13).
HRMS für **$C_{15}H_{21}NO_2$** (247.1572): gef.: 247.1562.

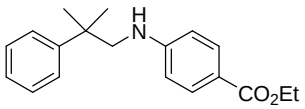
Darstellung von 4-Pentylaminobenzoesäureethylester (208)



Nach **AAV 14** wurden *n*-Pentylzinkiodid[92] (0.43 mL, 0.55 mmol, 1.3 M in THF) und 4-Carbethoxyphenyl-4-tolylazosulfon (166 mg, 0.50 mmol) umgesetzt. Reaktionszeit 30 min bei -20 °C. Das gebildete Hydrazin wurde 3 h mit Raney-Nickel (1.25 g) zum Sieden erhitzt. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 99:1) ergab **208** als farbloses Öl (64 mg, 55%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.08 (br s, 1H), 3.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.64-1.60 (m, 2H), 1.39-1.32 (m, 7H), 0.93-0.89 (m, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 166.9, 152.1, 131.5, 118.4, 111.3, 60.1, 43.3, 29.2, 29.0, 22.4, 14.4, 14.0.
IR (KBr): 2979 (w), 2929 (w), 2860 (m), 1681 (vs), 1603 (s), 1533 (s), 1478 (m), 1422 (m), 1366 (m), 1273 (s), 1176 (s), 1126 (vs), 1116 (s), 1025 (m), 840 (m), 701 (w).
MS (EI, 70 eV) m/z (%): 235 (21, M^+), 190 (10), 178 (100), 150 (24), 105 (4), 58 (4), 43 (1).
HRMS für **$C_{14}H_{21}NO_2$** (235.1572): gef.:235.1588.

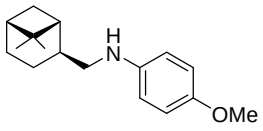
Darstellung von 4-(2-Methyl-2-phenylpropylamino)benzoesäureethylester (209)



Nach **AAV 14** wurden Neophylzinkbromid, *in situ* hergestellt aus Neophyllithium (0.90 mL, 1.3 mmol, 1.3 M in Et_2O) und $ZnBr_2$-Lösung (0.83 mL, 1.3 mmol, 1.5 M in THF), und 4-Carbethoxyphenyl-4-tolylazosulfon (332 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Reaktionszeit 35 min bei -20 °C. Das gebildete Hydrazin wurde 3 h mit Raney-Nickel (2.5 g) zum Sieden erhitzt. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 9:1) ergab **209** als farbloses Öl (235 mg, 79%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 7.84 (d, *J*= 8.8 Hz, 2H), 7.41-7.36 (m, 4H), 7.30-7.23 (m, 1H), 6.49 (d, *J*= 8.8 Hz, 2H), 4.32 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H), 3.81 (br s, 1H), 3.37 (s, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.38 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 166.8, 152.2, 146.2, 131.4, 128.6, 126.4, 125.9, 118.5, 111.4, 60.1, 54.9, 38.9, 27.2, 14.4.
IR (KBr): 1698 (s), 1606 (vs), 1527 (m), 1277 (s), 1106 (s), 770 (m).
MS (EI, 70 eV) m/z (%): 297 (3, M^+), 252 (3), 178 (100), 150 (29), 105 (9), 77 (6).
HRMS für **$C_{19}H_{23}NO_2$** (297.1729): gef.: 297.1737.

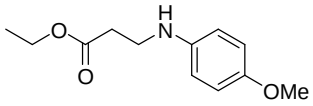
Darstellung von (6,6-Dimethyl-bicyclo[3.1.1]hept-2-ylmethyl)-(4-methoxyphenyl)-amin (212)



Nach **AAV 14** wurden Dimyrtanylzink[93] (0.80 mL, 1.2 mmol, 1.5 M in THF) und 4-Methoxyphenyl-4-tolylazosulfon (290 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Reaktionszeit 30 min bei -20 °C. Das gebildete Hydrazin wurde 1.5 h mit Raney-Nickel (2.5 g) zum Sieden erhitzt. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 29:1) ergab **212** als farbloses Öl (174 mg, 67%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 6.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.38-2.25 (m, 2H), 2.01-1.85 (m, 5H), 1.54 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.89 (m, 1H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 151.9, 142.9, 114.9, 113.9, 55.9, 51.1, 44.2, 41.5, 41.2, 38.7, 33.4, 28.0, 26.2, 23.3, 20.5.
IR (KBr): 2907 (m), 2830 (m), 1514 (s), 1234 (vs), 1040 (s), 817 (m).
MS (EI, 70 eV) m/z (%): 259 (22, M^+), 136 (100), 121 (2), 41 (2).
HRMS für **$C_{17}H_{25}NO$** (259.1936): gef.: 259.1912.

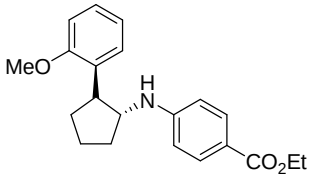
Darstellung von 3-(4-Methoxyphenylamino)propionsäureethylester (214)



Nach **AAV 14** wurden Bis-[2-(ethoxycarbonyl)ethyl]zink,[94] hergestellt aus (1-Ethoxy-trimethylsilyloxy)-cyclopropan (1.93 mL, 9.60 mmol) und wasserfreiem $ZnCl_2$ (545 mg, 4.00 mmol), und 4-Methoxyphenyl-4-tolylazosulfon (290 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Reaktionszeit 45 min bei 0 °C. Das gebildete Hydrazin wurde 2 h mit Raney-Nickel (2.5 g) zum Sieden erhitzt. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 3:1) ergab **214** als farbloses Öl (100 mg, 45%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 6.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.38 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 172.4, 152.4, 141.8, 114.9, 114.6, 60.5, 55.7, 40.5, 33.9, 14.2.
IR (KBr): 2930 (w), 1731 (m), 1514 (s), 1375 (s), 1236 (vs), 1035 (vs), 821 (m).
MS (EI, 70 eV) m/z (%): 223 (38, M^+), 208 (3), 136 (100), 120 (13), 108 (3).
HRMS für **$C_{12}H_{17}NO_3$** (223.1208): gef.: 223.1213.

Darstellung von 4-[2-(2-Methoxyphenyl)cyclopentylamino]benzoesäureethylester (217)



1-(2-Methoxyphenyl)-cyclopenten (523 mg, 3.00 mmol) wurde mit (-)$IpcBH_2$ (2.50 mL, 3.00 mmol, 1.20 M in THF) für 40 h bei -40 °C gerührt. Anschließend wurde Diethylboran-dimethylsulfid-Komplex (2.50 mL, 18.0 mmol, 7.30 M in Et_2O) zugegeben, die Reaktionsmischung auf RT erwärmt und weitere 16 h bei RT gerührt. Nach der Zugabe von Diisopropylzink (1.8 mL, 9.0 mmol, 5.0 M in THF) wurde erneut 5 h bei RT gerührt. [2-(2-Methoxyphenyl)-1-cyclopentyl)]-isopropylzink[95] wurde dann nach **AAV 14** mit 4-Carbethoxyphenyl-4-tolylazosulfon (332 mg, 1.00 mmol) umgesetzt. Reaktionszeit 30 min bei -20 °C. Das gebildete Hydrazin wurde 12 h mit Raney-Nickel (2.5 g) zum Sieden erhitzt. Säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel (Pentan/Et_2O = 7:1) ergab **217** als farbloses Öl (136 mg, 40%). Enantiomerenüberschuss: 85%, *cis*:*trans*-Verhältnis: 98:2 bestimmt durch ^{1}H-NMR.

HPLC: [Chiralcel OD (0.46 cm x 25 cm)] Heptan: *i*PrOH = 9:1, 0.5 ml/min, t_R (major) = 20.95 min, t_R (minor) = 17.07 min; 85% *ee*. Diastereoselektivität >96%.
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 7.76 (d, *J*= 8.8 Hz, 2H), 7.22-7.14 (m, 2H), 6.93-6.84 (m, 2H), 6.42 (d, *J*= 8.8 Hz, 2H), 4.64 (br s, 1H), 4.27 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.92-1.78 (m, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.33 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 166.9, 157.4, 151.9, 131.3, 130.9, 127.5, 126.9, 120.9, 117.9, 111.7, 110.6, 60.9, 60.0, 55.4, 45.7, 33.1, 30.8, 23.2, 14.4.
IR (KBr): 2956 (m), 2872 (m), 1698 (vs), 1605 (s), 1275 (s), 1105 (vs), 771 (m).
MS (EI, 70 eV) m/z (%): 339 (65, M^+), 308 (34), 204 (100), 178 (75), 130 (17), 91 (13).
HRMS für **$C_{21}H_{25}NO_3$** (339.1834): gef.: 339.1813.
$[\alpha]^D_{20}$ = +6.4 (*c* = 0.25, Aceton).

Curriculum Vitae

Christiane Charlotte Kofink

Geburtsdatum:	10.01.1979
Geburtsort:	Esslingen am Neckar
Familienstand:	ledig
Staatsangehörigkeit:	deutsch

Fremdsprachen

Englisch	fließend in Wort und Schrift
Französisch	Grundkenntnisse
Italienisch	Grundkenntnisse
Latein	großes Latinum

Ausbildung

1985-1989	**GRUNDSCHULE AICHWALD- SCHANBACH**
1989-1990	**GEORGII-GYMNASIUM ESSLINGEN AM NECKAR**
1990-1998	**HELLENSTEIN-GYMNASIUM HEIDENHEIM AN DER BRENZ** Leistungskurse: Chemie, Mathematik

Hochschulstudium und wissenschaftlicher Werdegang

1998-2004	**STUDIUM DER CHEMIE AN DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN** 20.02.2004 Diplom: Notendurchschnitt 1.5 (sehr gut) **Diplomarbeit im Arbeitskreis von Professor Dr. Paul Knochel, Thema:** „Synthese neuer chiraler Ferrocenylliganden mittels Dreikomponentenkondensationsreaktion“ (Note: 1.0)

seit April 2004 **PROMOTION AN DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

Doktorarbeit im Arbeitskreis von Professor Dr. Paul Knochel , Thema:

„Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen mit funktionalisierten Organomagnesiumreagenzien“

Auslandserfahrung

Sept.- Dez. 2001 **UNIVERSITÄT BOLOGNA-** Facoltà di Chimica Industriale,V.le Risorgimento N°4.

Forschungspraktikum im Arbeitskreis von Professor Dr. Alfredo Ricci, Thema:

„A new synthetic entry to polyfunctionalized magnesiated anilines“

Arbeitserfahrung

März- April 2002 **NUCLEOTIDE ANALOG DESIGN AG, NAD AG** München

Labortätigkeit (Synthese von Nucleotid-Analoga)

April- Juni 2002 **LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

Studentische Hilfskraft im Arbeitskreis von Professor Dr. Christoph Bräuchle

Aug.-Okt. 2002 **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG** Basel, Schweiz

Labortätigkeit (Synthese von Lead-Strukturen für die Alzheimer-Forschung)

Seit April 2004 **LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Arbeitskreis von Professor Dr. Paul Knochel

- Betreuung von Studenten im organisch-chemischen Grundpraktikum
- Betreuung von Forschungs-Praktika und Diplomarbeiten
- Organisation des Industrietags 2006

Interessen und Hobbys

SPORT:	Skifahren, Bergsteigen, Joggen, Ballett , Schwimmen
HOBBYS:	Lesen , Reisen
MUSIK:	Klavier, Klarinette

Publikationen

1.) Varchi, Greta; Kofink, Christiane C.; Lindsay, David M.; Ricci, Alfredo; Knochel, Paul. **Direct preparation of polyfunctional amino-substituted arylmagnesium reagents via an iodine-magnesium exchange reaction.** *Chem. Commun.* **2003**, 396-397.

2.) Sapountzis, Ioannis; Lin, Wenwei; Kofink, Christiane C.; Despotopoulou, Christina; Knochel, Paul. **Iron-catalyzed aryl-aryl cross-couplings with magnesium-derived copper reagents.** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1654-1658.

3.) Gavryushin, Andrei; Kofink, Christiane C.; Manolikakes, Georg; Knochel, Paul. **Efficient Cross-Coupling of Functionalized Arylzinc Halides Catalyzed by a Nickel Chloride-Diethyl Phosphite System.** *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4871-4874.

4.) Yasuike, Shuji; Kofink, Christiane C.; Kloetzing, Ralf J.; Gommermann, Nina; Tappe, Katja; Gavryushin, Andrei; Knochel, Paul. **Synthesis of JOSIPHOS-type ligands via a diastereoselective three-component reaction and their application in asymmetric rhodium-catalyzed hydroboration.** *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3385-3393.

5.) Gavryushin, Andrei; Kofink, Christiane C.; Manolikakes, Georg; Knochel, Paul. **An efficient Negishi cross-coupling reaction catalyzed by nickel(II) and diethyl phosphite.** *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7521-7533.

6.) Sinha, Pradipta; Kofink, Christiane C.; Knochel, Paul. **Preparation of Aryl-Alkylamines via Electrophilic Amination of Functionalized Arylazo Tosylates with Alkylzinc Reagents.** *Organic Letters* **2006**, *8*, 3741-3744.

7.) Kofink, Christiane C.; Knochel, Paul. **Synthesis of Functionalized Diarylmethanes via a Copper-Catalyzed Cross-Coupling of Arylmagnesium Reagents with Benzylic Phosphates.** *Organic Letters* **2006**, *8*, 4121-4124.

8.) Kofink, Christiane C.; Blank, Benoît; Pagano, Sandro; Götz, Nadine; Knochel, Paul. **Iron-Catalyzed Aryl-Aryl Cross-Coupling Reaction Tolerating Primary Amides and Unprotected Quinolinones.** *Chem. Commun.* **2006**, manuscript in preparation.

Konferenzbeiträge

1.) Christiane C. Kofink, Paul Knochel, "Iron-Catalyzed Aryl-Aryl Cross-Couplings using Magnesium-Derived Copper-Reagents" at **OMCOS 13**, 17.-21. Juli 2005, Genf, Schweiz (P-250).

2.) Christiane C. Kofink, Paul Knochel, "Iron-Catalyzed Aryl-Aryl Cross-Coupling Reactions using Magnesium-Derived Copper-Reagents" bei **Schering Chemistry Workshop**, 30. Mai- 01. Juni 2006, Berlin, Deutschland.

3.) Christiane C. Kofink, Paul Knochel, "Functionalized Diarylmethanes via a Copper-Catalyzed Cross-Coupling of Arylmagnesium Reagents with Benzylic Phosphates " bei **BASF 111th International Summer Course**, 31. Juli- 12. August 2006, Ludwigshafen, Deutschland.

4.) Christiane C. Kofink, Paul Knochel, "Iron-Catalyzed Aryl-Aryl Cross-Coupling Reactions using Magnesium-Derived Copper-Reagents" bei **1st European Chemistry Congress**, 27.-31. August 2006, Budapest, Ungarn (C PO 75).

Patente

1.) Paul Knochel, Ioannis Sapountzis, Tobias Korn, Wenwei Lin, Christiane Kofink. **Iron- or Cobalt-catalyzed carbon-carbon couling reactions of arylenes, alkenes and alkynes with copper reagents.** *Ger. Offen.* **2006,** DE 102004049508.

Vorträge

1.) Christiane C. Kofink, Paul Knochel, "Iron-Catalyzed Aryl-Aryl Cross-Coupling Reactions using Magnesium-Derived Copper-Reagents" **Graduiertenkolleg 1038** (Catalysts and Catalytic Reactions for Organic Synthesis), 24.-25 März 2006, Freiburg, Germany.

2.) **CNRS DFG Evaluation Workshop**, "New Cross-Coupling Reactions Mediated by Functionalized Organometallics" 10.-11. April 2006, Bonn, Germany.

Auszeichnungen

1.) [i]lab award, Sanofi Aventis **2005**.

2.) **OMCOS 13** *Poster Award* "Iron-Catalyzed Aryl-Aryl Cross-Couplings using Magnesium-Derived Copper-Reagents".