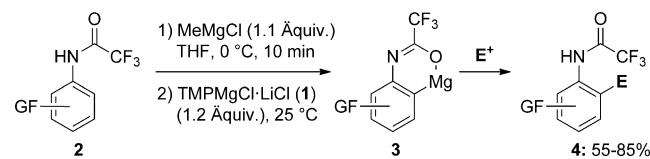


ortho- und meta-Magnesierung von funktionalisierten Anilinen und aminosubstituierten Pyridinen und Pyrazinen bei Raumtemperatur**

Gabriel Monzón, Ilaria Tirotta und Paul Knochel*

Die direkte Lithiierung^[1] von Anilinen oder Aminopyridinen ist eine wichtige Methode^[2] zur Synthese von funktionalisierten aminosubstituierten Arenen und N-Heterocyclen mit potenziellen Anwendungen als Virostatika^[3] oder Antibiotika.^[4] Insbesondere bietet die *ortho*-Lithiierung Zugang zu verschiedenen aminierten Arenen, jedoch sind starke Lithiumbasen wie *n*BuLi oder *t*BuLi inkompatibel mit Standardcarbonylfunktionalitäten wie Ester- und Nitrilgruppen oder auch empfindlichen heterocyclischen Strukturmotiven. Im Allgemeinen wird die Aminogruppe mit Pivaloyl-, *tert*-Butyloxycarbonyl- oder Trifluoracetylgruppen geschützt. Dies führt zu Substraten des Typs ArNHCOR, die nach Umsetzung mit zwei Äquivalenten Base ein *ortho*-lithiiertes dimetallisches Intermediat bilden.^[5] Gewöhnlich werden diese Lithiierungen bei tiefen Temperaturen durchgeführt,^[6] wobei die dirigierte Lithiierung von Trifluoracetamiden zu erheblichen Nebenprodukten führt.^[7] Kürzlich haben wir gezeigt, dass Arylmagnesiumreagentien durch Metallierung mit TMPMgCl·LiCl (1; TMP = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidyl)^[8] hergestellt werden können und dass diese Magnesierung mit empfindlichen funktionellen Gruppen kompatibel ist.^[9] Jedoch zeigte sich, dass die Magnesierung von Anilinen mit den meisten Schutzgruppen nur sehr schleppend und ineffizient verlief. Nach umfangreichen Experimenten stellte sich nun heraus, dass Trifluoracetamide des Typs 2 einfach von MeMgCl (1.1 Äquiv.) deprotoniert werden und der aromatische Ring bei Raumtemperatur mit TMPMgCl·LiCl (1; 1.2 Äquiv.) metalliert wird. Die so erhaltenen dimagnesierte Intermediates des Typs 3 wurden sehr effizient mit einer Reihe von Elektrophilen (E) abgefangen, um substituierte Aniline des Typs 4 zu erhalten (Schema 1).

Die Trifluoracetamide des Typs 2 können leicht aus den entsprechenden Anilinen in guten Ausbeuten erhalten werden und sind einfach handhabbare, kristalline Feststoffe.^[10] Behandlung des Dichloranilinderivats 2a (1.0 Äquiv.) mit MeMgCl (1.1 Äquiv., THF, 0°C, 10 min) und anschließende Zugabe von TMPMgCl·LiCl (1; 1.2 Äquiv., 25°C, 4 h) führte zum erwarteten *ortho*-magnesierten Intermediat 3, das mit verschiedenen Elektrophilen wie Iod (Tabelle 1, Ein-



FG = Cl, Br, CF₃, CN, CO₂Et, CO₂Me

E⁺ = Aryl- und Heteroarylhalogenide, Allylhalogenide, Aldehyde, Säurechloride

Schema 1. *ortho*-Magnesierung von Trifluoracetamiden (3) und Reaktion mit Elektrophilen (E) zu Amiden 4.

trag 1), Ethyl-2-(brommethyl)acrylat^[11] (Eintrag 2) oder (BrCl₂C₂) (Eintrag 3) zu den entsprechend funktionalisierten Anilinderivaten 4a-c in 68–72 % Ausbeute reagiert. Eine zweite *ortho*-Metallierung von 4c konnte durch dieselbe Reaktionssequenz mit einer Metallierungszeit von 4 h bei 25°C realisiert werden. Nach Iodolyse wurde das tetrahalogenierte Anilid 4d in 69 % Ausbeute erhalten (Eintrag 4). Diese zweifache *ortho*-*ortho*'-Funktionalisierung erlaubt eine vielseitige Synthese von pentasubstituierten Anilinderivaten. So lieferte die Reaktion des dimagnesierten Derivats von 2a mit MeSSO₂Me den Thioether 4e in 76 % Ausbeute. Die Anwendung der gleichen Metallierungssequenz auf 4e (THF, 25°C, 4 h) lieferte ein Dimagnesium-Intermediat, das nach Transmetallierung mit CuCN·2 LiCl^[12] (1.1 Äquiv.), Acylierung mit 4-Chlorbenzoylchlorid (–20 bis 25°C, 3 h) und Aufarbeitung (gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung) direkt das ungeschützte Anilin 4f in 81 % Ausbeute ergab (Schema 2).

Ebenso wurde das Bis(trifluormethyl)trifluoracetamid 2b unter diesen optimierten Bedingungen (25°C, 4 h) magnesiert. Nach Bromierung wurde das *ortho*-Bromanilid 4g in 74 % Ausbeute erhalten. Die weitere Magnesierung von 4g mit MeMgCl und TMPMgCl·LiCl (1; 1.2 Äquiv., 25°C, 4 h) gefolgt von einer Transmetallierung mit ZnCl₂ (1.2 Äquiv., 0°C, 10 min) und Negishi-Kreuzkupplung^[13] (3 % [Pd(dba)₂], 5 % P(*o*-furyl)₃,^[14] 50°C, 3 h) ergab das Biphenyl 4h in 78 % Ausbeute (Schema 2). Die Verwendung einer Magnesium-Base (1) anstelle einer starken Lithium-Base^[15] ermöglichte die Verwendung einer andernfalls inkompatiblen Nitrilfunktion im Ausgangstrifluoracetamid. So lieferte die Magnesierung des Benzonitrils 2c (25°C, 2 h) mit unserem System ein raumtemperaturstables Magnesiumintermediat, das nach Negishi-Kreuzkupplung^[13] (25°C, 3 h) zum Biphenyl 4i in 65 % Ausbeute führte (Tabelle 1, Eintrag 5). Das Aminonitril 2d wurde analog magnesiert (25°C, 3 h) und mit verschiedenen Elektrophilen umgesetzt. Die erwarteten Produkte 4j–l wurden in 72–85 % Ausbeute erhalten (Einträge 6–8). Die Metallierung von Trifluoracetamiden mit weniger elektro-nenziehenden Substituenten, wie dem Chlorderivat 2e, lieferte die besten Resultate mit der Kombination MeMgCl (1.1 Äquiv., 0°C, 10 min) und TMP₂Mg·2 LiCl^[16] (5;

[*] M. Sc. G. Monzón, Dr. I. Tirotta, Prof. Dr. P. Knochel
Ludwig-Maximilians-Universität München, Department Chemie
Butenandtstraße 5–13, Haus F, 81377 München (Deutschland)
E-Mail: Paul.Knochel@cup.uni-muenchen.de

[**] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie und dem European Research Council (ERC) für finanzielle Unterstützung sowie der Evonik Industries AG (Hanau) und der BASF SE (Ludwigshafen) für großzügige Chemikalienspenden.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201205465> zu finden.

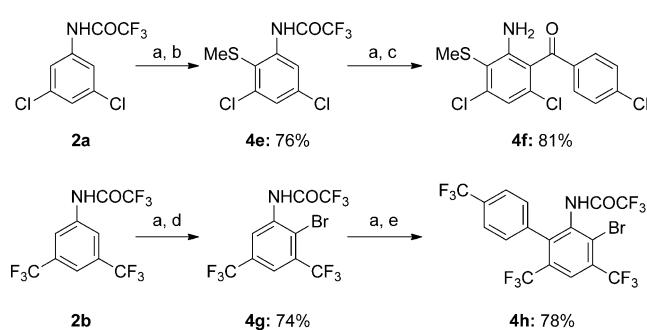
Tabelle 1: Produkte **4**, die durch direkte Magnesierung von Trifluoracetamiden **2** und Reaktion mit Elektrophilen erhalten wurden.

Nr.	Substrat, <i>T</i> [°C], <i>t</i> [h]	Elektrophil	Produkt, Ausbeute [%] ^[a]
1	2a , 25, 4	I_2	4a : E = I, 72
2	2a , 25, 4	$\text{CH}_2\text{C}(\text{E}=\text{CH}_2)\text{CO}_2\text{Et}$	4b : E = $\text{CH}_2\text{C}(\text{E}=\text{CH}_2)\text{CO}_2\text{Et}$, 70 ^[d]
3	2a , 25, 4	$(\text{BrCl}_2\text{C})_2$	4c : E = Br, 68
4	4c , 25, 4	I_2	4d : E = I, 69
5	2c : 25, 2	$p\text{-IC}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{Et}$	4i : $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{Et}$; 65 ^[e]
6	2d , 25, 3 ^[b]	3-Bromcyclohexen	4j : E = 2-Cyclohexenyl, 72 ^[d]
7	2d , 25, 3 ^[b]	$p\text{-IC}_6\text{H}_4\text{OMe}$	4k : E = $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{OMe}$, 75 ^[e]
8	2d , 25, 3 ^[b]	$(\text{BrCl}_2\text{C})_2$	4l : E = Br, 85
9	2e , 25, 5 ^[c]	$p\text{-IC}_6\text{H}_4\text{Me}$	4m : E = $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{Me}$, 65 ^[e]
10	2e , 25, 5 ^[c]	$\text{BrCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	4n : E = $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, 65 ^[d]
11	2f , 25, 8 ^[c]	MeSSO_2Me	4o , 75
12	2g , 5, 3	$(\text{BrCl}_2\text{C})_2$	4p : E = Br, 78
13	2g , 5, 3	3-Bromcyclohexen	4q : E = 2-Cyclohexenyl, 65 ^[d]
14	2h , 25, 4	$\text{CH}_2\text{C}(\text{E}=\text{CH}_2)\text{CO}_2\text{Et}$	4r , 75 ^[d]

Tabelle 1: (Fortsetzung)

Nr.	Substrat, <i>T</i> [°C], <i>t</i> [h]	Elektrophil	Produkt, Ausbeute [%] ^[a]
15	2i , 25, 4	$p\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CHO}$	4s , 71

[a] Ausbeute an isoliertem, analytisch reinem Produkt. [b] $\text{TMPPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (2.0 Äquiv.) wurde verwendet. [c] $\text{TMPP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ (1.2 Äquiv.) wurde verwendet. [d] 10% $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ wurden zugegeben. [e] Erhalten durch Pd-katalysierte Kreuzkupplung mit 3% $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ und 5% $\text{P}(\text{o-furyl})_3$ nach Transmetallierung mit ZnCl_2 (1.2 Äquiv.).



Schema 2: Doppelte Metallierung der Trifluoracetamide **2a** und **2b**.

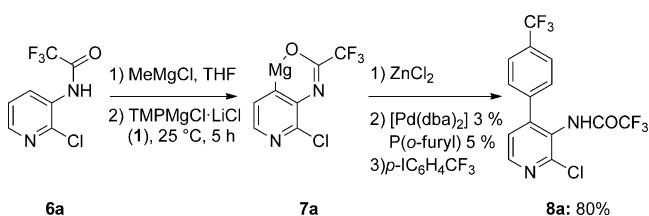
Reagentien und Bedingungen: a) MeMgCl , THF (1.1 Äquiv., 0°C, 10 min) dann $\text{TMPPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1; 1.2 Äquiv., 25°C, 4 h). b) MeSSO_2Me (1.1 Äquiv., -20°C, 2 h). c) $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (1.1 Äquiv., -20 bis 25°C, 3 h) dann NH_4Cl . d) $(\text{BrCl}_2\text{C})_2$ (1.1 Äquiv., 0 bis 25°C, 1 h). e) ZnCl_2 (1.2 Äquiv., 0°C, 10 min) dann $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ (3%), $\text{P}(\text{o-furyl})$ (5%) und $p\text{-IC}_6\text{H}_4\text{CF}_3$ (1.1 Äquiv., 50°C, 3 h). TMP = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidyl, dba = Dibenzylidenacetone.

1.2 Äquiv., 25°C, 5 h). Kreuzkupplung oder Allylierung des intermediären Magnesiumreagens gab die gewünschten Produkte **4m** und **4n** in 65% Ausbeute (Einträge 9 und 10). Ebenso wurde das Chlortrifluormethyltrifluoracetamid **2f** mit der oben genannten Kombination bestmöglich metalliert (25°C, 8 h). Nach Reaktion mit MeSSO_2Me (-20°C, 2 h) erhielt man den Thioether **4o** in 75% Ausbeute (Eintrag 11). Die hohe kinetische Aktivität von $\text{TMPPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**1**) ermöglicht sogar eine *meta*-Magnesierung.^[17] So wurde das Chlorfluoranilid **2g** mit $\text{TMPPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**1**; 1.2 Äquiv., 5°C, 3 h) regioselektiv in Position 3 metalliert. Bromierung oder Allylierung lieferten die 1,2,3,4-tetrasubstituierten Anilide **4p** und **4q** in 65–78% Ausbeute (Einträge 12 und 13). Bemerkenswerterweise stört ein Estersubstituent die Metallierungssequenz nicht (es wurde keine Addition von MeMgCl an den Ester beobachtet). Demnach wurden die Benzoate **2h** und **2i** der Metallierungsprozedur unterworfen (MeMgCl 1.1 Äquiv., 0°C, 10 min; $\text{TMPPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**1**) 1.2 Äquiv., 25°C, 4 h) und die gewünschten Magnesiumintermediate erhalten. Allylierung mit Ethyl-2-(brommethyl)acrylat^[11] ergab das pentasubstituierte Benzoat **4r** in 75% Ausbeute (Eintrag 14), wohingegen die Zugabe von *p*-Anisaldehyd zum magnesier-

ten Methylbenzoat direkt zu Lacton **4s** in 71% Ausbeute führte (Eintrag 15). Der Großteil der Produkte des Typs **4** kann problemlos mit K_2CO_3 (3 Äquiv, in MeOH/H₂O (1:1), 25°C, 12 h; 80–95% Ausbeute) zu den entsprechenden Anilinen des Typs **12** entschützt werden.^[18,19]

Die selektive Metallierung von funktionalisierten Aminopyridinen ist von besonderem Interesse, da die hieraus erhältlichen Produkte pharmazeutisch relevante Vorstufen sind.^[20] Unsere neu entwickelte Metallierungssequenz ermöglicht eine einfache, regioselektive Magnesierung der Aminopyridine **6a,b** und des Aminopyrazins **6c**. Metallierung von **6a** (MeMgCl 1.1 Äquiv., 0°C, 10 min; TMPMgCl-LiCl (**1**) 1.5 Äquiv., 25°C, 5 h) ergab das 4-Pyridylmagnesium-derivat **7a**, das nach Pd-katalysierter Kreuzkupplung unter Standardbedingungen das 2,3,4-trisubstituierte Pyridin **8a** in 80% Ausbeute lieferte (Schema 3).

Das Magnesiumreagens **7a** wurde auch bromiert ((BrCl₂)₂; 0 bis 25°C, 1 h), um das Brompyridin **8b** in 67% Ausbeute zu erhalten (Tabelle 2, Eintrag 1). Das Pyridyltrifluoracetamid **6b** wurde auf dieselbe Weise metalliert (25°C, 4 h) und anschließend, wie bereits beschrieben, allyliert,



Schema 3. Metallierungssequenz, die zu 4-magnesierten Aminopyridinen des Typs **7** führt, und nachfolgende Reaktion mit einem Elektrophil zum trisubstituierten Pyridin **8a**.

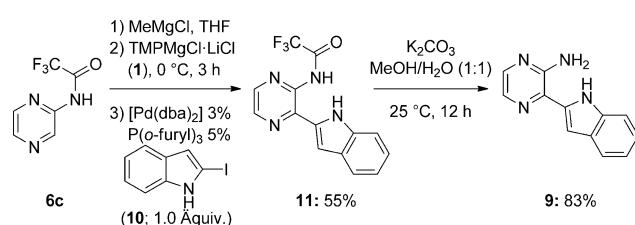
Tabelle 2: Produkte **8**, die durch direkte Magnesierung von N-heterocyclischen Trifluoracetamiden und Reaktion mit Elektrophilen erhalten wurden.

Nr.	Substrat, T [°C], t [h]	Elektrophil	Produkt, Ausb. [%] ^[a]
1	6a , 25, 5 ^[b]	(BrCl ₂) ₂	8b : E = Br, 67
2	6b , 25, 4	3-Bromcyclohexen	8c , E = 2-Cyclohexenyl; 65 ^[c]
3	6b , 25, 4	p-IC ₆ H ₄ CO ₂ Et	8d , E = p-C ₆ H ₄ CO ₂ Et, 66 ^[d]
4	6b , 25, 4	(BrCl ₂) ₂	8e , E = Br, 65
5	6c , 0, 3	(BrCl ₂) ₂	8f , E = Br, 65
6	6c , 0, 3	p-IC ₆ H ₄ CO ₂ Et	8g , E = p-C ₆ H ₄ CO ₂ Et, 65 ^[d]

[a] Ausbeute an isoliertem, analytisch reinem Produkt. [b] TMPMgCl-LiCl (1.5 Äquiv.) wurde verwendet. [c] 10% CuCN-2 LiCl wurden zugegeben. [d] Erhalten durch Pd-katalysierte Kreuzkupplung mit 3% [Pd(dba)₂] und 5% P(o-furyl)₃ nach Transmetallierung mit ZnCl₂ (1.2 Äquiv.).

aryliert und bromiert, um die Pyridine **8c–e** in 65–66% Ausbeute zu erhalten (Einträge 2–4). Das leicht zugängliche Pyrazyltrifluoracetamid **6c** wurde unter unseren Bedingungen (0°C, 3 h) metalliert und durch Bromierung sowie Kreuzkupplung zu den entsprechenden Pyrazinen **8f–g** in 65% Ausbeute funktionalisiert (Einträge 5 und 6).

Als ein praktisches Anwendungsbeispiel unserer Standardmetallierungsprozedur (0°C, 3 h) synthetisierten wir den GSK-3- und Lck-Proteinkinase-Inhibitor **9**.^[21] Nach Transmetallierung mit ZnCl₂ und Pd-katalysierter Kreuzkupplung mit ungeschütztem 2-Iodindol^[22] wurde das Pyrazin **11** in 55% Ausbeute isoliert. Entschützung mit K_2CO_3 in MeOH/H₂O (1:1) lieferte den Kinase-Inhibitor **9** in 83% Ausbeute (Schema 4).



Schema 4. Synthese des GSK-3- und Lck-Proteinkinase-Inhibitors **9** durch chemoselektive Magnesierung und anschließende Entschützung.

Zusammenfassend haben wir eine praktische Magnesierung der Trifluoracetamide von Anilinen, Aminopyridinen und Aminopyrazinen entwickelt, die zumeist bei Raumtemperatur erfolgt. Sie ist kompatibel mit verschiedenen Carbonylfunktionalitäten und liefert nach Reaktion mit Aryl-, Heteroaryl- und Allylhalogenen, Bromierungs- oder Acylierungsreagentien die substituierten Aniline in guten Ausbeuten. Mit dieser Methode können sowohl *ortho*-*ortho*'- als auch *meta*-Positionen relativ zur NH₂-Gruppe funktionalisiert werden. Die Erweiterung der Methode auf andere biologisch relevante Heterocyclen ist Gegenstand aktueller Studien.

Experimentelles

Typische Arbeitsvorschrift für die Synthese von **4k**: Eine Lösung von *N*-(3-Cyanophenyl)-2,2,2-trifluoracetamid (**2d**; 428 mg, 2.0 mmol, 1.0 Äquiv.) in absolutem THF (2 mL) wurde bei 0°C 10 min mit MeMgCl (2.85 M in THF, 1.1 Äquiv.) umgesetzt. Dann wurde TMPMgCl-LiCl (**1**; 1.07 M in THF, 2 Äquiv.) zugegeben und 3 h bei 25°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0°C gekühlt, ZnCl₂ (1.0 M in THF, 1.2 Äquiv.) zugegeben und wiederum 15 min gerührt. Anschließend wurde [Pd(dba)₂] (35 mg, 0.03 Äquiv.), P(o-furyl)₃ (23 mg, 0.05 Äquiv.) und 4-Iodanisol (514 mg, 2.2 mmol, 1.1 Äquiv.) zugegeben und 3 h bei 25°C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung beendet und das Reaktionsgemisch mit CH₂Cl₂ und EtOAc extrahiert. Säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, iHex/EtOAc 9:1) lieferte das Produkt **4k** als farblosen Feststoff (480 mg, 75%).

Eingegangen am 11. Juli 2012

Online veröffentlicht am 20. September 2012

Stichwörter: Aminoheterocyclen · Aniline · Magnesierungen · Metallierungen

- [1] a) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879; b) F. Leroux, P. Jeschke, M. Schlosser, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 827; c) M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2256; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206.
- [2] a) W. Fuhrer, H. W. Gschwend, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1133; b) J. M. Muchowski, M. C. Venuti, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4798; c) I. Cho, L. Gong, J. M. Muchowski, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7288; d) P. Stanetty, H. Koller, M. Mihovilovic, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6833.
- [3] T. A. Kelly, U. R. Patel, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1875.
- [4] a) J. N. Reed, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5505; b) M. A. Siddiqui, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5463; c) M. A. Siddiqui, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1523.
- [5] a) T. A. Mulhern, M. Davis, J. J. Krikke, J. A. Thomas, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5537; b) S. Takagishi, G. Katsoulos, M. Schlosser, *Synlett* **1992**, 360.
- [6] a) B. McKittrick, A. Failli, R. J. Steffan, R. M. Soll, P. Hughes, J. Schmid, A. A. Asselin, C. C. Shaw, R. Noureldin, G. Gavin, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 2151; b) R. Sanz, V. Guilarte, N. Garcia, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3860.
- [7] a) V. Guilarte, M. P. Castroviejo, P. García-García, M. A. Fernández-Rodríguez, R. Sanz, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3416; b) R. D. Clark, J. M. Caroon, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2804.
- [8] a) A. Krasovskiy, V. Krasovskaya, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3024; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2958; b) W. Lin, O. Baron, P. Knochel, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5673; c) M. Mosrin, P. Knochel, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2497; d) M. Mosrin, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1468; e) C. Dunst, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6972.
- [9] B. Haag, M. Mosrin, I. Hiriyakkanavar, V. Malakhov, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9968; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9794.
- [10] J.-P. Gotteland, A. Delhon, D. Junquéro, P. Oms, S. Halazy, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 533.
- [11] J. Villiéras, M. Rambaud, *Org. Synth.* **1988**, *66*, 220.
- [12] P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390.
- [13] E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340.
- [14] V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585.
- [15] a) J. J. Gammon, V. H. Gessner, G. R. Barker, J. Granander, A. C. Whitwood, C. Strohmann, P. O'Brien, B. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13922; b) B. Lecache, N. Duguet, H. Oulyadi, C. Fressigné, A. Harrison-Marchand, Y. Yamamoto, K. Tomioka, J. Maddaluno, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1907; c) H. Lange, K. Bergander, R. Fröhlich, S. Kehr, S. Nakamura, N. Shibata, T. Toru, D. Hoppe, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 88; d) R. Otte, B. Wibbeling, R. Fröhlich, S. Nakamura, N. Shibata, T. Toru, D. Hoppe, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8636; e) F. Marr, D. Hoppe, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4217; f) R. von Bülow, H. Gornitzka, T. Kottke, D. Stalke, *Chem. Commun.* **1996**, 1639.
- [16] a) G. C. Clososki, C. J. Rohbogner, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7825; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7681; b) C. J. Rohbogner, G. C. Clososki, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1526; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1503; c) C. J. Rohbogner, S. H. Wunderlich, G. C. Clososki, P. Knochel, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *1781*; d) C. J. Rohbogner, S. Wirth, P. Knochel, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1984; e) S. H. Wunderlich, C. J. Rohbogner, A. Unsinn, P. Knochel, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 339.
- [17] Eine *meta*-Magnesierung findet sich in: a) D. R. Armstrong, L. Balloch, E. Hevia, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, C. T. O'Hara, S. D. Robertson, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1234; b) D. R. Armstrong, W. Clegg, S. H. Dale, E. Hevia, L. M. Hogg, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3859; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3775; c) A. H. Stoll, P. Knochel, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 113.
- [18] T. W. Greene, P. G. M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis* (Hrsg.: T. W. Greene, P. G. M. Wuts), Wiley, New York, **1999**, S. 556–557.
- [19] Synthese von **12a**: Eine Lösung von **4q** (321 mg, 1 mmol, 1 Äquiv.) in MeOH:H₂O (1:1, 4 mL) wurde mit K₂CO₃ (413 mg, 3 mmol, 3 Äquiv.) versetzt und 12 h bei 25°C gerührt. Nach Filtration, Trocknen über Na₂SO₄ und säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, iHex/EtOAc = 95:5) wurde das Anilin **12a** als schwach orangefarbenes Öl (214 mg, 95%) erhalten.
- [20] a) W. Lumeras, L. Vidal, B. Vidal, C. Balagué, A. Orellana, M. Maldonado, M. Domínguez, V. Segarra, F. Caturla, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7899; b) M. McLaughlin, M. Palucki, I. W. Davies, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3307; c) J. J. Song, Z. Tan, F. Gallou, J. Xu, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6512.
- [21] S. L. Harbeson, M. J. Arnott, J. Green, V. Savic, WO 03066629, 2003.
- [22] J. Bergman, L. Venemalm, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2495.