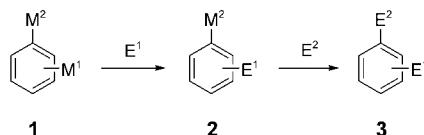


**Bor-Magnesium-Reagentien****Herstellung und selektive Umsetzungen von gemischt bimetallischen aromatischen und heteroaromatischen Bor-Magnesium-Reagentien\*\***

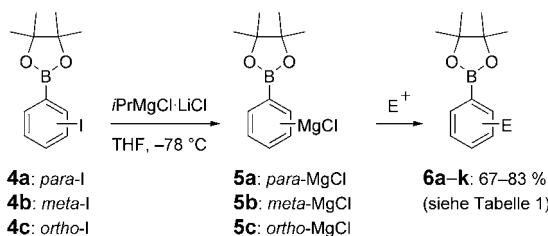
Oliver Baron und Paul Knochel\*

Professor Peter Stanetty zum 60. Geburtstag gewidmet

Die selektive Funktionalisierung von Aryl- und Heteroarylverbindungen ist eine wichtige präparative Aufgabe. Die resultierenden polyfunktionellen (Hetero-)Arylderivate sind oft essenzielle Bausteine von Pharmazeutika, Agrochemikalien und neuen organischen Materialien.<sup>[1]</sup> Unser Ziel war die Entwicklung bimetallischer<sup>[2]</sup> aromatischer Derivate vom Typ **1**, die zwei Metallsubstituenten von deutlich unterschiedlicher Reaktivität tragen. Ihre stufenweise Umsetzung mit zwei Elektrophilen E<sup>1</sup> und E<sup>2</sup> würde Produkte von Typ **2** und **3** liefern (Schema 1).

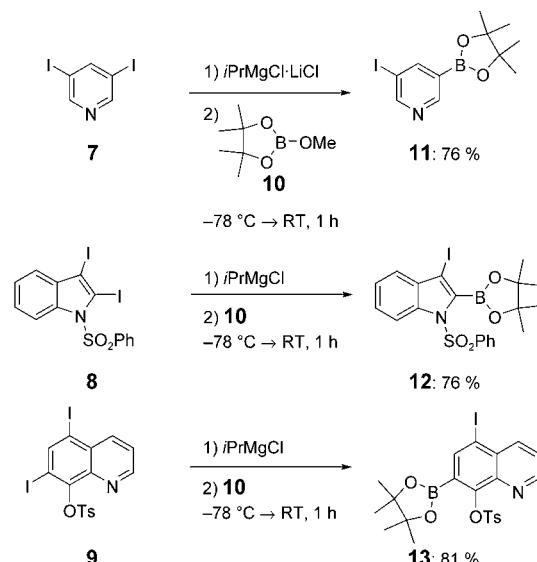
**Schema 1.** Reaktivität von bimetallischen Arylderivaten.

Leider ergab die Reaktion von *para*-Iodboronsäureester **4a**<sup>[3]</sup> mit *iPrMgCl* nur das entsprechende Isopropylboronat, resultierend aus dem Angriff des Grignard-Reagens an die Boronsäureesterfunktion. Allerdings lieferte die Umsetzung mit dem neuen Reagens *iPrMgCl-LiCl*<sup>[4]</sup> ( $-78^{\circ}\text{C}$ , 2 h) den gewünschten magnesierten Boronsäureester **5a**, der mit unterschiedlichen Elektrophilen abgefangen werden konnte; auf diese Weise wurden Boronsäureester vom Typ **6** in guten Ausbeuten hergestellt (Schema 2, Tabelle 1). Damit lieferte die Reaktion von **5a** mit Allylbromiden in Gegenwart katalytischer Mengen CuCN·2LiCl<sup>[5]</sup> die erwarteten allylierten Boronsäureester **6a** und **6b** in 77 bzw. 67% Ausbeute (Nr. 1 und 2 in Tabelle 1). Acylierungen wurden am effizientesten bei stöchiometrischer Transmetallierung der Grignard-Reagentien **5a** und **5b** mit CuCN·2LiCl durchgeführt. Aliphatische und aromatische Säurechloride reagierten glatt zu

**Schema 2.** Synthese polyfunktioneller Boronsäureester vom Typ **6** durch die Reaktion des magnesierten Boronsäureesters vom Typ **5** mit Elektrophilen.

den Oxo-substituierten Boronsäureestern **6c**, **6d** und **6i** (72, 73 bzw. 71%; Nr. 3, 4 und 9). Die magnesierten Boronsäureester **5a–b** addierten ebenfalls direkt an Benzaldehyd zu den Hydroxy-substituierten Boronsäureestern **6e** und **6h** in 83% bzw. 71% Ausbeute (Nr. 5 und 8). Die cuprierten Boronsäureester gingen leicht Additions-Eliminierungs-Reaktionen mit 3-Iodcyclohexenonen zu den erwarteten  $\beta$ -substituierten ungesättigten Ketonen **6f**, **6g** und **6j** (78, 79 bzw. 76%; Nr. 6, 7 und 10) ein. Erste Experimente mit dem *ortho*-magnesierten Phenylboronsäureester **5c** zeigten, dass dieser eine geringere Reaktivität gegen Elektrophile aufwies; allerdings gelang seine Allylierung zum Boronsäureester **6k** in 71% Ausbeute (Nr. 11).

Unter Verwendung von leicht zugänglichen heterocyclischen Diodiden wie **7**,<sup>[6]</sup> **8**<sup>[7]</sup> und **9**<sup>[8]</sup> gelang über einen I/Mg-Austausch und anschließende Umsetzung mit dem Dioxaborolan **10** die Herstellung der Iodheteroarylboronsäureester **11**, **12** und **13** (76, 76 bzw. 81%; Schema 3). Interessanterweise werden diese Boronsäureester bei  $-78^{\circ}\text{C}$  leicht durch die Reaktion mit *iPrMgCl-LiCl* in die entsprechenden magnesierten Spezies **14–16** überführt, die analog den magnesierten carbocyclischen Boronsäureestern mit verschiedenen Elektrophilen umgesetzt werden können. Auf diese Weise führte

**Schema 3.** Synthese der Iod-substituierten heterocyclischen Boronsäureester **11–13** über Iod-Magnesium-Austausch.  
Ts = *para*-Toluolsulfonyl.

[\*] Dipl.-Chem. O. Baron, Prof. Dr. P. Knochel

Department Chemie und Biochemie  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Butenandtstraße 5–13, Haus F, 81377 München (Deutschland)  
Fax: (+49) 89-2180-77680  
E-mail: paul.knochel@cup.uni-muenchen.de

[\*\*] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie und Merck Research Laboratories (MSD) für ihre finanzielle Unterstützung. Wir danken ebenfalls Chemetall und BASF für ihre großzügigen Chemikalienspenden.

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

**Tabelle 1:** Synthese von Boronsäureestern vom Typ **6** durch die Reaktion der magnesierten Arylboronsäureester **5a–c** mit Elektrophilen.

Nr.	5	Elektrophil	6	Ausb. [%] <sup>[a]</sup>
1				77
2				67
3				72
4				73
5				83
6				78
7				79
8				71
9				71
10				76
11				71

[a] Ausbeute an analytisch reinem, isoliertem Produkt. [b] Diese Reaktion benötigt keine Transmetallierung mit CuCN·2LiCl.

die Kupfer(i)-katalysierte Allylierung von **14** und **16** zu den allylierten heterocyclischen Boronsäureestern **17a,c** in 83 und 91 % Ausbeute (Nr. 1 und 3 in Tabelle 2). Die Transmetallierung des magnesierten 2-Indolylboronsäureesters **15** mit CuCN·2LiCl, gefolgt von der Reaktion mit Propionylchlorid lieferte den Oxo-substituierten Indolylboronsäureester **17b** in 81 % Ausbeute (Nr. 2). Die Reaktion der magnesierten Spezies **16** mit Benzaldehyd ergab direkt den entsprechenden Alkohol in 78 % Ausbeute (Nr. 4). Alle neuen polyfunktionalen Boronsäureester gingen glatte Suzuki-Kreuzkupplungen ein. Der Boronsäureester **6h** (Tabelle 1, Nr. 8) reagierte

in Gegenwart von [PdCl<sub>2</sub>(dpdpf)] (5 Mol-%; dpdpf = 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen)<sup>[9]</sup> und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (drei Äquivalente) bereitwillig in THF bei 60 °C (9 h) mit 4-Brombenzonitril zum Kreuzkupplungsprodukt **18** in 92 % Ausbeute (Schema 4). Ein Eintopf-Verfahren konnte bequem durchgeführt werden, indem man den Iodboronsäureester **4a** mit iPrMgCl·LiCl (−78 °C, 2 h) umsetzte, gefolgt von der Addition von Benzaldehyd zum Magnesiumalkoholat **19**, das direkt unter Suzuki-Kreuzkupplungsbedingungen weiterreagierte.<sup>[8]</sup> Diese Sequenz lieferte das Terphenyl **20** in 73 % Ausbeute an isoliertem Produkt (Schema 4). Analog konnte der *meta*-substituierte Iodboronsäureester **4b** magnesiert, mit CuCN·2LiCl transmetalliert und mit 3-Iod-2-methylcyclohexenon zum Boronsäureester **21** umgesetzt werden. Dieser reagierte mit 4-Bromisochinolin unter Palladium-Katalyse zum heterocyclischen Produkt **22** in 52 % Gesamtausbeute (Schema 4).

Wir haben magnesierte Aryl- und Heteroarylboronsäureester mit einer I/Mg-Austauschreaktion synthetisiert. Diese Reagentien eröffneten einen Zugang zu zahlreichen polyfunktionalen Boronsäureestern, die glatte Suzuki-Kreuzkupplungen eingingen. Weitere Aspekte dieser Methode werden zurzeit untersucht.

## Experimentelles

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Synthese von **12**: In einem trockenen, mit Argon gefluteten 25-mL-Schlenk-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden **8** (0.611 g, 1.2 mmol) und THF (8 mL) vorgelegt und die Lösung auf −78 °C gekühlt. Dann wurde iPrMgCl (1.48 mL, 1.3 mmol, 0.88 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei dieser Temperatur 2 h gerichtet, bis ein vollständiger I/Mg-Austausch durch GC-Analyse von Reaktionsaliquots detektiert wurde. Dann wurde **10** (0.158 g, 1.0 mmol) zugegeben. Die resultierende Mischung ließ man auf Raumtemperatur erwärmen und solange röhren, bis eine vollständige Umsetzung zum Boronsäureester **12** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt und mit Et<sub>2</sub>O (4 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten Diethyletherphasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel in vacuo entfernt. Umkristallisation aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ergab den Boronsäureester **12** (387 mg, 76 %) als farblosen Feststoff.

Synthese von **17b**: In einem trockenen, mit Argon gefluteten 100-mL-Schlenk-Rohr mit magnetischem Rührkern und Septum wurden **12** (0.611 g, 1.2 mmol) und THF (25 mL) vorgelegt und die Lösung auf −78 °C gekühlt. Dann wurde iPrMgCl·LiCl (1.46 mL, 1.4 mmol, 0.96 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 15 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei dieser Temperatur

**Tabelle 2:** Synthese polyfunktioneller heterocyclischer Boronsäureester vom Typ **17** durch die Reaktion von magnesierten heterocyclischen Boronsäureestern mit Elektrophilen.

Nr.	Magnesierte Boron-säureester	Elektrophil	17	Ausb. [%] <sup>[a]</sup>
1		Allyl bromid		83
2		EtCOCl		81
3		Allyl bromid		91
4	<b>16</b>	PhCHO <sup>[b]</sup>		78

[a] Ausbeute an analytisch reinem, isoliertem Produkt. [b] Diese Reaktion benötigt keine Transmetallierung mit CuCN·2LiCl.

1 h gerührt, bis ein vollständiger I/Mg-Austausch durch GC-Analyse von Reaktionsaliquots detektiert wurde. Dann wurde CuCN·2LiCl (1.2 mL, 1.2 mmol, 1.0 M in THF) zugegeben und die resultierende Reaktionsmischung weitere 20 min bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde Propionylchlorid (0.093 g, 1.0 mmol) zugegeben, wonach man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen und solange röhren ließ, bis eine vollständige Umsetzung zum Boronsäureester **17b** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt und mit Et<sub>2</sub>O (4 × 10 mL) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel in vacuo entfernt. Umkristallisieren aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ergab den Indolylboronsäureester **17b** (356 mg, 81 %) als farblosen Feststoff.

Eingegangen am 14. Dezember 2004  
Online veröffentlicht am 12. April 2005

**Stichwörter:** Boronsäureester · Heterocyclen · Kreuzkupplungen · Magnesium · Palladium

[1] Für aktuelle Fortschritte bei der selektiven Funktionalisierung von aromatischen Systemen siehe: a) J. Clayden, *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, Pergamon, New York, **2002**; b) M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2256; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206; c) R. R. Milburn, V. Snieckus, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 906; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 888; d) M. G. Debije, J. Piris, M. P. De Haas, J. M. Warman, Z. Tomovic, C. D. Simpson, M. D. Watson, K. Müllen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4641; e) J. Qu, C. Kohl, M. Pottek, K. Müllen, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1554; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1528; f) J. T. Suri, D. B. Cordes, F. E. Cappuccio, R. A. Wessling, B. Singaram, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 6037; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5857.

[2] a) I. Marek, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2887; b) I. Marek, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9463.

[3] Die Iodarylboronsäureester **4a–c** wurden durch Umsetzung der entsprechenden Iodaryl-magnesiumumchloride, hergestellt über I/Mg-Austausch, mit **10** erhalten (THF, -78–25 °C, 1–3 h, 86–91 %); siehe Hintergrundinformationen. a) A. Finch, P. J. Gardner, E. J. Pearn, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1964**, *83*, 1314; b) R. W. Hoffmann, A. Endesfelder, H.-J. Zeiss, *Carbohydr. Res.* **1983**, *123*, 320.

[4] a) A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3396; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333; b) F. Kopp, A. Krasovskiy, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2004**, 2288; c) H. Ren, A. Krasovskiy, P. Knochel, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4215.

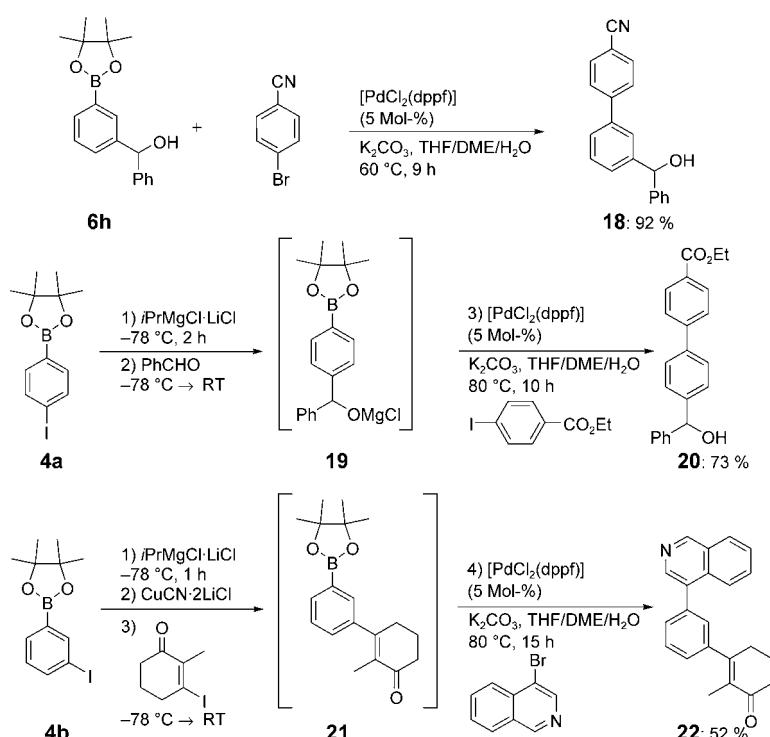
[5] P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390.

[6] M. Winkler, B. Cakir, W. Sander, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6135.

[7] a) B. Witulski, N. Buschmann, U. Bergsträßer, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8473; b) M. G. Saulnier, G. W. Gribble, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 757.

[8] A. Staubitz, W. Dohle, P. Knochel, *Synthesis* **2003**, 233.

[9] a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457; b) G. A. Molander, B. Biolatto, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4302.



**Schema 4.** Eintopfmagnesierung, Reaktion mit einem Elektrophil und Suzuki-Kreuzkupplung. DME = 1,2-Dimethoxyethan.