

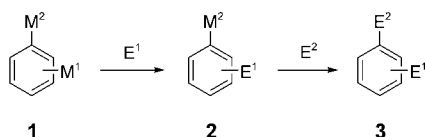
Bor-Magnesium-Reagentien

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

Oliver Baron und Paul Knochel*

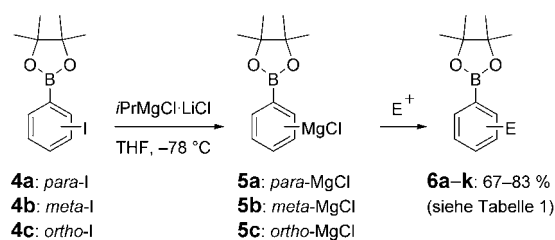
Professor Peter Stanetty zum 60. Geburtstag gewidmet

Die selektive Funktionalisierung von Aryl- und Heteroarylverbindungen ist eine wichtige präparative Aufgabe. Die resultierenden polyfunktionellen (Hetero-)Arylderivate sind oft essenzielle Bausteine von Pharmazeutika, Agrochemikalien und neuen organischen Materialien.^[1] Unser Ziel war die Entwicklung bimetalischer^[2] aromatischer Derivate vom Typ **1**, die zwei Metallsubstituenten von deutlich unterschiedlicher Reaktivität tragen. Ihre stufenweise Umsetzung mit zwei Elektrophilen E¹ und E² würde Produkte von Typ **2** und **3** liefern (Schema 1).



Schema 1. Reaktivität von bimetalischen Arylderivaten.

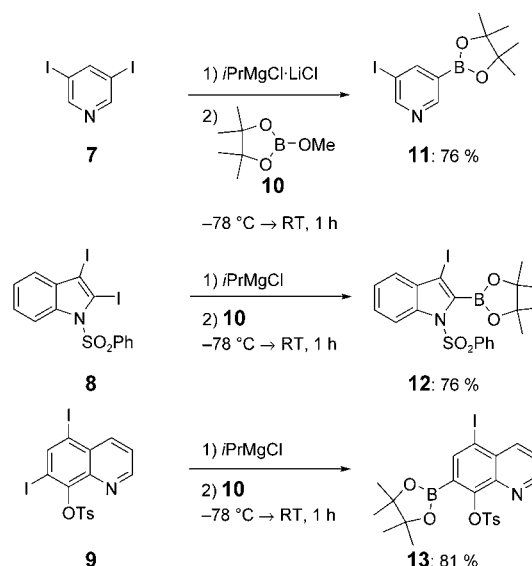
Leider ergab die Reaktion von *para*-Iodoborsäureester **4a**^[3] mit *i*PrMgCl nur das entsprechende Isopropylboronat, resultierend aus dem Angriff des Grignard-Reagens an die Borsäureesterfunktion. Allerdings lieferte die Umsetzung mit dem neuen Reagens *i*PrMgCl·LiCl^[4] (−78 °C, 2 h) den gewünschten magnesiierten Borsäureester **5a**, der mit unterschiedlichen Elektrophilen abgefangen werden konnte; auf diese Weise wurden Borsäureester vom Typ **6** in guten Ausbeuten hergestellt (Schema 2, Tabelle 1). Damit lieferte die Reaktion von **5a** mit Allylbromiden in Gegenwart katalytischer Mengen CuCN·2LiCl^[5] die erwarteten allylierten Borsäureester **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 Borsäureester vom Typ **6** durch die Reaktion des magnesiierten Borsäureesters vom Typ **5** mit Elektrophilen.

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

Unter Verwendung von leicht zugänglichen heterocyclischen Diiodiden wie **7**,^[6] **8**^[7] und **9**^[8] gelang über einen I/Mg-Austausch und anschließende Umsetzung mit dem Dioxaborolan **10** die Herstellung der Iodheteroarylboronsäureester **11**, **12** und **13** (76, 76 bzw. 81 %; Schema 3). Interessanterweise werden diese Borsäureester bei −78 °C leicht durch die Reaktion mit *i*PrMgCl·LiCl in die entsprechenden magnesiierten Spezies **14–16** überführt, die analog den magnesiierten carbocyclischen Borsäureestern mit verschiedenen Elektrophilen umgesetzt werden können. Auf diese Weise führte



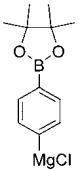

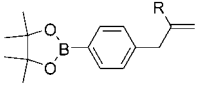
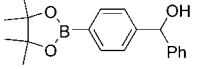

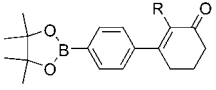
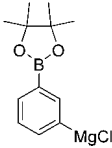
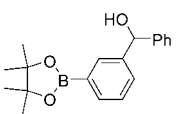
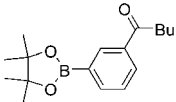

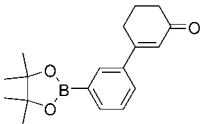
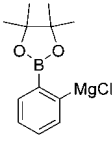

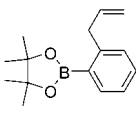
Schema 3. Synthese der Iod-substituierten heterocyclischen Borsäureester **11–13** über Iod-Magnesium-Austausch. Ts = *para*-Toluolsulfonyl.

[*] 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 magnesiierten Arylboronsäureester **5a–c** mit Elektrophilen.

Nr.	5	Elektrophil	6	Ausb. [%] ^[a]
1				77
2	5a	R = H R = CO ₂ Et	6a : R = H 6b : R = CO ₂ Et	67
3	5a	PhCOCl	6c : R = Ph	72
4	5a	BuCOCl	6d : R = Bu	73
5	5a	PhCHO ^[b]		83
6	5a			78
7	5a	R = H R = Me	6f : R = H 6g : R = Me	79
8		PhCHO ^[b]		71
9	5b	BuCOCl		71
10	5b			76
11				71

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

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

in Gegenwart von [PdCl₂(dppf)] (5 Mol-%; dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen)^[9] und K₂CO₃ (drei Äquivalente) bereitwillig in THF bei 60 °C (9 h) mit 4-Brombenzonitril zum Kreuzkupplungsprodukt **18** in 92 % Ausbeute (Schema 4). Ein Eintopf-Verfahren konnte bequem durchgeführt werden, indem man den Iodboronsäureester **4a** mit *i*PrMgCl·LiCl (–78 °C, 2 h) umsetzte, gefolgt von der Addition von Benzaldehyd zum Magnesiumalkoholat **19**, das direkt unter Suzuki-Kreuzkupplungsbedingungen weiterreagierte.^[8] Diese Sequenz lieferte das Terphenyl **20** in 73 % Ausbeute an isoliertem Produkt (Schema 4). Analog konnte der *meta*-substituierte Iodboronsäureester **4b** magnesiiert, mit CuCN·2 LiCl transmetalliert und mit 3-Iod-2-methylcyclohexenon zum Boronsäureester **21** umgesetzt werden. Dieser reagierte mit 4-Bromisochinolin unter Palladium-Katalyse zum heterocyclischen Produkt **22** in 52 % Gesamtausbeute (Schema 4).

Wir haben magnesiierte Aryl- und Heteroarylboronsäureester mit einer I/Mg-Austauschreaktion synthetisiert. Diese Reagentien eröffneten einen Zugang zu zahlreichen 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 *i*PrMgCl (1.48 mL, 1.3 mmol, 0.88 M in THF) tropfenweise über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei dieser Temperatur 2 h gerührt, bis ein vollständiger I/Mg-Austausch durch GC-Analyse von Reaktionsaliquots detektiert wurde. Dann wurde **10** (0.158 g, 1.0 mmol) zugegeben. Die resultierende Mischung ließ man auf Raumtemperatur erwärmen und solange rühren, bis eine vollständige Umsetzung zum Boronsäureester **12** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung versetzt und mit Et₂O (4 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten Diethyletherphasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel in vacuo entfernt. Umkristallisieren aus CH₂Cl₂ ergab den Boronsäureester **12** (387 mg, 76 %) als farblosen Feststoff.

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

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

Nr.	Magnesiierte Boronsäureester	Elektrophil	17	Ausb. [%] ^[a]
1		Allylbromid		83
2		EtCOCl		81
3		Allylbromid		91
4	16	PhCHO ^[b]		78

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

1 h gerührt, bis ein vollständiger I/Mg-Austausch durch GC-Analyse von Reaktionsaliquots detektiert wurde. Dann wurde CuCN·2LiCl (1.2 mL, 1.2 mmol, 1.0 M in THF) zugegeben und die resultierende Reaktionsmischung weitere 20 min bei -78°C gerührt. Anschließend wurde Propionylchlorid (0.093 g, 1.0 mmol) zugegeben, wonach man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen und solange rühren ließ, bis eine vollständige Umsetzung zum Boronsäureester **17b** durch GC-Analyse festgestellt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit einer geringen Menge gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung versetzt und mit Et_2O ($4 \times 10 \text{ mL}$) und CH_2Cl_2 ($3 \times 10 \text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel in vacuo entfernt. Umkristallisieren aus CH_2Cl_2 ergab den Indolylboronsäureester **17b** (356 mg, 81 %) als farblosen Feststoff.

Eingegangen am 14. Dezember 2004

Online veröffentlicht am 12. April 2005

Stichwörter: Boronsäureester · Heterocyclen · Kreuzkupplungen · Magnesium · Palladium

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

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

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

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

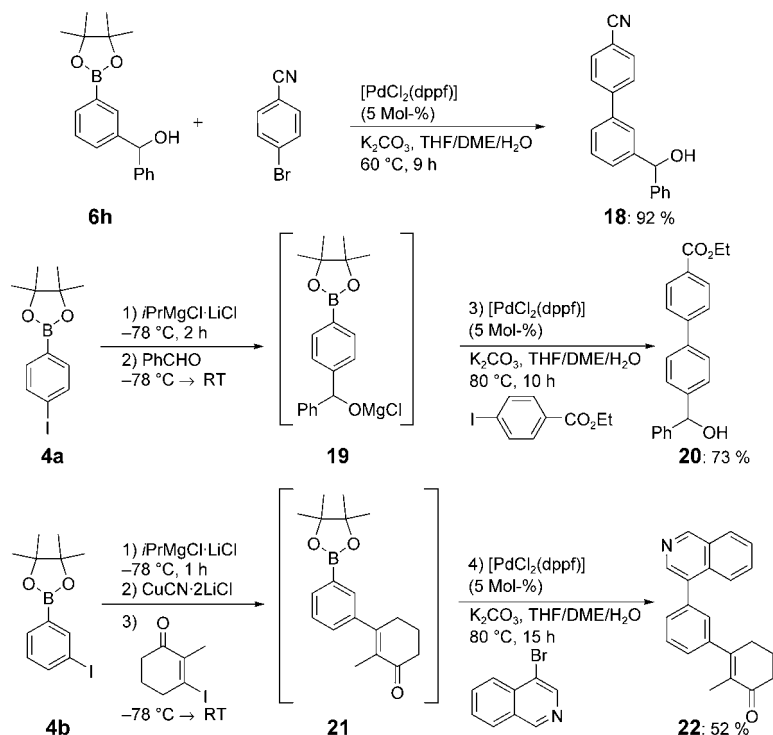
[5] P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390.

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

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

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

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



Scheme 4. Eintropfmagnesierung, Reaktion mit einem Elektrophil und Suzuki-Kreuzkupplung. DME = 1,2-Dimethoxyethan.