

***Neuartige Kupfer-katalysierte und
übergangsmetallfreie Methoden zum Aufbau von
Heterocyclen***

**Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)**

**Fakultät Naturwissenschaften
Universität Hohenheim**

Institut für Chemie

**vorgelegt von
Szymon Piotr Rekowski
aus Bytów**

2022

Dekan bzw. Dekanin: Prof. Dr. Uwe Beifuss

1. berichtende Person: Prof. Dr. Uwe Beifuss

2. berichtende Person: Prof. Dr. Henry Strasdeit

3. Prüfer: Prof. Dr. Walter Vetter

Eingereicht am: 14.06.2022

Mündliche Prüfung am: 30.09.2022

Vorbemerkungen

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Uwe Beifuss am Institut für Chemie an der Universität Hohenheim im Zeitraum zwischen Dezember 2015 und Juni 2020 angefertigt. Teile der Ergebnisse, die in dieser Arbeit präsentiert werden, sind bereits in Fachzeitschriften veröffentlicht worden:

1. Szymon P. Rekowski, Aabid A. Wani, Jürgen Conrad, Prasad V. Bharatam, Wolfgang Frey, Uwe Beifuss
"Transition metal-free diastereospecific synthesis of (Z)-2-arylidene-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxines by reaction of (Z)-1,2-dibromo-3-aryl-2-propenes with catechols"
Tetrahedron **2020**, 76, 131482
2. Szymon P. Rekowski, Bettina K. Kroener, Deepika Kathuria, Aabid A. Wani, Sumit S. Chourasiya, Jürgen Conrad, Prasad V. Bharatam, Wolfgang Frey, Uwe Beifuss
"A novel copper-catalyzed, hydrazine-free synthesis of *N*-1 unsubstituted 1*H*-indazoles using stable guanylhydrazone salts as substrates"
Tetrahedron **2021**, 91, 132192

Die Co-Autoren betreffend

Prof. Dr. Uwe Beifuss war der betreuende Professor der vorliegenden Arbeit und gab zahlreiche Anregungen zur Themenstellung. Er war an der Konzeption der Publikationen beteiligt und als "Corresponding Author" in den gesamten Publikationsprozess der beiden Manuskripte eingebunden.

Prof. Dr. Prasad V. Bharatam war federführend für den Großteil der DFT-Kalkulationen verantwortlich. Diese wurden durchgeführt, um den mechanistischen Verlauf der durchgeführten Reaktionen näher zu beleuchten.

M. Sc. Aabid A. Wani führte die DFT-Kalkulationen unter Anleitung von Prof. Dr. Prasad V. Bharatam aus.

Dr. Wolfgang Frey hat die Röntgenkristallstrukturanalysen der Verbindungen (Z)-**80a** und (E)-**86a** durchgeführt.

Dr. Deepika Kathuria und Dr. Sumit S. Chourasiya waren an der Entwicklung und der Optimierung der Modellreaktion für die zweite Publikation beteiligt.

Dipl.-Chem. Bettina K. Kroener war an der Optimierung der Modellreaktion für die zweite Publikation beteiligt.

Dr. Jürgen Conrad war eine große Hilfe bei der Auswertung der NMR-Spektren und der Strukturaufklärung der beiden Modellverbindungen (Z)-**80a** und (E)-**86a**. Zudem führte er die DFT-Kalkulationen zur Strukturaufklärung des Guanylhydrazon-Salzes (E)-**86a** (E/Z-Konfiguration der C,N-Doppelbindung) aus der zweiten Publikation durch.

Den Autor betreffend

Publikation 1

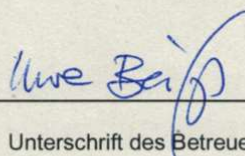
Dipl.-Chem. Szymon Piotr Rekowski war an der Planung und Entwicklung der Modellreaktion beteiligt. Er führte die dazugehörigen Literaturrecherchen durch. Er hat alle chemischen Synthesen durchgeführt. Er hat die analytische und spektroskopische Charakterisierung aller von ihm synthetisierten Verbindungen vorgenommen. Die Ergebnisse hat er zusammengestellt und interpretiert. Darüber hinaus hat er das Manuskript entworfen und bearbeitet sowie die „Supplementary Information“ verfasst. Er hat alle dazugehörigen Tabellen, Schemata und Abbildungen gezeichnet.

Publikation 2

Dipl.-Chem. Szymon Piotr Rekowski war an der Planung und Entwicklung der Modellreaktion beteiligt. Er führte die dazugehörigen Literaturrecherchen durch. Abgesehen von der Optimierung der Modellreaktion hat er alle chemischen Umsetzungen eigenhändig durchgeführt. Er hat die analytische und spektroskopische Charakterisierung aller von ihm synthetisierten Verbindungen vorgenommen. Die Ergebnisse hat er zusammengestellt und interpretiert. Weiterhin hat er das Manuskript entworfen und bearbeitet sowie die „Supplementary Information“ verfasst. Er hat alle dazugehörigen Tabellen, Schemata und Abbildungen gezeichnet.

Stuttgart, 14.06.2022

(Ort, Datum)



Unterschrift des Betreuers

Inhalt

1. Einleitung.....	7
2. Synthesen zum Aufbau von Heterocyclen.....	10
2.1 Übergangsmetallkatalysierte Synthesen zum Aufbau von Heterocyclen	10
2.1.1 Ru-katalysierte Synthesen zum Aufbau von Heterocyclen.....	10
2.1.2 Pd-katalysierte Synthesen zum Aufbau von Heterocyclen.....	11
2.1.3 Cu-katalysierte Synthesen zum Aufbau von Heterocyclen.....	15
2.2 Pericyclische Reaktionen in der Heterocyclen-Synthese	19
2.3 Photochemische und elektrochemische Reaktionen in der Heterocyclen-Synthese	20
2.4 Radikalische Cyclisierungen.....	21
2.5 Kationische Cyclisierungen	22
2.6 Anionische Cyclisierungen	23
3. Ziel der Arbeit	25
4. Manuskripte	27
4.1 "Transition metal-free diastereospecific synthesis of (Z)-2-arylidene-2,3 dihydrobenzo[b][1,4]dioxines by reaction of (Z)-1,2-dibromo-3-aryl-2-propenes with catechols" ^[208]	27
4.2 "A novel copper-catalyzed, hydrazine-free synthesis of N-1 unsubstituted 1H-indazoles using stable guanyldiazotone salts as substrates" ^[209]	101
5. Abschlussdiskussion	197
5.1 Synthesemethoden zum Aufbau von 2-Arylidene-2,3-dihydrobenzodioxinen 80	197
5.2 Diastereoselektive und übergangsmetallfreie Herstellung von (Z)-2-Arylidene-2,3-dihydrobenzodioxinen (Z)- 80 durch Umsatz von (Z)-1,2-Dibrompropenen (Z)- 82 mit Catecholen 83	199
5.2.1 Ausarbeitung der Synthese von (Z)-2-Benzylidene-2,3-dihydrobenzodioxin (Z)- 80a	199
5.2.2 Substratsynthese und Substratbreite der übergangsmetallfreien Synthese von (Z)-2-Arylidene-2,3-dihydrobenzodioxinen (Z)- 80b-I	202
5.2.3 Strukturaufklärung der (Z)-2-Arylidene-2,3-dihydrobenzodioxine (Z)- 80a-I	204
5.2.4 DFT-Kalkulationen zum Reaktionsmechanismus der übergangsmetallfreien Synthese von (Z)-2-Arylidene-2,3-dihydrobenzodioxinen (Z)- 80a-I	207
5.2.5 Reaktionsmechanismus der übergangsmetallfreien Synthese von (Z)-2-Arylidene-2,3-dihydrobenzodioxinen (Z)- 80	208
5.2.6 Zusammenfassung des ersten Teils der Arbeit	210
5.3 Synthesemethoden zum Aufbau von N-1 unsubstituierten 1H-Indazolen 84	211
5.4 Neuartige hydrazinfreie und Cu(I)-katalysierte Cyclisierung zum Aufbau von N-1 unsubstituierten 1H-Indazolen 84 über Guanyldiazotone-Salze 86	213
5.4.1 Ausarbeitung der Synthese von 1H-Indazol (84)	214

5.4.2 Substratsynthese und Substratbreite der Cu(I)-katalysierten Cyclisierung von Guanylhydrazon-Salzen (<i>E</i>)- 86b-o zu 1 <i>H</i> -Indazolen 84b-o	216
5.4.3 Strukturaufklärung	218
5.4.3.1 Aufklärung der Struktur von Guanylhydrazon-Salzen (<i>E</i>)- 86a-o	218
5.4.3.2 Aufklärung der Struktur der 1 <i>H</i> -Indazole 84a-o	220
5.4.4 DFT-Kalkulationen zum Reaktionsmechanismus der Cu(I)-katalysierten Cyclisierung von Guanylhydrazon-Salzen (<i>E</i>)- 86 zu 1 <i>H</i> -Indazolen 84	220
5.4.5 Zusammenfassung des zweiten Teils der Arbeit.....	223
6. Zusammenfassungen	225
6.1 Zusammenfassung	225
6.2 Summary	227
7. Literaturverzeichnis	229
8. Abkürzungsverzeichnis.....	240
9. Danksagung	243
10. Eidesstattliche Versicherung über die eigenständig erbrachte Leistung gemäß § 18 Absatz 3 Satz 5 der Promotionsordnung der Universität Hohenheim für die Fakultäten Agrar-, Natur- sowie Wirtschafts- und Sozialwissenschaften	244
11. Tabellarischer Lebenslauf	246
12. Publikationsliste	247

1. Einleitung

In der Organischen Chemie werden cyclische Verbindungen in Carbo- und Heterocyclen unterteilt. Beide sind Grundbausteine vieler Naturstoffe sowie anderer biologisch aktiver Verbindungen und somit von hoher Bedeutung für die Life Sciences. Ein Beispiel für einen Wirkstoff, dessen Grundgerüst ausschließlich aus C-Atomen aufgebaut ist, stellt das Ethinylestradiol (**1**) dar (Abb. 1). Dabei handelt es sich um einen synthetischen Arzneistoff, der zur Substanzklasse der Steroide zählt und vor allem zur Empfängnisverhütung zum Einsatz kommt^[1].

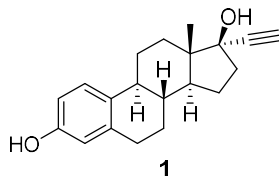


Abb. 1: Ethinylestradiol (**1**) als Beispiel für eine carbocyclische Verbindung.

Im Gegensatz dazu spricht man von einem Heterocyclen, wenn der Ring mindestens ein Heteroatom X enthält. Die häufigsten Heteroatome sind Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel. Bei den meisten Heterocyclen handelt es sich um drei- bis siebengliedrige Ringe. In Abbildung 2 ist eine Reihe von 5- und 6-Ringheterocyclen **2–8** mit einem oder zwei Heteroatomen dargestellt. Bei den gezeigten Strukturen handelt es sich um ungesättigte, partiell ungesättigte und vollständig gesättigte Heterocyclen.

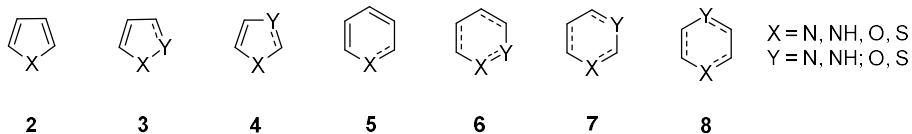


Abb. 2: 5- bzw. 6-Ringheterocyclen mit einem oder zwei Heteroatomen.

Heterocyclen kommen sehr häufig als Bestandteil von Naturstoffen vor, die eine Vielzahl von interessanten biologischen Aktivitäten aufweisen und daher von großer Bedeutung für die Medizinische Chemie sind. Dazu zählen unter anderem antibakterielle, antivirale, antimykotische, entzündungshemmende, zytostatische und blutdrucksenkende Eigenschaften^[5–17]. Eine Analyse der auf dem US-Markt zugelassenen niedermolekularen Medikamente offenbarte, dass 59% davon N-Heterocyclen sind^[16]. Den größten Anteil bei den 6-gliedrigen Ringen machen Piperidine, Pyridine und Piperazine aus, während bei den 5-gliedrigen Ringen die größte Bedeutung Pyrrolidinen, Thiazolen und Imidazolen zukommt. Ein bekanntes Medikament mit einem N-Heterocyclen ist das Diazepam (**9**) (Abb. 3), das zu der Substanzklasse der Benzodiazepine gehört und früher in Deutschland unter dem Namen Valium® sowohl als Anxiolytikum als auch als Schlafmittel vermarktet wurde^[17,18]. Ein weiteres bekanntes Beispiel für eine psychoaktive Substanz stellt das auf einem Piperidin-Gerüst basierende Fentanyl (**10**) dar. Es ist ein synthetisches Opioid, das als Analgetikum eingesetzt wird und 100-mal stärker wirksam ist als Morphin^[19]. Auch O-Heterocyclen stellen das Grundgerüst einiger auf dem Markt zugelassener Medikamente dar^[20]. Ein bekanntes Beispiel ist Artesunat (**11**). Dabei handelt es sich um einen halbsynthetischen Arzneistoff, der durch Derivatisierung des pflanzlichen Naturstoffs Artemisin, der aus den Blättern des Einjährigen Beifußes (*Artemisia annua*) extrahiert wird, hergestellt und zur Malariabekämpfung eingesetzt wird^[21]. Ein weiterer Wirkstoff mit einem O-Heterocyclen ist

Fosfomycin (**12**). Diese Verbindung, bei der sich um ein Oxiran handelt, wird als Antibiotikum unter anderem gegen bakterielle Infektionen des Harntraktes, gegen Meningitis und auch gegen Osteomyelitis verwendet^[22,23].

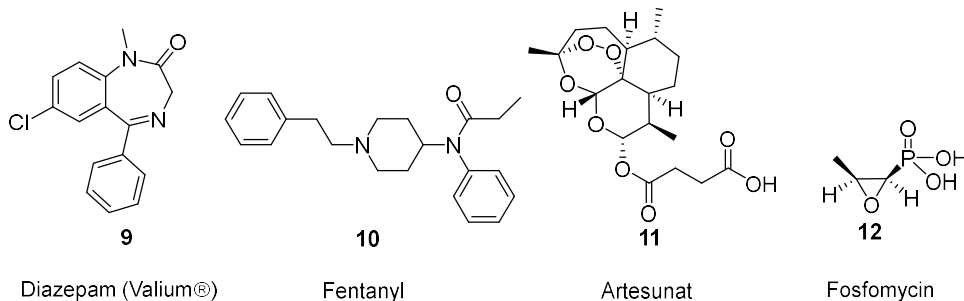


Abb. 3: Beispiele für auf dem Markt eingeführte Arzneimittel mit *N*- bzw. *O*-Heterocyclen.

Seit knapp zwei Jahren wird die Welt von der Covid-19-Pandemie heimgesucht, weshalb unter Hochdruck nach geeigneten Vakzinen sowie nach Arzneimitteln zur Behandlung von Covid-19-Erkrankungen geforscht wird. Bei der Entwicklung von geeigneten Impfstoffen spielen mRNA-Vakzine eine entscheidende Rolle. Die mRNA dient als Bauplan für die Proteinbiosynthese in Zellen^[24]. Die mRNA ist ein Polynucleotid **13**, das aus einem Zuckerphosphat-Rückgrat sowie entsprechenden Nucleinbasen aufgebaut ist. Im Zuckerphosphat-Rückgrat sind die Ribosen und Phosphatgruppen über Phosphordiester-Funktionen miteinander verknüpft. Die Stickstoffbasen der mRNA sind die Purine Adenin (**14**) und Guanin (**15**) sowie die Pyrimidine Cytosin (**16**) und Uracil (**17**), die allesamt heterocyclische Verbindungen darstellen (Abb. 4).

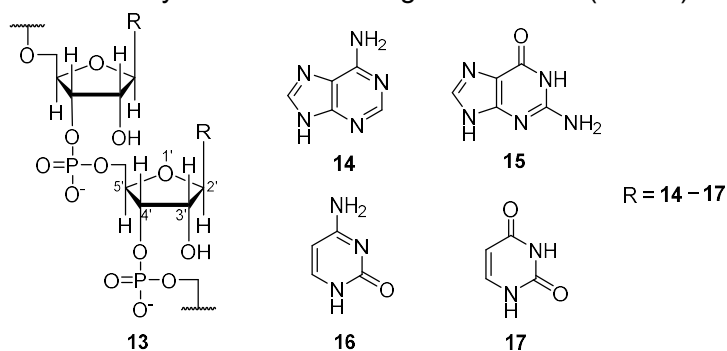


Abb. 4: Ausschnitt aus einer RNA **13** sowie die Strukturen der in RNA vorkommenden Nucleinbasen **14–17**.

Die mRNA-Impfstoffe bestehen aus synthetischen mRNA-Molekülen, die die Produktion eines Antigens lenken, welches eine Immunantwort hervorruft. Aufgrund ihrer Größe und ihrer negativen Ladung kann die mRNA die anionische Doppellipidschicht der Zellen nicht passieren. Daher benötigt man einen Hilfsstoff, um die mRNA in die Zelle zu transportieren. Um die Aufnahme der mRNA in die Zelle zu befördern und sie vor raschem enzymatischem Abbau zu schützen, setzt man auf verschiedene Hilfsstoffe. Hier kommen unter anderem Nanopartikel, die aus Lipiden oder Polymeren bestehen können zur Anwendung; sie sind auch als LNP bekannt^[25].

So entwickelte das deutsche Biotechnologieunternehmen Biontech in Zusammenarbeit mit dem US-Pharmakonzern Pfizer das Corona-Vakzin Tozinameran, das unter dem Handelsnamen Comirnaty[®] geläufig ist. Das Vakzin basiert auf der LNP-formulierten mRNA-Impftechnologie. Die

prophylaktische Effektivität dieser Technologie wurde schon bei verschiedenen viralen Erkrankungen in präklinischen Modellen erfolgreich nachgewiesen. Der Impfstoff weist eine Effektivität von 94.5% gegen SARS-Cov-2 auf und besitzt ähnliche Nebenwirkungen wie eine herkömmliche Virus-Impfung^[26–32]. Vor kurzem vermeldete Pfizer die Resultate der Phase-3-Studie seines Arzneimittels Paxlovid[®], das die Hospitalisierung oder den Tod von Covid-19-Patienten um 89% senkt. Es ist ein oral verabreichtes Kombinationspräparat, bestehend aus PF-07321332 (**18**) und Ritonavir (**19**) (Abb. 5). Paxlovid[®] ist ein SARS-CoV-2-3CL Protease-Inhibitor und könnte ein wirksames Mittel zur Bekämpfung der auftretenden Mutanten des SARS-CoV-2-Virus sein^[33].

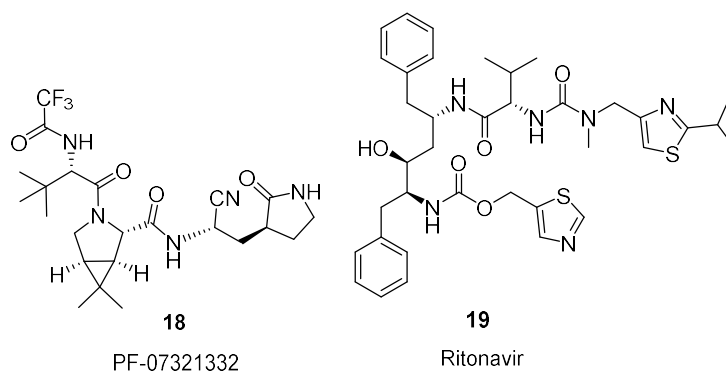


Abb. 5: Das Kombinationspräparat Paxlovid[®], bestehend aus PF-07321332 (**18**) und Ritonavir (**19**).

Die hier angesprochenen Beispiele von synthetisch aufgebauten biologisch aktiven Heterocyclen unterstreichen deren überaus große Bedeutung für die Medizinalchemie. Daraus ergibt sich zwangsläufig eine große Nachfrage nach effizienten Darstellungsmethoden zum Aufbau Heterocyclen.

2. Synthesen zum Aufbau von Heterocyclen

Die Methoden zum Aufbau von Heterocyclen sind vielfältig und lassen sich unterschiedlich klassifizieren. Eine Möglichkeit der Unterscheidung beruht auf der Art der Bindung, die beim Ringschluss gebildet wird; d.h. man unterscheidet zwischen C,C-, C,Het-, und Het,Het-Bindungsbildung. Eine weitere sehr attraktive Möglichkeit ist die Unterteilung nach dem Mechanismus der Ringbildung. Demnach bietet sich die Einteilung in übergangsmetallkatalysierte Reaktionen, pericyclische Reaktionen, photochemische Reaktionen, elektrochemische Reaktionen, radikalische Reaktionen, kationische Reaktionen und anionische Reaktionen an. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Unterscheidung zwischen einfachen Cyclisierungsreaktionen und Cyclisierungen, die Bestandteil einer Domino-Reaktion sind. Unter Domino-Reaktionen versteht man mehrere nacheinander ablaufende Reaktionen, in denen die jeweils nachfolgende Reaktion an den Funktionalitäten erfolgt, die im vorangehenden Schritt gebildet wurden. Der Vorteil der Domino-Reaktionen besteht darin, dass alle Teilreaktionen unter denselben Reaktionsbedingungen und mit vergleichbaren Geschwindigkeiten ablaufen, sodass eine Isolierung bzw. Reinigung von Zwischenprodukten entfällt. Ein besonders interessantes Teilgebiet der Domino-Reaktionen ist die Mehrkomponentenreaktion, bei denen mindestens drei Reaktionspartner in einem Reaktionsgefäß miteinander reagieren. Die Einteilung der Heterocyclen-Synthesen, die im Folgenden näher vorgestellt werden, erfolgt nach dem Mechanismus der Ringbildung. In Kapitel 2.1 werden aktuelle Entwicklungen der übergangsmetallkatalysierten Heterocyclen-Synthese skizziert. Anschließend werden in den Kapiteln 2.2 bis 2.5 pericyclische Reaktionen, photochemische und elektrochemische Reaktionen, radikalische sowie kationische Reaktionen vorgestellt. Das abschließende Kapitel 2.6 widmet sich anionischen Reaktionen zum Aufbau von Heterocyclen.

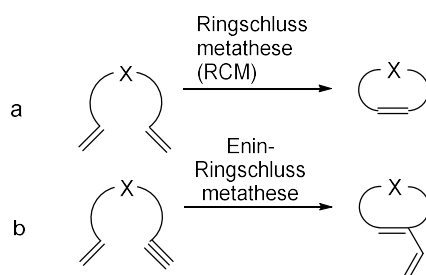
2.1 Übergangsmetallkatalysierte Synthesen zum Aufbau von Heterocyclen

Es gibt sehr viele Übergangsmetall-Katalysatoren, die in der Heterocyclen-Synthese eingesetzt werden. Zu den wichtigsten zählen Ru-, Pd-, Cu-, Fe-, Au- und Ag-Verbindungen^[34-43]. Im Folgenden werden einige wichtige Anwendungen von Übergangsmetallkatalysatoren in der Heterocyclen-Synthese vorgestellt. Daneben werden auch zahlreiche auf anderen Übergangsmetallen basierende Katalysatoren benutzt.

2.1.1 Ru-katalysierte Synthesen zum Aufbau von Heterocyclen

Mit Ru-Komplexen lassen sich zahlreiche Transformationen, wie z.B. die Azid-Alkin-Kupplung erfolgreich katalysieren^[44]. Die bekannteste Ru-katalysierte Reaktion stellt aber zweifellos die Metathese dar, bei der neue C,C-Doppelbindungen geknüpft werden und die mechanistisch als Abfolge einer [2+2]-Cycloaddition und einer retro-[2+2]-Cycloaddition verläuft^[45]. Der Umstand, dass bei intramolekularen Metathese-Reaktionen ein Ring aufgebaut wird, kann auch für die Heterocyclen-Synthese ausgenutzt werden. Wichtig dabei ist, dass in dem zu cyclisierenden System mindestens ein Heteroatom enthalten ist. Grundsätzlich gibt es mehrere Herangehensweisen, um Heterocyclen mittels Metathese aufzubauen (Schema 1).

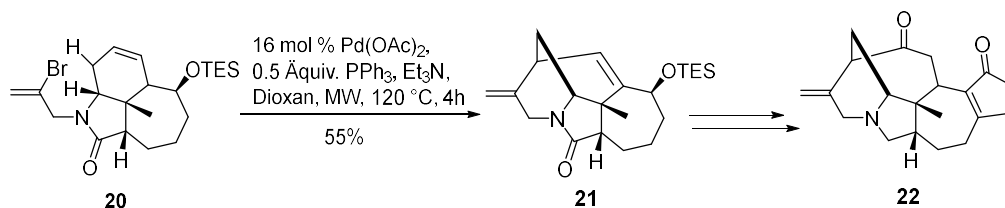
Der einfachste Ansatz ist die Ringschlussmetathese (engl. Ring-Closing-Metathesis, RCM), bei der zwei terminale C,C-Doppelbindungen unter Bildung eines ungesättigten Rings abreagieren (Schema 1a). Ein zweiter Ansatz ist die Enin-Ringschlussmetathese, bei der ein 1,3-Dien durch intramolekulare Umsetzung eines Enins entsteht (Schema 1b). Die dabei entstandenen cyclischen Produkte lassen sich in weiteren Schritten aromatisieren bzw. weiter funktionalisieren. Auf diese Weise lassen sich zahlreiche Heterocyclen wie etwa Furane, Pyrrole und Pyridine effizient darstellen. Daneben kann auch noch die Kreuzmetathese (engl. Cross-Metathesis, CM) geeignet funktionalisierter Alkene für den Aufbau von Heterocyclen herangezogen werden. Das zunächst gebildete *E*-Alken wird isomerisiert und anschließend zum Heterocyclus cyclisiert^[46].



Schema 1: Aufbau von Heterocyclen mittels a) Ringschluss-Metathese und b) Enin-Ringschlussmetathese.

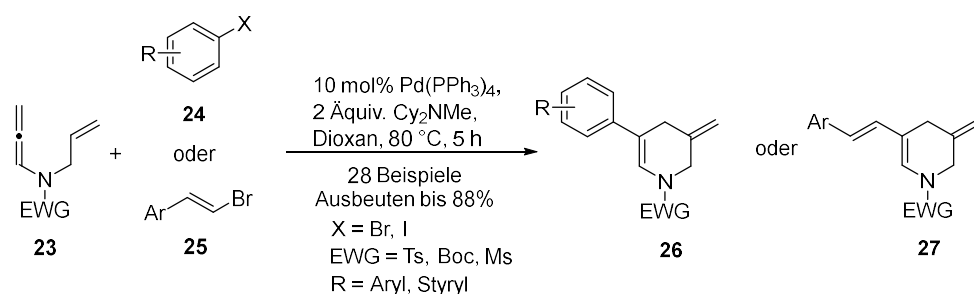
2.1.2 Pd-katalysierte Synthesen zum Aufbau von Heterocyclen

Pd-Komplexe spielen als Katalysatoren seit Jahrzehnten eine tragende Rolle in der Organischen Chemie. Ihre Bedeutung wird unter anderem durch die Verleihung des Nobelpreises für Chemie an Heck, Negishi und Suzuki im Jahre 2010 für ihre Beiträge zu Pd-katalysierten Kreuzkupplungen verdeutlicht. Die Vorteile der Anwendung von Pd-Katalysatoren liegen nicht nur in den teilweise sehr milden Reaktionsbedingungen, sondern insbesondere in der hohen Toleranz vieler funktioneller Gruppen in Pd-katalysierten Reaktionen. Dadurch kann man häufig auf die Verwendung von Schutzgruppen verzichten, was zu einer Reduzierung der Syntheseschritte führt^[47,48]. Zu den wohl bekanntesten Pd-katalysierten Reaktionen zählen die Suzuki-Kupplung, die Stille-Kupplung, die Sonogashira-Kupplung und die Heck-Kupplung^[49–55]. Bei der Pd(0)-katalysierten Heck-Reaktion wird in Gegenwart von Base und Ligand eine neue C,C-Einfachbindung zwischen einem Aryl- bzw. Alkenylhalogenid und einem Olefin aufgebaut. Neben der intermolekularen wurde auch die intramolekulare Variante der Heck-Reaktion entwickelt, die sich hervorragend beim Aufbau von Heterocyclen bewährt hat^[56,57]. Dabei ist es wichtig, dass der Cyclisierungsvorläufer in der verbindenden Kette mindestens ein Heteroatom trägt. So haben Xu et al. in ihrer 2019 publizierte Totalsynthese von (–)-Himalensin A (**22**) eine intramolekulare Heck-Reaktion eingesetzt (Schema 2). Dabei findet eine C-C-Bindungsbildung zwischen dem vinylicen Kohlenstoff C-3' und dem C-Atom 6 des Tricyclus **20** statt. Die Reaktion wird mit 16 mol% Pd(OAc)₂ und 0.5 Äquiv. PPh₃ unter basischen Bedingungen bei 120 °C in einer Mikrowelle durchgeführt und liefert den überbrückten Tetracyclus **21** in einer Ausbeute von 55%^[58].



Schema 2: Intramolekulare Heck-Reaktion zum Aufbau des Tetracyclus **21** als Teilschritt der Totalsynthese von (-)-Himalensin A (**22**) nach Xu et al.^[58].

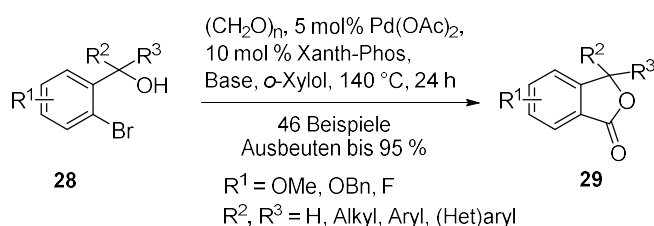
Die intramolekulare Heck-Reaktion kann auch Bestandteil einer Domino-Reaktion sein^[59–63]. Unter einer Domino-Reaktion, die auch als Tandem- oder Kaskadenreaktion bekannt ist, versteht man den spontanen Ablauf mehrerer aufeinander folgender Reaktionsschritte ohne Isolierung von Zwischenstufen. Hierfür werden Substrate mit mehreren funktionellen Gruppen benötigt, die in einer Abfolge mehrerer chemischer Reaktionen, also "dominoartig", zu häufig komplexen Zielmolekülen umgesetzt werden. Es ist wichtig, dass der jeweils folgende Schritt an den im vorangehenden Schritt gebildeten Funktionalitäten erfolgt; dabei findet in der Regel eine Knüpfung von Bindungen statt. Voraussetzung für das Ablaufen einer Domino-Reaktion sind ähnliche Reaktionstemperaturen und Reaktionsgeschwindigkeiten für die einzelnen Reaktionen. Die Vorteile dieses Verfahrens bestehen darin, dass mehrere Reaktionen in einem Reaktionsgefäß stattfinden (Eintopfreaktion) und dass keine Zwischenprodukte isoliert werden müssen. Dadurch kann die Menge an Abfall deutlich verringert werden^[64–67]. In einer Arbeit aus dem Jahr 2017 haben Liu et al. eine Domino-Reaktion entwickelt, die eine intermolekulare mit einer sich anschließenden intramolekularen Heck-Reaktion vereint (Schema 3). Hierbei wird ein Allenamid **23** mit einem Arylhalogenid **24** bzw. einem Styrylbromid **25** in Gegenwart von 10 mol% Pd(PPh₃)₄ und zwei Äquiv. Dicyclohexylmethylamin in Dioxan bei 80 °C in Ausbeuten von bis zu 88% zu den Tetrahydropyridinen **26** bzw. **27** umgesetzt. Im ersten Schritt der Reaktionsfolge kommt es zu einer C,C-Einfachbindungsbildung zwischen dem Allen-Kohlenstoff des Amids **23** und dem entsprechenden *sp*²-Kohlenstoff der Halogenide **24** bzw. **25**. Das dabei gebildete π -Allyl-Pd-Intermediat geht eine 6-*exo-trig*-Cyclisierung mit anschließender β -H-Eliminierung ein und bildet so die *N*-Heterocyclen **26** bzw. **27**^[68].



Schema 3: Domino intermolekulare Heck-/intramolekulare Heck-Reaktion zum Aufbau von Tetrahydropyridinen **26** und **27** nach Liu et al.^[68].

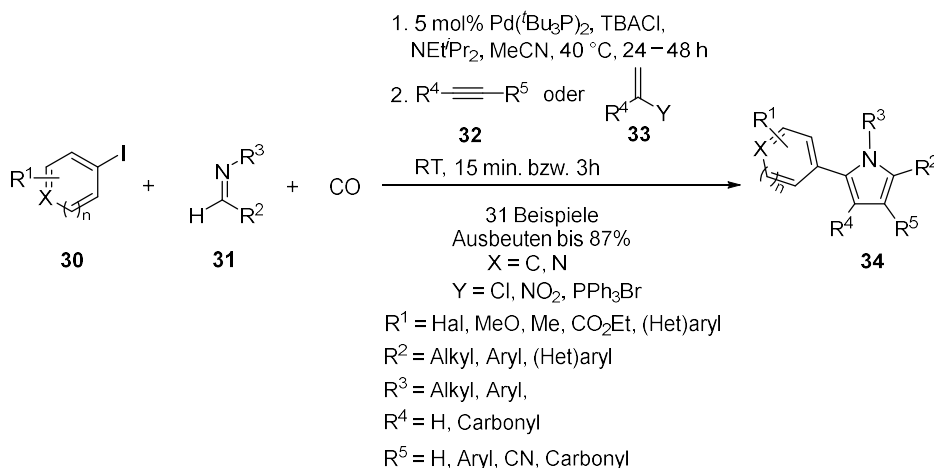
Pd-katalysierte Domino-Reaktionen können auch zum Aufbau von C,Het-Bindungen eingesetzt werden^[47,69,70]. Die Gruppe um Satyanarayana hat eine Domino-Reaktion zum Aufbau von O-

Heterocyclen entwickelt, bei der im letzten Schritt der Ringschluss durch eine C,O-Bindungsbildung erfolgt (Schema 4). Dabei werden *o*-Brombenzylalkohole **28** mit Paraformaldehyd in Gegenwart von 5 mol% Pd(OAc)₂ und 10 mol% Xanth-Phos unter basischen Bedingungen zur Reaktion gebracht. Durch diese Umsetzung kann eine Vielzahl von substituierten Isobenzofuranonen **29** in Ausbeuten von bis zu 95% dargestellt werden. Das für die migratorische CO-Insertion benötigte Kohlenmonoxid wird *in situ* erzeugt. Die Autoren vermuten hierbei einen unabhängigen Reaktionsweg zwischen dem Paraformaldehyd und dem Pd-Katalysator. Der C,O-Ringschluss vollzieht sich durch nukleophilen Angriff der OH-Gruppe am Carbonyl-Pd-Intermediat und anschließende reduktive Eliminierung^[71]. Auch zahlreiche *N*-Heterocyclen lassen sich durch Domino-Reaktionen, bei denen der entscheidende Schritt eine Pd-katalysierte C,N-Ringschluss-Reaktion ist, aufbauen^[72–75].



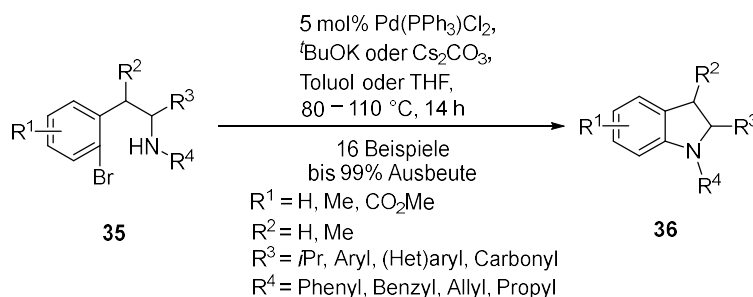
Schema 4: Pd-katalysierte Domino-Reaktion zum Aufbau von Isobenzofuranonen **29** nach Satyanarayana et al.^[71].

Zahlreiche Heterocyclen lassen sich durch Pd-katalysierte Multikomponentenreaktion darstellen (engl. Multi-Component-Reaction, MCR). Unter einer MCR versteht man eine Reaktion, bei der mindestens drei Substrate in einem Reaktionsgefäß zu einem gewünschten Produkt abreagieren. Der Vorteil der MCR besteht in der schnellen Zugänglichkeit komplexer Moleküle in einem Schritt. Dadurch fallen lange Reaktionssequenzen und dazugehörige Isolierungs- und Aufreinigungsschritte von Intermediaten mit den entsprechenden Reagenzien und Lösungsmitteln weg, was sich ressourcenschonend auswirkt. Ein weiterer wichtiger Vorteil ist, dass sich häufig die Mehrzahl der Atome der Substrate im Zielmolekül wiederfindet, was in Einklang mit dem von B. Trost entwickelten Konzept der Atomökonomie steht^[76–81]. Die Arbeit von Arndtsen et al. aus dem Jahre 2016 ist ein Beispiel für eine Pd-katalysierte MCR (Schema 5). Dabei werden zunächst ein (Het)aryliodid **30** und ein Aldimin **31** mit Kohlenmonoxid in Gegenwart von 5 mol% Pd(^tBu₃P)₂ und Tetrabutylammoniumchlorid unter basischen Bedingungen zur Reaktion gebracht. Nach anschließender Zugabe eines Alkins **32** bzw. eines Olefins **33** und Rühren bei Raumtemperatur erhielt man die Pyrrole **34** in Ausbeuten von bis zu 87%. Die Vorteile dieser Methode sind die Verfügbarkeit von preisgünstigen, stabilen Substraten und die damit verbundene hohe Diversität sowie die hohe Effizienz^[82].



Schema 5: Pd-katalysierte MCR zum Aufbau von Pyrrolen **34** nach Arndtsen et al.^[82].

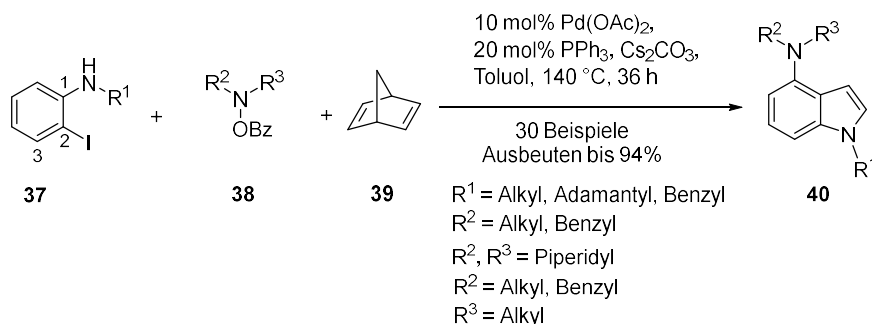
Pd-katalysierte C,N-Kreuzkupplungen haben einen hohen Stellenwert beim Aufbau von C,N-Bindungen. Ein wichtiges Werkzeug zum Aufbau von stickstoffhaltigen Heterocyclen ist die Buchwald-Hartwig-Aminierung^[83–85]. Dazu bietet sich insbesondere die intramolekulare Variante dieser C,N-Kreuzkupplung an, wie die Arbeit von Le Gall et al. zum Aufbau von Indolinen **36** aus dem Jahre 2017 demonstriert (Schema 6). Dabei werden *o*-Bromarylethylamine **35**, die sich über eine Zink-vermittelte *Mannich*-Reaktion herstellen lassen, Pd-katalysiert unter basischen Bedingungen in Ausbeuten von bis zu 99% zu den Produkten **36** cyclisiert^[86].



Schema 6: Intramolekulare Buchwald-Hartwig-Aminierung zum Aufbau von Indolinen **36** nach Le Gall et al.^[86].

Die intramolekulare Buchwald-Hartwig-Aminierung kann auch Bestandteil einer Domino-Reaktion bzw. einer MCR sein^[79,87–90]. Liang und Mitarbeiter entwickelten eine Pd-katalysierte MCR zum Aufbau von Indolen **40** (Schema 7). Dabei wird ein *N*-Alkyl-2-iodanilin **37** mit einem Amin **38** und Norbornadien (**39**) mit 10 mol% Pd(OAc)₂ und 20 mol% PPh₃ zur Reaktion gebracht. Die Produkte **40** konnten in Ausbeuten von bis zu 94% isoliert werden. Zu Beginn werden **37** und **39** unter Ausbildung eines Palladacyclus umgesetzt. Dabei erfolgt eine C,C-Bindungsbildung an C-2 und eine Pd,C-Bindungsbildung an C-3. Daraufhin findet ein nukleophiler Angriff von **38** an C-3 statt und es kommt zur Öffnung des Palladacyclus sowie zur Abspaltung der OBz-Gruppe. Die anschließende intramolekulare Buchwald-Hartwig-Aminierung sowie die abschließende Retro-

Diels-Alder-Reaktion, die unter Abspaltung von Cyclopentadien verläuft, ergibt schließlich das Indol **40**^[91].



Schema 7: Pd-katalysierte MCR zum Aufbau von Indolen **40** nach Liang et al.^[91].

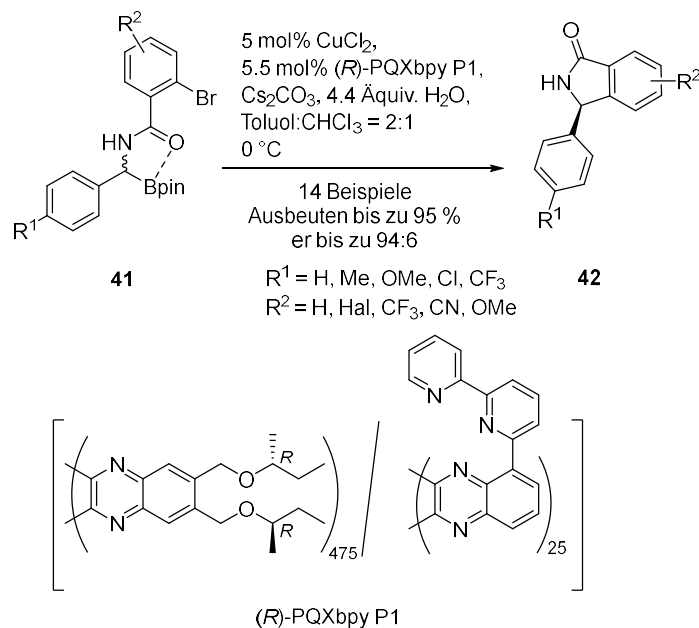
2.1.3 Cu-katalysierte Synthesen zum Aufbau von Heterocyclen

Ähnlich wie Pd-Katalysatoren sind auch Cu-Katalysatoren von großer Bedeutung beim Aufbau sowohl von C,C- als auch von C,Het-Bindungen. Beide Typen von Übergangsmetallkatalysatoren zeichnen sich durch eine hohe katalytische Aktivität sowie eine hohe Toleranz gegenüber einer Vielzahl funktioneller Gruppen aus. Cu-Katalysatoren haben im Vergleich zu Pd-Katalysatoren einige Vorteile. Aufgrund der höheren Häufigkeit von Cu sind Cu-Verbindungen deutlich preisgünstiger als Pd-Verbindungen. Zudem sind Cu-Katalysatoren häufig weniger toxisch als Pd-Katalysatoren. Dazu kommt, dass Cu-Verbindungen aufgrund der Existenz von fünf Oxidationsstufen (0 bis +4) an einer Vielzahl von Reaktionen beteiligt sein können. Die erwähnten Vorteile führen zu einem deutlich breiteren Anwendungsspektrum von Cu-Katalysatoren in der Organischen Chemie. Daher wundert es kaum, dass Cu-katalysierte Reaktionen auch für die Synthese von Heterocyclen intensiv eingesetzt werden^[92].

Cu-katalysierte Kreuzkupplungen gehören zu den wichtigsten Methoden, um neue C,C-, C,N-, C,O- und C-S-Bindungen aufzubauen. Substrate sind in der Regel Arylhalogenide, Vinylhalogenide und Alkylhalogenide. Als Nukleophile kommen unter anderem Amine, Amide, Imide, Carbamate, Alkohole, Metallhydroxide sowie verschiedene Organometallverbindungen in Frage. Cu-katalysierte Kreuzkupplungen zwischen Arylhalogeniden und Nukleophilen werden gemeinhin als Ullmann-Kupplungen bezeichnet. Pionierarbeiten wurden zu Anfang des zwanzigsten Jahrhunderts von Ullmann, Goldberg und Hurlley geleistet. Ullmann-Kupplungen werden in der Regel in Gegenwart eines Cu-Katalysators, substöchiometrischer Mengen eines Liganden sowie mindestens stöchiometrischer Mengen einer Base durchgeführt. Als Katalysatoren werden üblicherweise Cu(I)-Verbindungen wie z.B. CuI, CuBr, CuCl und Cu₂O verwendet. Daneben können auch elementares Cu z.B. in Form von Cu-Nanopartikeln und Cu(II)-Verbindungen wie z.B. CuCl₂ eingesetzt werden. Bei den Liganden werden überwiegend bidentate N,N-, N,O- und O,O-Liganden verwendet. Dazu zählen Aminosäuren wie L-Prolin, Diamine wie DMEDA, Phenanthrolin, 1,3-Diketone und β -Ketoester, 8-Hydroxychinoline und Schiff-Basen. Neuerdings werden auch Oxalsäurediamide als Liganden eingesetzt. Der am

häufigsten verwendete Ligand ist L-Prolin, da es kostengünstig und nicht toxisch ist. Als Basen kommen oft anorganische Verbindungen wie Cs_2CO_3 , K_2CO_3 und K_3PO_4 zum Einsatz^[93–99].

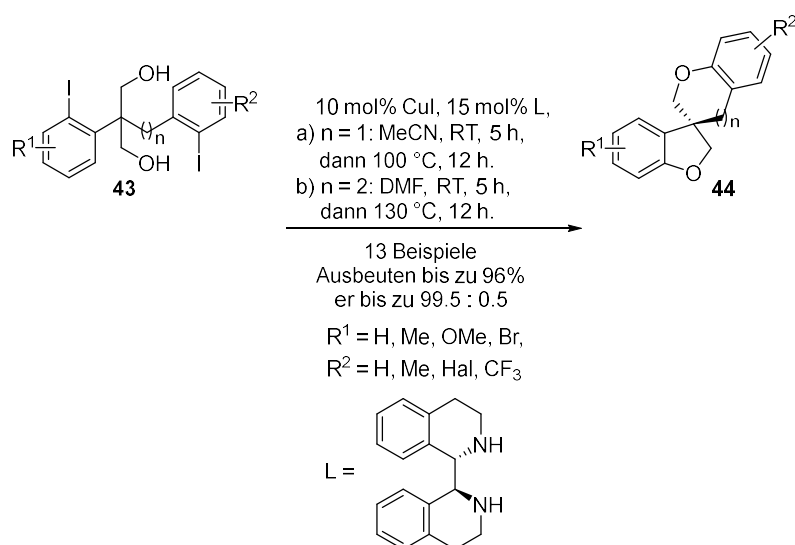
Man konnte zeigen, dass sich viele Heterocyklen durch intramolekulare Ullmann-Kupplungen aufbauen lassen. Dies gelingt entweder durch die Bildung einer neuen C,C- oder einer neuen C,Het-Bindung. Bei einem solchen Ringschluss spielen bisfunktionalisierte Substrate mit funktionellen Gruppen unterschiedlicher Reaktivität, also einem Elektrophil und einem Nukleophil, eine entscheidende Rolle^[100]. Im Falle der intramolekularen Ullmann-Kupplung, die über eine C,C-Bindungsbildung abläuft, ist es unerlässlich, dass ein Heteroatom Teil der Kette des acyclischen Prekursors ist. Jedoch finden sich in den letzten Jahren nur wenige Beispiele^[101–105]. Ein interessantes Exempel ist die Isoindolinon-Synthese von Yamamoto, Suginome et al. aus dem Jahr 2020 (Schema 8). Hierbei werden racemische α -(2-Brombenzoylamino)-benzylboronsäureester **41** in Gegenwart von 5 mol% CuCl_2 , 5.5 mol% des chiralen Liganden PQXbpy P1 unter basischen Bedingungen mit Ausbeuten von bis zu 95% und hohen Enantiomerenreinheiten in die (*R*)-konfigurierten 3-Arylisoindolinone **42** umgewandelt. Entscheidend für die hohe Enantioselektivität der Reaktionen ist der Einsatz von PQXbpy P1, bei dem es sich um einen C-1-symmetrischen 2,2-Bipyridyl-Liganden handelt, der mit einem helikal-chiralen Makromolekül verknüpft ist^[105].



Schema 8: Enantioselektive C,C-Ullmann-Kupplung zum Aufbau von Isoindolinonen **42** nach Yamamoto, Suginome et al.^[105].

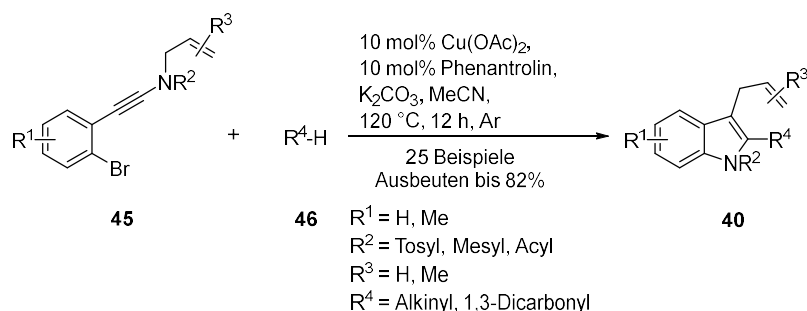
Die intramolekulare Ullmann-Kupplung kann auch eingesetzt werden, um Heterocyklen durch C,Het-Bindungsbildung aufzubauen^[101,106–138]. Auf diese Weise sind verschiedene O-Heterocyklen durch Cyclisierung bisfunktionalisierter Substrate zugänglich^[101,106,117,128,133–135]. Zwar steht auch in der Arbeit von Yang, Cai et al. die Cu-katalysierte intramolekulare C,O-Bindungsbildung im Mittelpunkt, jedoch unterscheidet sie sich vom üblichem Vorgehen dadurch, dass in einem Schritt

gleich zwei O-Heterocyclen aufgebaut werden (Schema 9). Dazu werden 2,2-disubstituierte Propan-1,3-diole **43** in Gegenwart von 10 mol% CuI und 15 mol% des chiralen Diamins als Ligand zur Reaktion gebracht. In Abhängigkeit von der Kettenlänge n musste die Reaktion in unterschiedlichen Lösungsmitteln und bei unterschiedlichen Reaktionstemperaturen durchgeführt werden. So konnte man eine Reihe von Oxa-Spirocyclen **44** in Ausbeuten von bis zu 96% und mit hervorragenden Enantioselektivitäten darstellen^[136]. Darüber hinaus kann die intramolekulare C,O-Ullmann-Kupplung auch Teil von Domino-Prozessen sein, wobei der Aufbau des Heterocyclen durch die Ullmann-Kupplung vollzogen wird^[107,108,137,138].



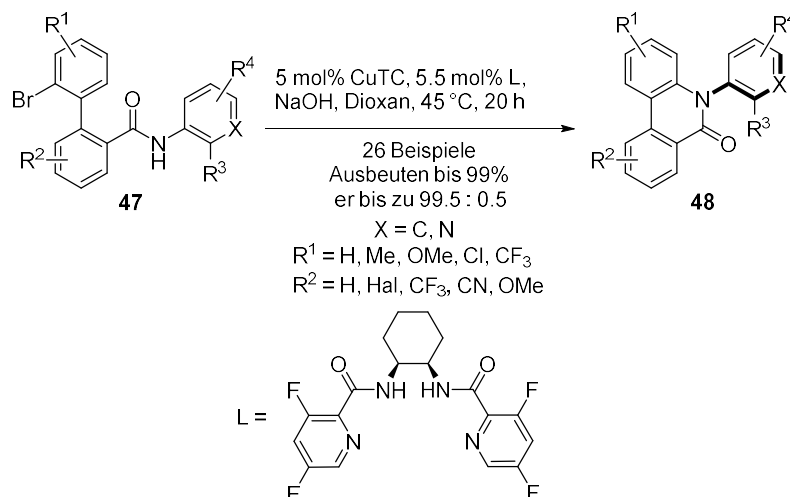
Schema 9: Doppelte intramolekulare C,O-Ullmann-Kupplung zum Aufbau enantiomerenreiner Oxa-Spirocyclen **44** nach Yang, Cai et al.^[136].

Am häufigsten wird die intramolekulare Ullmann-Kupplung aber zum Aufbau von *N*-Heterocyclen verwendet^[109]. Als Nukleophile werden in der Regel Amine eingesetzt. Die Anwendungsbreite der Reaktion reicht von einfachen Cyclisierungen, über Domino-Reaktionen bis hin zu MCRs^[110-116,118,119]. So können beispielsweise hochfunktionalisierte Indole **40** mithilfe einer Domino-Reaktion aufgebaut werden (Schema 10). Dabei werden ein *N*-Allyl-Ynamin **45** und eine C-H-acide Verbindung **46** (Alkin oder 1,3-Dicarbonylverbindung) in Gegenwart von 10 mol% Cu(OAc)₂ und 10 mol% Phenanthrolin zu einem Indol **40** umgesetzt. Die Autoren vermuten, dass die Domino-Reaktion mit einer Aza-Claisen-Umlagerung beginnt, an die sich eine C-H-Funktionalisierung sowie eine intramolekulare C,N-Ullmann-Kupplung anschließen. Mit dieser Methode lassen sich verschiedene *N*-geschützte Indole **40** mit Ausbeuten von bis zu 82% darstellen^[120].



Schema 10: Domino-Aza-Claisen-Umlagerung/C-H-Funktionalisierung/intramolekulare C,N-Ullmann-Kupplung zum Aufbau von Indolen **40** nach Yang, Li et al.^[120].

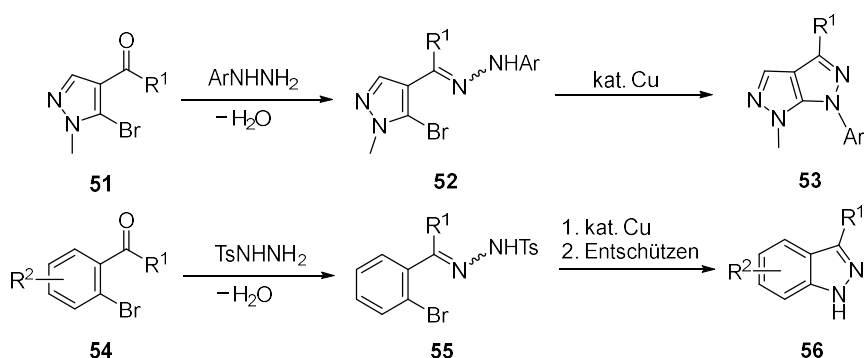
Als Nukleophile für intramolekulare C,N-Ullmann-Kupplungen werden auch gern Carbonsäureamide eingesetzt. Bekannt sind sowohl einfache Cyclisierungen als auch Domino-Reaktionen^[121–126]. Ein interessantes Beispiel für den Einsatz eines Amids stellt die Arbeit von Gu aus dem Jahre 2019 dar (Schema 11). Ausgehend von Amiden **47** lassen sich atropisomere Phenanthridinone **48** in sehr guten chemischen Ausbeuten sowie mit überwiegend hervorragenden Enantiomerenverhältnissen herstellen. Die Reaktion erfolgt mit 5 mol% Cu(I)-Thiophen-2-carboxylat (CuTC) als Katalysator und mit 5.5 mol % eines chiralen Diamins als Ligand unter milden Reaktionsbedingungen. Die exzellente Enantioselektivität dieser Methode, bei der nur Produkte mit (*R*)-Konfiguration entstehen, wird mit der starken sterischen Abstoßung zwischen dem *ortho*-ständigen Rest R³ und einer der beiden Picolinamid-Einheiten des Liganden erklärt^[127].



Schema 11: Enantioselektive C,N-Ullmann-Kupplung zum Aufbau von atropisomeren Phenanthridinonen **48** nach Gu et al.^[127].

Neben Aminen sowie Carbonsäureamiden können auch Imine, Amidine und auch Ketenaminale als *N*-Nukleophile in intramolekularen Cu-katalysierten Kupplungen eingesetzt werden^[129–132]. Hydrazone sind bis heute nur sehr selten als *N*-Nukleophile in intramolekularen Ullmann-Kupplungen zum Aufbau von Heterocyclen in Erscheinung getreten. Im Falle der Synthese von

N-Aryl-substituierten Bipyrazolen **53** geht man so vor, dass man ein *o*-Halopyrazolcarbonyl **51** mit einem Arylhydrazin zu einem entsprechenden Hydrazone **52** umsetzt. Die anschließende Cu-katalysierte Cyclisierung liefert das Produkt **53** in Ausbeuten von bis zu 85%. Die Anwendungsbreite dieser Methode ist eingeschränkt, weil nur Arylhydrazine eingesetzt werden können. Damit sind auf diese Weise nur *N*-6-Aryl-substituierte Bipyrazole zugänglich^[139]. In zwei weiteren Arbeiten wurde die Synthese von *N*-1-unsubstituierten Indazolen **56** beschrieben; allerdings gelingt die Umwandlung der Hydrazone **55** in die Produkte **56** nicht in einem Schritt. Als Cyclisierungsvorläufer dienen hier Tosylhydrazone **55**, die durch Kondensation von *o*-Haloarylcarbonylen **54** mit Tosylhydrazid zugänglich sind. Der anschließende Cu-katalysierte Ringschluss ergibt die an *N*-1 tosylierten Indazole, die im abschließenden Schritt noch zu den *N*-1-unsubstituierten 1*H*-Indazolen **56** entschützt werden müssen^[140,141].



Schema 12: Intramolekulare C,N-Ullmann-Kupplungen von Hydrazone **52** und **55** zu den Bipyrazolen^[139] **53** bzw. den *N*-1-unsubstituierten 1*H*-Indazolen^[140,141] **56**.

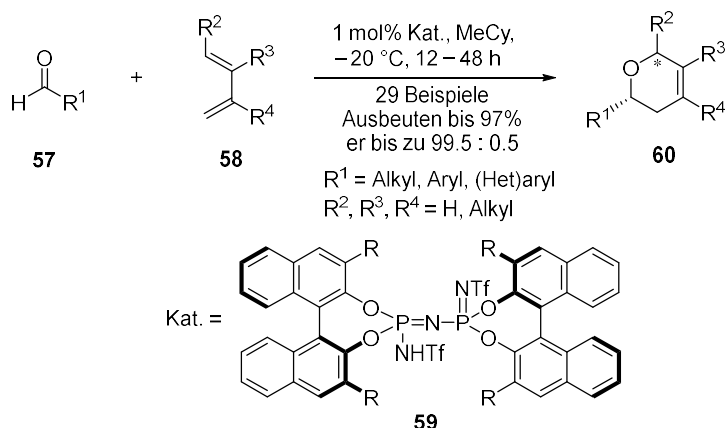
Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen sind heutzutage nicht aus der organischen Synthese wegzudenken. Sie ermöglichen häufig den Zugang zu Verbindungen, die auf konventionellen Wegen nur schwer zugänglich sind. Viele übergangsmetallkatalysierte Reaktionen zeichnen sich durch hohe Chemo-, Regio- und Stereoselektivität aus, zudem lassen sie sich häufig unter milden Bedingungen ausführen. Jedoch birgt der Einsatz von Übergangsmetall-Katalysatoren auch Nachteile. Dazu gehört, dass viele Übergangsmetalle vergleichsweise selten vorkommen und ihre Verbindungen daher entsprechend teuer sind. Ein weiteres Problem ist die Toxizität vieler Übergangsmetall-Verbindungen, die in der Synthese verwendet werden, gegenüber Lebewesen^[142–148]. Daher müssen Verunreinigungen mit Übergangsmetallen möglichst vollständig aus den Syntheseprodukten abgetrennt und ihre Freisetzung in die Natur verhindert werden. Aus diesen Gründen spielt auch die Entwicklung neuartiger übergangsmetallfreier Synthesemethoden zum Aufbau von Heterocyclen eine wichtige Rolle. Zu diesen übergangsmetallfreien Methoden gehören z.B. pericyclische Reaktionen, die im folgenden Kapitel näher besprochen werden.

2.2 Pericyclische Reaktionen in der Heterocyclen-Synthese

Auch pericyclische Reaktionen, zu denen auch die Hetero-Diels-Alder-Reaktion (HDA-Reaktion) gehört, eignen sich hervorragend, um Heterocyclen aufzubauen. Die HDA-Reaktion ist eine

besonders effiziente Methode, weil sie zu den besonders atomökonomischen Reaktionen gehört. HDA-Reaktionen lassen sich in Reaktionen mit normalem bzw. inversem Elektronenbedarf einteilen. Die Durchführung von Hetero-Diels-Alder-Reaktionen gelingt sowohl unter thermischen Bedingungen als auch in Gegenwart verschiedener Katalysatoren, wie z.B. Brönsted- und Lewisäuren. Seit einigen Jahren werden immer häufiger chirale Organokatalysatoren eingesetzt, weil sich mit ihrer Hilfe HDA-Reaktionen hochenantioselektiv durchführen lassen^[149–153]. Zu den am häufigsten in HDA-Reaktionen eingesetzten Organokatalysatoren gehören chirale sekundäre Amine^[154–159], chirale Phosphorsäuren^[160–165] und chirale *N*-heterocyclische Carbene^[166–171].

Ein interessantes Beispiel dafür ist eine Arbeit von B. List et al. (Schema 13), der zusammen mit D. MacMillan im Jahre 2021 mit dem Chemie-Nobelpreis für Arbeiten auf dem Gebiet der Entwicklung der asymmetrischen Organokatalyse ausgezeichnet wurde. Bei dem Beispiel handelt es sich um eine Oxa-DA-Reaktion, die durch ein chirales Phosphorsäure-Derivat katalysiert wird. Dabei werden die Aldehyde **57** und die nicht-aktivierten Diene **58** in Gegenwart von 1 mol% des Imidodiphosphorimidat-Katalysators **59** zur Reaktion gebracht. Diese Umsetzung liefert substituierte 3,6-Dihydro-2*H*-pyrane **60** in Ausbeuten von bis zu 97%. Hervorzuheben ist die exzellente Enantioselektivität dieser Reaktionen mit Enantiomerenverhältnissen von bis zu 99.5 : 0.5^[172]. Oft sind HDA-Reaktionen auch Bestandteil von Domino-Prozessen^[173–178].



Schema 13: Enantioselektive Oxa-DA-Reaktion zum Aufbau von Dihydropyranen **60** nach B. List et al.^[172].

2.3 Photochemische und elektrochemische Reaktionen in der Heterocyclen-Synthese

Schon seit längerem liegt der Fokus der Organischen Synthesechemie nicht mehr ausschließlich darauf, immer selektivere Reaktionen zu entwickeln. Mittlerweile spielen Aspekte der Nachhaltigkeit eine immer größere Rolle^[179]. Daher wird auch im Bereich der Heterocyclen-Synthese intensiv nach Methoden gesucht, mit denen sich Heterocyclen besonders ressourcen- und umweltschonend darstellen lassen. In diesem Zusammenhang wird auch der Einsatz alternativer Energielieferanten zur Durchführung chemischer Reaktionen diskutiert. So sind sowohl die Sonnenenergie als auch die elektrische Energie einfach zugängliche und nachhaltige Energieformen. Daher erleben die Photochemie und die Elektrochemie auch in der Heterocyclen-Synthese eine Renaissance. Mittlerweile sind insbesondere zum Aufbau von *N*- und *O*-haltigen

Heterocyclen zahlreiche leistungsfähige elektrochemische und photochemische Methoden entwickelt worden, auf die hier jedoch nicht näher eingegangen wird^[180–184].

2.4 Radikalische Cyclisierungen

Der Aufbau von Heterocyclen mittels radikalischer Cyclisierungen wird seit vielen Jahren intensiv bearbeitet und gehört zum Standardrepertoire der Heterocyclen-Synthese^[185–191]. Für die Generierung von Radikalen gibt es eine Vielzahl von Möglichkeiten. Zu den bekanntesten Radikalstartern gehören AIBN, TEMPO, *N*-Halogensuccinimide und Peroxide. Daneben lassen sich Radikale auch mithilfe von Übergangsmetallen, wie etwa Mn(III)-Verbindungen, Enzymen wie z.B. Cytochrom P₄₅₀^[186] sowie photochemisch und elektrochemisch erzeugen. Radikalische Cyclisierungen können auch Teil von Domino-Prozessen sein. Als Substrate für radikalische Cyclisierungen, bei denen die Heterocyclen über eine C,C-Bindungsbildung entstehen, eignen sich z.B. 1,*n*-Enyne **61** und 1,*n*-Diene **62** (Abb. 6)^[188,189]. Bei Reaktionen, bei denen der Ringschluss über die Bildungen einer C,Het-Bindung abläuft, können beispielweise Hydrazone **63** und Oxime **64** als Cyclisierungsvorläufer verwendet werden^[190]. Radikalische Cyclisierungen können mittlerweile auch enantioselektiv gestaltet werden, indem man chirale Lewissäuren, chirale Übergangsmetall-Komplexe oder chirale Organokatalysatoren einsetzt^[191].

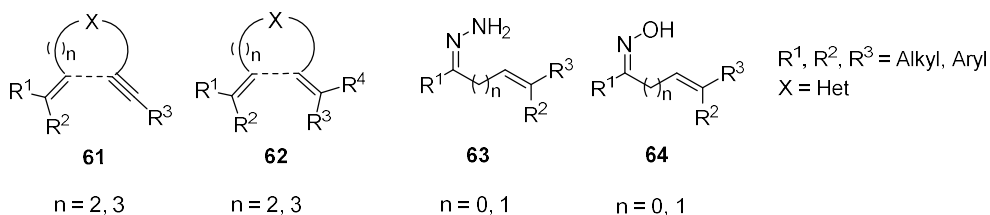
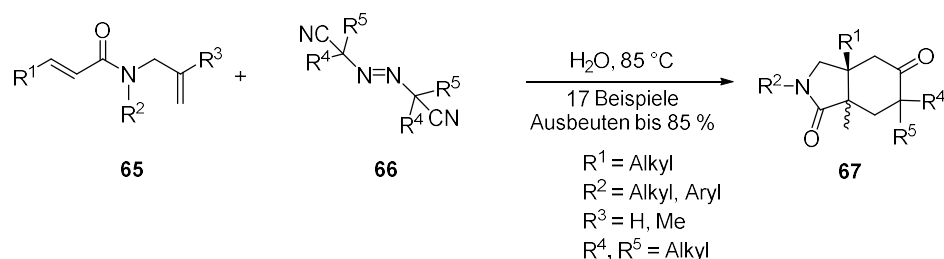


Abb. 6: Mögliche Substrate **61–64** für den Aufbau von Heterocyclen über radikalische Cyclisierungen.

Ein Beispiel für eine radikalische Cyclisierung, bei der ein *N*-Heterocyclus über eine C,C-Bindungsbildung entsteht, ist in Schema 14 gezeigt. Das Besondere der Arbeit von Guo, Wei et al. ist, dass die Azobisalkylcarbonitrile **66** hier nicht nur als Radikalstarter dienen, sondern zugleich auch die Substrate sind. Das Azobisalkylcarbonitril **66** und das 1,6-Dien **65** reagieren dominoartig in Ausbeuten von bis zu 85% zu den Bicyclen **67**. Im ersten Schritt addiert das aus **66** entstandene Alkylnitrid-Radikal regioselektiv an die Doppelbindung des α,β -ungesättigten Carbonsäureamids. Das dabei gebildete tertiäre Radikal geht zwei radikalische Cyclisierungen ein, wobei nacheinander sowohl der 5-gliedrige *N*-Heterocyclus als auch der 6-gliedrige Carbocyclus aufgebaut werden. Die abschließende Imin-Hydrolyse lieferte das Isoindoldion **67**. Die Autoren heben hervor, dass dieser Ansatz umweltfreundlich ist, da die Reaktion in Wasser als Lösungsmittel durchgeführt werden kann und keine weiteren Additive, Katalysatoren oder auch Basen benötigt werden^[192].

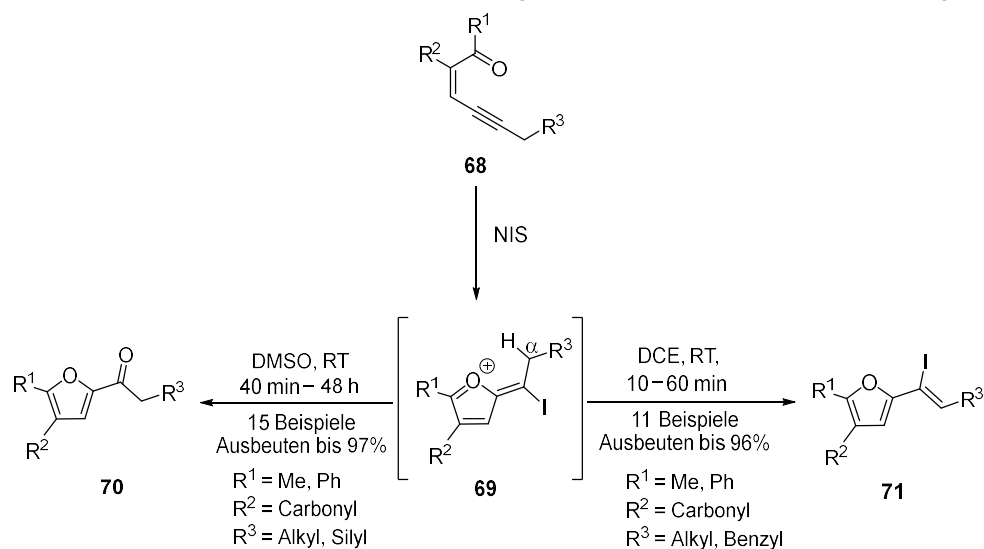


Schema 14: Domino-Radikal-Cyclisierung zum Aufbau von Isoindoldionen **67** nach Guo, Wie et al.^[192].

2.5 Kationische Cyclisierungen

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von Heterocyclen liegt in einer kationischen Cyclisierung^[65]. Das Kation wird häufig durch Addition eines Elektrophils an eine C,C-Doppel- bzw. C,C-Dreifachbindung erzeugt^[193–195]. Natürlich lässt sich das Kation auch durch Angriff eines Elektrophils an einen Alkohol, ein Epoxid, ein Acetal sowie eine C,O- bzw. C,N-Doppelbindung generieren. Als Elektrophile werden gern Halogene, Interhalogene, *N*-Halogensuccinimide sowie Arylsulfonylhalogenide verwendet. Anschließend erfolgt ein intramolekularer Angriff eines geeigneten Nucleophils, der zum Ringschluss führt. Ein Vorteil vieler kationischer Cyclisierungen ist, dass sie bei Raumtemperatur durchgeführt werden können. Bei Verwendung von Halogenen als Elektrophile verbleibt nach der Cyclisierung ein Halogen-Atom im neu gebildeten Ring. Dies erlaubt eine weitere Funktionalisierung. Am bekanntesten sind einfache kationische Cyclisierungen; diese können auch Teil von Domino-Reaktionen sein.

Ein interessantes Beispiel für eine kationische Cyclisierung stellt die Arbeit von Ji et al. dar (Schema 15). Je nach Lösungsmittel entsteht ausgehend von einem Ynenon **68** unter ansonsten sehr ähnlichen Reaktionsbedingungen entweder ein 2-Acylfuran **70** oder ein (*Z*)-2-Iodovinylfuran **71**. In beiden Fällen kommt es zunächst durch Angriff von I^+ auf die Dreifachbindung von **68** zur



Schema 15: Kationische Cyclisierung zum Aufbau von 2-Acylfuranen **70** und (*Z*)-2-Iodovinylfuranen **71** nach Ji et al.^[196].

Bildung eines Iodirenium-Ions, das unter 5-*exo-dig*-Cyclisierung das Oxonium-Intermediat **69** bildet. Wenn man die Reaktion in DMSO durchführt, dann fungiert jenes auch als Nukleophil, das das Intermediat **69** angreift und in ein entsprechendes Sulfonium-Salz überführt. Anschließend erfolgt die Umwandlung dieses Salzes in das 2-Acyfuran **70** mit Ausbeuten von bis zu 97%. Im Falle von DCE als Lösungsmittel wird durch Eliminierung des α -H von **69** eine Aromatisierung eingeleitet, bei der die (Z)-2-Iodovinylfurane **71** in Ausbeuten von bis zu 96% entstehen^[196].

2.6 Anionische Cyclisierungen

Schließlich können auch anionische Cyclisierungen verwendet werden, um Heterocyclen darzustellen^[65]. Die dazu benötigten Anionen werden häufig durch Einwirkung von Basen erzeugt. Als Anionen werden gerne Carbanionen, Enolate und Alkoxide verwendet. Daneben werden auch ungeladene Nucleophile wie Alkohole und Amine, die auch als „Pseudo-Anionen“ bekannt sind, eingesetzt^[65]. Der Ringschluss erfolgt dann durch intramolekularen Angriff des Anions bzw. des ungeladenen Nucleophils auf ein entsprechendes Elektrophil.

So kann die Umsetzung von Acetylen-Verbindungen mit einem entsprechenden Reaktionspartner in Gegenwart eines Base/DMSO-Systems Heterocyclen zugänglich machen^[197]. Als Reaktionspartner werden Ketone, Hydrazine sowie Hydroxylamine verwendet. Dabei können Furane, Oxepine, Pyrazole und Isoxazoline erhalten werden.

Ein weiteres Substrat, das bei anionischen Cyclisierungen eingesetzt wird, sind Arylalkinyl-Verbindungen mit *ortho*-ständigen Nucleophilen **72** (Abb. 7). Sie können entweder über eine einfache Cyclisierung oder über einen Domino-Prozess verlaufen^[198–205]. Bekannt ist die Darstellung von 5- bzw. 6-gliedrigen Heterocyclen, die entweder über eine C,C- oder eine C,Het-Bindungsbildung aufgebaut werden. Bei diesen Umsetzungen werden häufig katalytische Mengen einer Base eingesetzt.

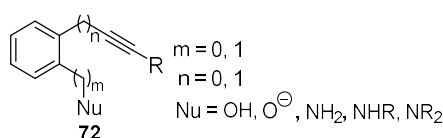
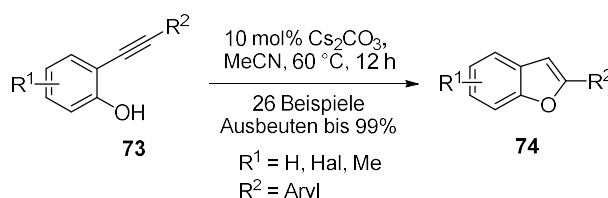


Abb. 7: Mögliche Substrate **72** für einfache anionische Cyclisierungen.

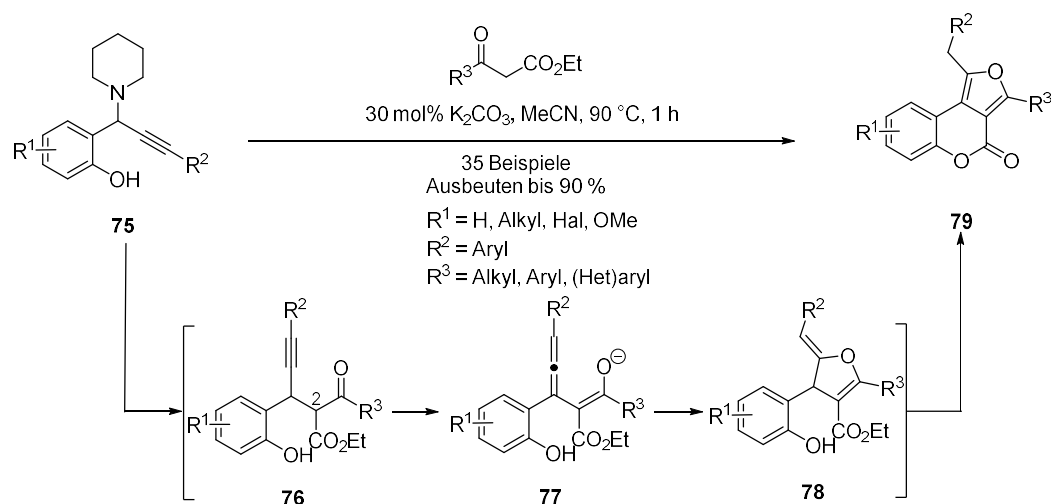
Ein Beispiel für eine anionische Cyclisierung stellt die Synthese von Benzo[*b*]furanen **74** nach Tang, Gao et al. dar (Schema 17).



Schema 17: Basen-katalysierte 5-*endo-dig*-Cyclisierung von **73** zu Benzo[*b*]furanen **74** nach Tang, Gao et al.^[204].

Als Substrate werden 2-Ynylphenole **73** verwendet, die mit 10 mol% Cs₂CO₃ unter milden Reaktionsbedingungen zu den Produkten **74** in Ausbeuten von bis zu 99% umgesetzt werden. Die Autoren vermuten, dass die Cyclisierung durch eine Metall- π -Aktivierung zwischen dem Caesium-Ion und der Dreifachbindung des 2-Ynylphenolats initiiert wird. Die Ringschluss verläuft vermutlich als 5-*endo-dig*-Cyclisierung^[204].

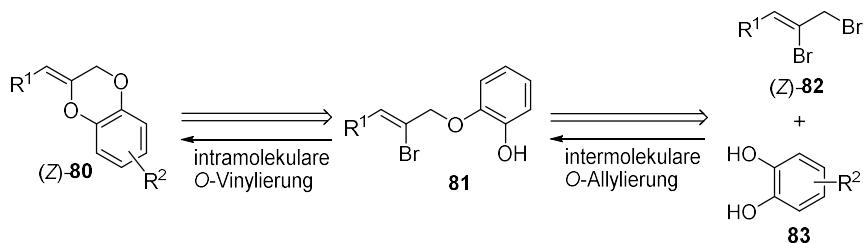
Die Arbeit von Me, Cheng et al. beschreibt den Aufbau von Furano[3,4]coumarinen **79** über eine Domino-Reaktion, die auf zwei anionischen Cyclisierungen beruht (Schema 18). Dazu wird ein Propargylamin **75** mit einem β -Ketoester und 30 mol% K₂CO₃ bei 90 °C zur Reaktion gebracht. Zu Beginn der Reaktion kommt es durch Abspaltung von Piperidin zur Bildung einer Alkynyl-*ortho*-chinonmethid-Zwischenstufe, die mit dem β -Ketoester im Sinne einer intermolekularen 1,4-Addition unter Bildung des Intermediats **76** reagiert. Nach Alkin-Allen-Isomerisierung von **76** und Bildung des Enolats **77** erfolgt eine 5-*exo-dig*-Cyclisierung. Das nach Protonierung gebildete Yliden-2,3-dihydrofuran **78** isomerisiert zum entsprechenden heteroaromatischen Furan. Zum Abschluss der Sequenz findet eine intramolekulare Umesterung statt, bei der der zweite Ring geschlossen wird. Die Furano[3,4]coumarine **79** werden in Ausbeuten von bis zu 90% erhalten. Hervorzuheben ist, dass die Reaktionen unter milden Reaktionsbedingungen ablaufen und die Substrate leicht zugänglich sind^[205].



Schema 18: Basen-katalysierte Domino-Reaktion zum Aufbau von Furanocoumarinen **79** nach Me, Cheng et al.^[205].

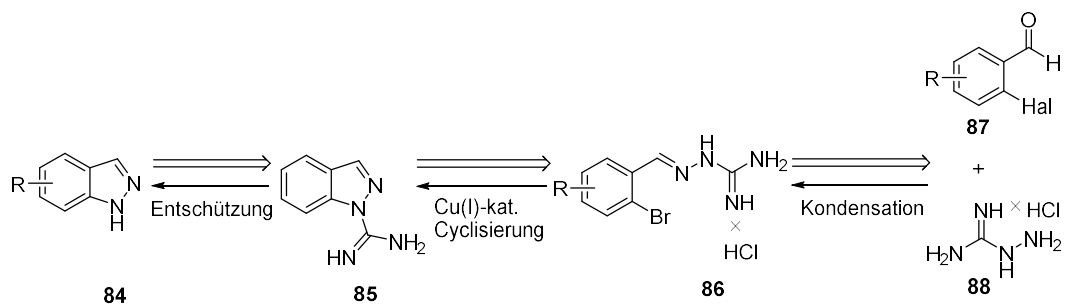
3. Ziel der Arbeit

Sowohl Übergangsmetallkatalysierte als auch Übergangsmetallfreie Reaktionen spielen eine wichtige Rolle bei der Darstellung von Heterocyclen. Eine bedeutende Methode für die Übergangsmetallkatalysierte Darstellung von Heterocyclen ist die Cu(I)-katalysierte intramolekulare Ullmann-Reaktion. Hier werden in der Regel bisfunktionalisierte Substrate mit zwei Zentren unterschiedlicher Reaktivität, also einem Elektrophil und einem Nucleophil, eingesetzt. Zwar lassen sich schon heute zahlreiche O- und N-Heterocyclen durch Cu(I)-katalysierte Cyclisierungen darstellen, jedoch ist das Potential dieses Reaktionstyps bei weitem noch nicht erschöpft. Zur Synthese von O-Heterocyclen setzt man häufig Substrate um, die ein Arylhalogenid als Elektrophil und eine Hydroxy-Funktion als Nucleophil enthalten. Entsprechende Synthesen mit einem Vinylhalogenid als Elektrophil sind bei weitem nicht so bekannt. Zum Aufbau von N-Heterocyclen werden als Nucleophile häufig Amine, Carbonsäureamide, sowie Imine, Amidine und Ketenamine eingesetzt. Bislang wenig untersuchte Nucleophile sind Guanidylhydrazone. In der Heterocyclen-Synthese besteht auch ein großes Interesse an Übergangsmetallfreien Methoden, da insbesondere in den letzten Jahren die Aspekte der Nachhaltigkeit – bedingt durch immer knapper werdende Ressourcen – stark an Bedeutung gewonnen haben. Bei Übergangsmetallfreien Methoden zum Aufbau von O-Heterocyclen werden häufig anionische Cyclisierungen verwendet, die auf eine *exo-dig*-Cyclisierung von Substraten mit C,C-Dreifachbindungen setzen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, neue Übergangsmetallkatalysierte Synthesemethoden zum Aufbau von N- bzw. O-haltigen Heterocyclen zu entwickeln und zu erproben. In jedem Fall sollte auch versucht werden die Reaktionen in Abwesenheit eines Übergangsmetall-Katalysators durchzuführen.



Schema 19: Retrosynthese von (*Z*)-2-Aryliden-2,3-dihydrobenzodioxinen (*Z*-**80**).

Im ersten Teil dieser Arbeit sollte eine neuartige Synthesemethode zum diastereoselektiven Aufbau von (*Z*)-2-Aryliden-2,3-dihydrobenzodioxinen (*Z*-**80**) entwickelt werden (Schema 19). Benzodioxine und 2,3-Dihydrobenzodioxine weisen viele interessante biologische Eigenschaften auf, jedoch sind die bislang zur Verfügung stehenden Synthesemöglichkeiten überschaubar^[206]. Für die Synthese sollten (*Z*)-1,2-Dibrompropene (*Z*-**82**) und Catechole **83** in einer Domino-Reaktion, die aus einer intermolekularen O-Allylierung und einer sich anschließenden intramolekularen O-Vinylierung des Ethers **81** besteht, umgesetzt werden. Geplant war, die Reaktion in Gegenwart verschiedener Übergangsmetall-Katalysatoren wie z.B. CuI, aber auch unter Übergangsmetallfreien Bedingungen durchzuführen. Untersucht werden sollte auch, ob die Reaktion von (*E*)-1,2-Dibrompropenen (*E*-**82**) die entsprechenden (*E*)-2-Aryliden-2,3-dihydrobenzodioxine (*E*-**80**) liefert.



Schema 20: Retrosynthese von *N*-1 unsubstituierten 1*H*-Indazolen **84**.

Im zweiten Teil der Arbeit sollte eine neuartige Cu(I)-katalysierte Synthesemethode zum Aufbau von *N*-1 unsubstituierten 1*H*-Indazolen **84** entwickelt werden, da es bis lang nur wenige Methoden zum direkten und effizienten Aufbau dieser Heterocyclen gibt (Schema 20). Indazole spielen aufgrund ihrer diversen pharmakologischen Eigenschaften eine herausragende Rolle in der Medizinischen Chemie^[207]. Bei der Entwicklung der Synthese sollte unbedingt auf toxische Hydrazine bzw. Hydrazide als Stickstoffquellen für die Substrate verzichtet werden. Deshalb wurde geplant, *o*-Halobenzylidenguanylhydrazon-Salze **86** unter basischen Bedingungen in Gegenwart eines Cu(I)-Katalysators zunächst zu 1*H*-Indazol-1-carboximidamiden **85** zu cyclisieren und diese anschließend zu den *N*-1 unsubstituierten 1*H*-Indazolen **84** zu hydrolysieren. Die als Substrate benötigten *o*-Halobenzylidenguanylhydrazon-Salze **86** sollten sich leicht durch Umsetzung von *o*-Halobenzaldehyden **87** mit Aminoguanidin-Hydrochlorid (**88**) darstellen lassen.

In Zusammenarbeit mit Prof. Bharatam und seiner Gruppe sollten DFT-Kalkulationen durchgeführt werden, um Hinweise auf den mechanistischen Verlauf der beiden geplanten Reaktionen zu erhalten.

4. Manuskripte

4.1 "Transition metal-free diastereospecific synthesis of (Z)-2-arylidene-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxines by reaction of (Z)-1,2-dibromo-3-aryl-2-propenes with catechols"^[208]

Szymon P. Rekowski, Aabid A. Wani, Jürgen Conrad, Prasad V. Bharatam, Wolfgang Frey, Uwe Beifuss

Tetrahedron **2020**, 76, 131482



Transition metal-free diastereospecific synthesis of (Z)-2-arylidene-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxines by reaction of (Z)-1,2-dibromo-3-aryl-2-propenes with catechols

Szymon P. Rekowski^a, Aabid A. Wani^b, Jürgen Conrad^a, Prasad V. Bharatam^b, Wolfgang Frey^c, Uwe Beifuss^{a,*}

^a Bioorganische Chemie, Institut für Chemie, Universität Hohenheim, Garbenstraße 30, D-70599, Stuttgart, Germany

^b Department of Medicinal Chemistry, National Institute of Pharmaceutical Education and Research (NIPER), Sector 67, S.A.S. Nagar, 160 062, Punjab, India

^c Institut für Organische Chemie, Universität Stuttgart, Pfaffenwaldring 55, D-70569, Stuttgart, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 27 April 2020

Received in revised form

31 July 2020

Accepted 4 August 2020

Available online 12 August 2020

Keywords:

O-Allylation

O-Vinylation

Benzodioxine

Diastereospecific synthesis

DFT

ABSTRACT

A transition metal-free, diastereospecific reaction between substituted (Z)-1,2-dibromo-3-phenyl-2-propenes and substituted catechols using Cs₂CO₃ as a base at 140 °C for 18 h delivers exclusively substituted (Z)-2-arylidene-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxines in yields up to 89%. Experiments as well as quantum chemical calculations support the assumption that the one pot transformation proceeds as an intermolecular O-allylation/intramolecular O-vinylation.

© 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Benzo[1,4]dioxines and 2,3-dihydro[1,4]benzodioxines are important oxygen containing heterocycles since they exhibit a wide range of biological and pharmaceutical properties [1]. Among the most prominent examples are the mesylate of doxazosin (CARDURA®) (A), which is used as an antihypertensive agent [2], piperoxan (B) being a potent α -adrenergic blocking agent [3] and fluparoxan (C) with antidepressant effects [4] (Fig. 1). A number of 2,3-dihydro[1,4]benzodioxines like D, which are derived from isovanillin, are known for their strong sweetening properties [5]. In addition, there is also a number of naturally occurring 2,3-dihydro[1,4]benzodioxines [6]. The most popular are the diastereomeric flavolignans silybin A (E) and silybin B (F), isolated from *Silybum marianum*, which are known for their antihepatotoxic activities [7].

Due to the marked interest in biological active benzo[1,4]dioxines and 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxines, a number of synthetic methods for their preparation has been developed [1,8]. In

contrast, the number of synthetic approaches to 2-(ylidene)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxines is rather limited (Scheme 1) [9]. Most of them are based on transition metal-catalyzed 6-*exo*-dig-type cyclizations of 2-[(3-arylprop-2-yn-1-yl)oxy]phenols (Scheme 1). As catalysts, palladium [9a,b], iron [9c], silver [9d] and even mercury [9e] compounds have found application. Most of them deliver the corresponding cyclization products with (Z)-configuration around the newly formed exocyclic double bond. The 2-[(3-arylprop-2-yn-1-yl)oxy]phenols can be synthesized either by Sonogashira coupling using monoprop-2-ynylated catechols and aryl halides as substrates [9a,e] or by propargylation of a catechol with the corresponding aryl-substituted propargyl halide under basic conditions [9b,d,e]. In addition, the palladium-catalyzed reaction between substituted propargyl carbonates and catechols has also been developed for the synthesis of 2-(ylidene)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxines [9f] (Scheme 1).

Cu(I)-catalyzed cross-couplings between bisfunctionalized substrates have proven extremely valuable for the synthesis of a plethora of heterocyclic as well as carbocyclic systems [10]. We could successfully demonstrate that Cu(I)-catalyzed reactions of aromatic biselectrophiles such as 1,2-dihalobenzenes and

* Corresponding author.

E-mail address: ubeifuss@uni-hohenheim.de (U. Beifuss).

<https://doi.org/10.1016/j.tet.2020.131482>

0040-4020/© 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

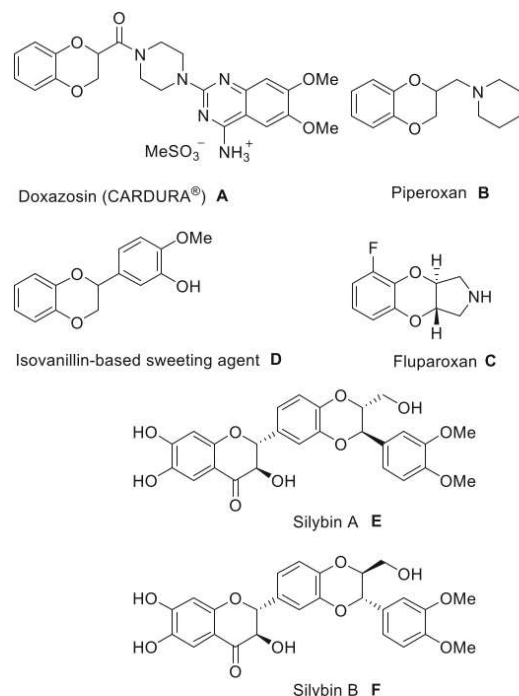


Fig. 1. Examples of biologically active benzo[1,4]dioxine derivatives.

ortho-halobenzyl halides with bisnucleophiles allow access to several carbo- and heterocyclic skeletons [11]. However, Cu(I)-catalyzed cross-couplings are not restricted to reactions with aryl halides but can also be performed with vinyl halides as electrophilic substrates [12]. As an example, we reported the Cu(I)-catalyzed reaction between 1,2-dihalo-2-propenes and 1,3-dicarbonyls which produces trisubstituted furans in a highly selective and efficient way [13]. Against this background, it was planned to develop a new approach for the efficient synthesis of 2-benzylidene-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxines **3** based on a Cu(I)-catalyzed intermolecular *O*-allylation/*O*-vinylation process using 1,2-dihalo-2-propenes **1** and catechols **2** as substrates. Herein, we disclose our results on the diastereospecific synthesis of (*Z*)-2-benzylidene-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxines (*Z*)-**3** by reaction of (*Z*)-1,2-dibromo-3-aryl-2-propenes (*Z*)-**1** with substituted catechols **2**.

2. Results and discussion

2.1. Synthesis

As a model reaction, the transformation between (*Z*)-1,2-dibromo-3-phenyl-2-propene [(*Z*)-**1a**] [14] and catechol (**2a**) was chosen. In a first attempt, (*Z*)-**1a** and **2a** were reacted under conditions that have been proven successful in a Cu(I)-catalyzed domino intermolecular C-allylation/*O*-vinylation reaction established in our laboratory [13]. Accordingly, 1 equiv (*Z*)-1,2-dibromo-3-phenyl-2-propene [(*Z*)-**1a**] and 6 equiv of catechol (**2a**) were reacted in the presence of 10 mol% CuI under basic conditions (4 equiv of Cs₂CO₃) in DMF at 120 °C for 2.5 h (Table 1, entry 1).

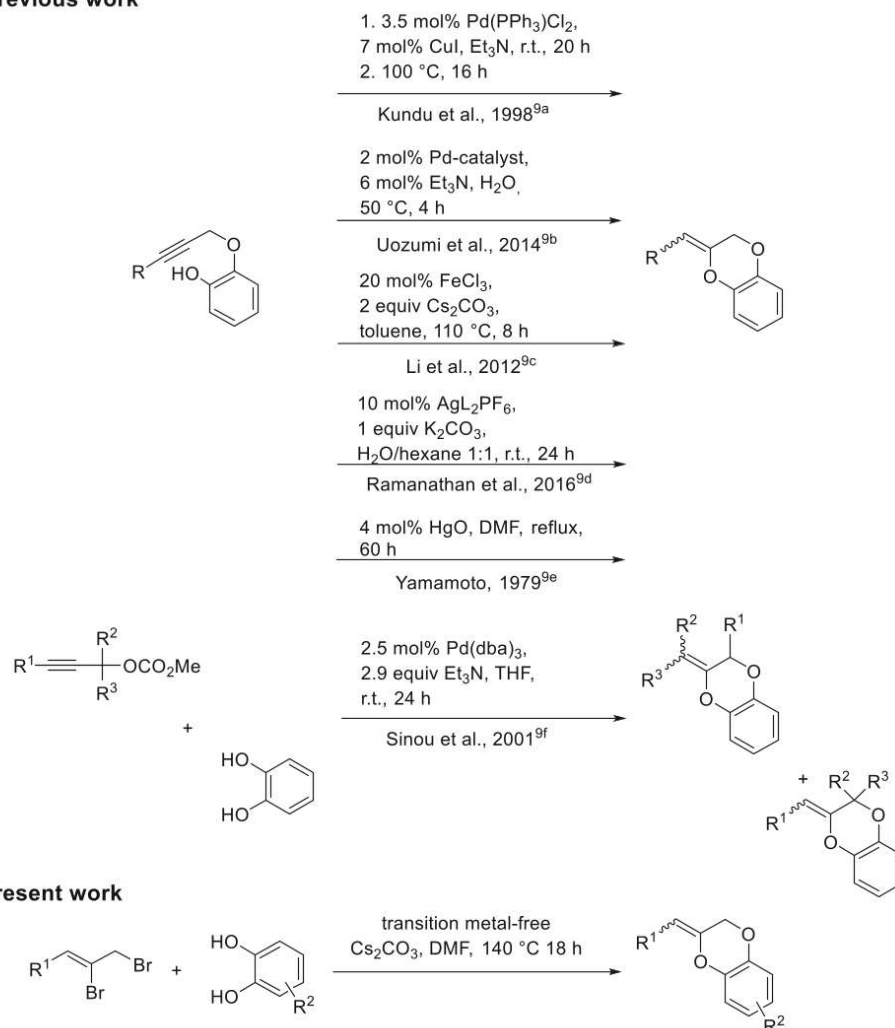
To our delight, (*Z*)-2-benzylidene-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxine [(*Z*)-**3a**] was formed exclusively in 50% yield under these conditions. Encouraged by this finding the model reaction was optimized. To verify the role of the CuI as a catalyst, the reaction was run in the absence of Cu(I) salt. Surprisingly, (*Z*)-**3a** was also formed as the sole product and with an even better yield (67%) (Table 1, entry 2). Next, the impact of the temperature on the yield of (*Z*)-**3a** was studied. For this purpose, the copper-free reaction was run at 100 °C, 75 °C and 50 °C (Table 1, entries 3–5). It could be established that the yields of (*Z*)-**3a** decrease dramatically with decreasing temperatures; at 50 °C, the formation of (*Z*)-**3a** could not be observed. The experiment given in Table 1, entry 6 clearly demonstrated that the excess of Cs₂CO₃ could be reduced from 4 equiv to 2 equiv without affecting the yield. To identify possible effects of transition metal impurities in the Cs₂CO₃ (99% purity) used, the transformation was repeated with Cs₂CO₃ of 99.99% purity (Table 1, entry 7). Since the yield of (*Z*)-**3a** dropped to 36%, it was decided to run the model reaction in the presence of 10 mol% of several transition metal reagents using 2 equiv of Cs₂CO₃ of 99.99% purity as a base. The results are given in Table 2.

In a first set, the reaction was run in the presence of some other Cu(I) and Cu(II) reagents (Table 2, entries 1–4). Interestingly, the best yield was obtained when the reaction was done in the presence of 10 mol% Cu(acac)₂. With this Cu(II) reagent, (*Z*)-**3a** was isolated in 53% (Table 2, entry 3). Apart from Cu-based reagents, the model reaction was also performed with a number of Cr(III) reagents (Table 2, entries 5–7), Co(II) and Co(III) reagents (Table 2, entries 8–10) as well as with elemental iron, Fe(II) and Fe(III) reagents (Table 2, entries 11–15). In addition, NiCl₂ (Table 2, entry 16), Pd(OAc)₂ and Pd(PPh₃)₄ (Table 2, entries 17, 18) were tried as catalysts. However, under no circumstances the yield of the model reaction under transition metal-free conditions could be improved by running the reaction in the presence of 10 mol% of a transition metal catalyst.

In a next step, the influence of different bases, such as K₂CO₃, Na₂CO₃, K₃PO₄ and KOH, on the outcome of the model reaction under metal-free conditions was figured out (Table 3). It was established that Cs₂CO₃ is by far the best base to facilitate this reaction (Table 3, entry 1; see also Table 1, entry 2). Finally, the influence of the molar ratio between (*Z*)-**1a** and **2a**, the amount of Cs₂CO₃ and the reaction conditions like reaction time and temperature on the yield of the model reaction was addressed. First, 1 equiv of (*Z*)-**1a** was reacted with 2 equiv of **2a** and 2 equiv Cs₂CO₃ at different reaction times and reaction temperatures. When the reaction was run at 120 °C for 2.5 h, (*Z*)-**3a** was obtained in 59% (Table 4, entry 1). A gradual increase of reaction time and reaction temperature resulted in an improvement of the yield (Table 4, entries 1–4). The highest yield (77%) was obtained when the transformation was done at 140 °C for 18 h (Table 4, entry 4). The same yield was achieved when the amounts of **2a** and Cs₂CO₃ were doubled (Table 4, entry 5). Next, we performed some reactions between 1 equiv (*Z*)-**1a**, 3 equiv **2a** and 2 equiv of the base at different reaction temperatures and reaction times. It was established that the yields of (*Z*)-**3a** dramatically decreased with decreasing temperatures and increasing reaction time (Table 4, entries 6–10). In a final attempt, the model reaction was run with 2 equiv **2a** and 4 equiv Cs₂CO₃ at 140 °C for 18 h. Under these conditions, (*Z*)-**3a** was isolated in 89% as a single product in diastereomerically pure form. (Table 4, entry 11).

Encouraged by this result, we embarked on studying scope and limitations of the new method for the diastereospecific synthesis of (*Z*)-2-arylidene-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxines (*Z*)-**3**. For this purpose, a number of different (*Z*)-1,2-dibromo-3-aryl-2-propenes (*Z*)-**1** were reacted with catechols **2**. While the catechols **2a–d** were commercially available, the (*Z*)-1,2-dibromo-3-aryl-2-propenes (*Z*)-

previous work

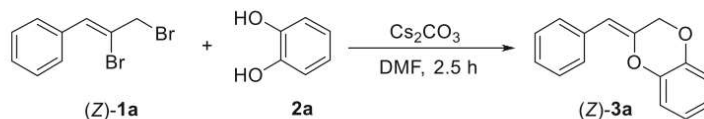


Scheme 1. Different approaches for the synthesis of 2-ylidene-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxines.

1a–i had to be synthesized. The preparation of the dibromo compounds (*Z*)-**1a–i** was achieved by a three-step sequence starting from the commercially available, corresponding aldehydes **4a–i** (Scheme 2). Reaction of the aldehydes **4a–i** with the phosphorane **5** [15a,b] according to Thiemann et al. [15c] delivered the corresponding Wittig products **6a–i** with yields between 75 and 96%. The Wittig reaction produced predominantly the α -bromoacrylates with (*Z*)-configuration (*Z*:*E* \geq 4:1). The (*Z*)- and (*E*)-diastereomers can easily be distinguished by ¹H NMR spectroscopy. For the (*Z*)-compounds, 3-H resonates at chemical shifts $\delta > 8$ ppm, while for the (*E*)-compounds the resonance signal for 3-H is found

at chemical shifts $\delta < 8$ ppm [15c]. The diastereomers also differ with respect to the values of their ³J_{C=O, 3-H} coupling constants which could be determined by HSQMBC experiments. For the (*Z*)-compounds the coupling constants range between 3 and 5 Hz and for the (*E*)-isomers the coupling constants are between 7 and 13 Hz [16]. Then, the diastereomeric mixtures of the α -bromoacrylates **6a–i** were subjected to reduction to the corresponding 3-substituted 2-bromopropen-1-ols **7a–i** using DIBAL-H as reductant [15d]. At this stage, minor amounts of the *E*-isomers of **7a–i** were removed by repeated column chromatography on SiO₂. Finally, the diastereomerically pure (*Z*)-alcohols (*Z*)-**7a–i** were

Table 1
Initial experiments for the formation of benzodioxine (*Z*)-**3a** under different conditions.^a



Entry	2a (equiv)	Catalyst	Cs ₂ CO ₃ (equiv)	T (°C)	Yield (<i>Z</i>)- 3a (%)
1	6	CuI (10 mol%) ^b	4 ^c	120	50
2	6	—	4 ^c	120	67
3	6	—	4 ^c	100	29
4	6	—	4 ^c	75	7
5	6	—	4 ^c	50	—
6	6	—	2 ^c	120	67
7	6	—	2 ^d	120	36

^a All reactions were performed with 1 mmol (*Z*)-**1a** in 10 mL DMF under argon.

^b The purity of CuI was >98%.

^c The purity of Cs₂CO₃ was 99%.

^d The purity of Cs₂CO₃ was 99.99%.

Table 2
The influence of different transition metal catalysts on the yield of (*Z*)-**3a**.^a



Entry	Catalyst	Yield (<i>Z</i>)- 3a (%)
1	CuI	35
2	CuBr	36
3	Cu(acac) ₂	53
4	Cu(OAc) ₂	37
5	CrCl ₃ × 6H ₂ O	35
6	Cr(NO ₃) ₃ × 9H ₂ O	25
7	Cr ₂ O ₃	49
8	CoCl ₂ × 6H ₂ O	35
9	CoCl ₃ × 6H ₂ O	29
10	Co(acac) ₂	traces
11	Fe	39
12	FeCl ₂ × 4H ₂ O	31
13	FeCl ₃ × 6H ₂ O	4
14	Fe(C ₂ O ₄) × 2H ₂ O	9
15	FeSO ₄ × 7H ₂ O	30
16	NiCl ₂	30
17	Pd(OAc) ₂	41
18	Pd(PPh ₃) ₄	38

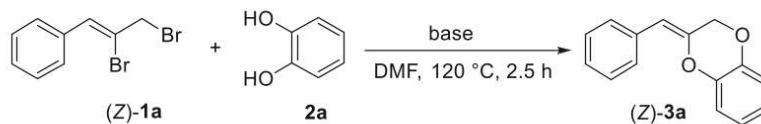
^a All reactions were performed with 1 mmol (*Z*)-**1a**, 6 mmol **2a** and 2 mmol Cs₂CO₃ (99.99%) in 10 mL DMF under argon.

converted into the (*Z*)-1,2-dibromo-3-aryl-2-propenes (*Z*)-**1a–i** with yields up to 91% by using PPh₃/Br₂ as reagents [14].

With the substrates in hand, (*Z*)-**1b–i** were reacted with catechols **2** under optimized conditions. The reaction of the *p*-alkylaryl substituted (*Z*)-1,2-dibromo-2-propenes (*Z*)-**1b–d** with catechol (**2a**) delivered the corresponding (*Z*)-2-(4-alkylbenzylidene)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxines (*Z*)-**3b–d** in diastereomerically pure form. Best yields were obtained with (*Z*)-1,2-dibromo-3*p*-tolyl-2-propene [(*Z*)-**1b**] (88%) (Table 5, entry 1), followed by (*Z*)-1,2-dibromo-3-(4-ethylphenyl)-2-propene [(*Z*)-**1c**] (77%) (Table 5, entry 2) and (*Z*)-1,2-dibromo-3-(4-isopropylphenyl)-2-propene [(*Z*)-**1d**] (68%) (Table 5, entry 3) as substrates. It seems that the size of

the *p*-alkyl substituent has an influence on the yield. Next, the 3-(4-haloaryl)-substituted 1,2-dibromo-2-propenes (*Z*)-**1e–g** were reacted to deliver the (*Z*)-2-(4-halobenzylidene)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]benzodioxines (*Z*)-**3e–g** with yields between 53 and 63% (Table 5, entries 4–6). When the 3-(*m*-bromophenyl)-substituted compound (*Z*)-**1h** was employed as substrate, the product (*Z*)-**3h** was isolated in comparable yield (55%) than (*Z*)-**3g** (Table 5, entries 6 and 7). The 3-(*m*-methoxyphenyl)-substituted derivative (*Z*)-**1i** delivered the corresponding product (*Z*)-**3i** in 65% yield (Table 5, entry 8). Finally, (*Z*)-**1a** was reacted successfully with 3,4-dichlorocatechol (**2b**), 3,4-dibromocatechol (**2c**) and 2,3-dihydroxynaphthalene (**2d**) to provide the 6,7-dihalo-2,3-

Table 3
Impact of different bases on the outcome of the model reaction under catalyst-free conditions.^a



Entry	Base	Yield (Z)-3a (%)
1	Cs ₂ CO ₃	67 ^b
2	K ₂ CO ₃	39 ^c
3	Na ₂ CO ₃	12 ^d
4	K ₃ PO ₄	traces ^e
5	KOH	— ^f

^a All reactions were performed with 1 mmol (Z)-1a, 2 mmol base and 6 mmol 2a in 10 mL DMF under argon.

^b The purity of Cs₂CO₃ was 99%.

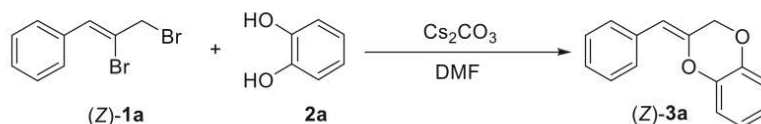
^c The purity of K₂CO₃ was 99%.

^d The purity of Na₂CO₃ was 99.5%.

^e The purity of K₃PO₄ was 99.5%.

^f The purity of KOH was 85%.

Table 4
Influence of the molar ratio between (Z)-1a and 2a, the amount of Cs₂CO₃ and the reaction conditions on the model reaction.^a

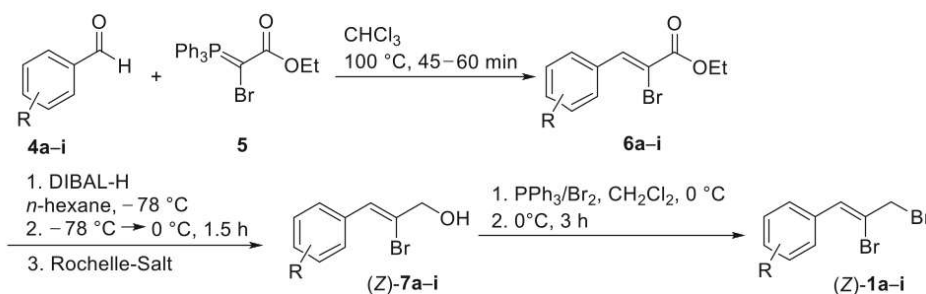


Entry	2a (equiv)	Cs ₂ CO ₃ (equiv)	Time (h)	T (°C)	Yield (Z)-3a (%)
1	2	2	2.5	120	59
2	2	2	2.5	140	65
3	2	2	6	140	74
4	2	2	18	140	77
5	4	4	18	140	77
6	3	2	2.5	140	66
7	3	2	2.5	120	62
8	3	2	4	100	61
9	3	2	6	90	43
10	3	2	7	70	21
11	2	4	18	140	89

^a All reactions were performed with 1 mmol (Z)-1a in 10 mL DMF under argon. The purity of Cs₂CO₃ was 99%.

dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxines (Z)-3j,k and the 2,3-dihydronaphtho [2,3-*b*][1,4]dioxine [(Z)-3l]. It was demonstrated that a range of (Z)-1,2-dibromo-3-aryl-substituted-2-propenes (Z)-1a–i could be reacted with catechol (2a) and some catechol derivatives (2b–d)

under basic, transition metal-free conditions to give the pure (Z)-2-(arylidene)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxines (Z)-3a–l with yields in the range between 49 and 89%. When (Z)-1a was treated with 1,2-ethanediol as bisnucleophile under standard conditions, no



Scheme 2. Synthesis of the substituted 1,2-dibromo-3-aryl-2-propenes (Z)-1a–i.

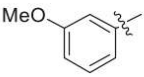
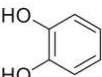
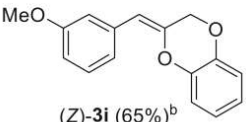

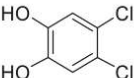
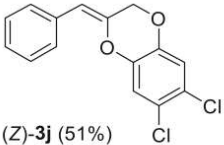

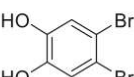
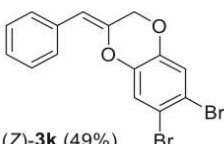

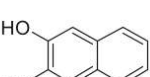
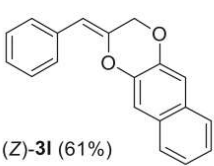
Table 5

Substrate scope of the reaction of (Z)-1a–i with 2a–d to the corresponding (Z)-2-benzylidene-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxines (Z)-3b–l under optimized, transition metal-free conditions.^{a,b}



Entry	R ¹	2	Yield (Z)-3 (%)
1			 (Z)-3b (88%)
2			 (Z)-3c (77%)
3			 (Z)-3d (68%)
4			 (Z)-3e (63%)
5			 (Z)-3f (54%)
6			 (Z)-3g (53%)
7			 (Z)-3h (55%)

Table 5 (continued)

Entry	R ¹	2	Yield (Z)-3 (%)
8	 (Z)-1i	 2a	 (Z)-3i (65%) ^b
9	 (Z)-1a	 2b	 (Z)-3j (51%)
10	 (Z)-1a	 2c	 (Z)-3k (49%)
11	 (Z)-1a	 2d	 (Z)-3l (61%)

^a All reactions except that of (Z)-1i were performed with 1 mmol (Z)-1, 2 mmol 2 and 4 mmol Cs₂CO₃ (99%) in 10 ml DMF under argon.

^b Reaction was performed with 0.89 mmol (Z)-1i, 1.78 mmol 2a and 3.56 mmol Cs₂CO₃ (99%) in 10 ml DMF under argon.

transformation could be observed.

2.2. Structure elucidation

All substrates (Z)-1 and all (Z)-2-benzylidene-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxines (Z)-3 were characterized by IR-, ¹H and ¹³C NMR spectroscopy as well as mass spectrometry. The structure elucidation of (Z)-3a–l is mainly based on NMR experiments, including COSY-, HMBC-, HSQC-, HSQMC- and ¹D NOESY experiments. As an example, signals at $\delta = 65.88, 144.77, 142.96$ and 143.80 ppm in the ¹³C NMR spectrum of (Z)-3a, which are assigned unambiguously to C-1, C-2, C-1'' and C-6'', respectively, are in accordance with a 2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine structure with an exocyclic double

bond at C-2 (Fig. 2). This is supported by the chemical shifts for the allylic protons attached to C-1 and the vinylic proton at C-3, which resonate as singlets at $\delta = 4.02$ ppm and at $\delta = 5.11$ ppm, respectively. In case of a 2-benzylbenzo[b][1,4]dioxine with an endocyclic double bond and a benzyl substituent the protons would be expected to resonate around $\delta \approx 5.6$ ppm (vinylic proton) and $\delta \approx 3.2$ ppm (benzylic protons) [8f]. Unambiguous evidence for the (Z)-configuration of the exocyclic double bond was provided by ¹D NOESY experiments (Figs. 3 and 4). Selective excitation of the proton attached to C-3 at $\delta = 5.11$ ppm results in an intensity increase of the signals at $\delta = 4.02$ ppm (1-H₂) and $\delta = 7.71$ ppm (2'-H, 6'-H). As expected, excitation of the two protons attached to C-1 at $\delta = 4.02$ ppm resulted in a strong enhancement of the signal

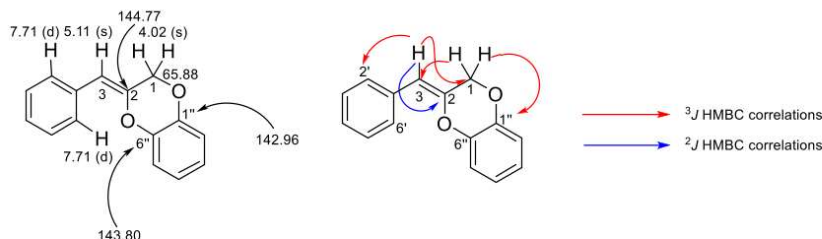


Fig. 2. Some important ¹H and ¹³C NMR chemical shifts [ppm], ²J- and ³J HMBC correlations from 1-H₂ and 3-H of (Z)-3a.

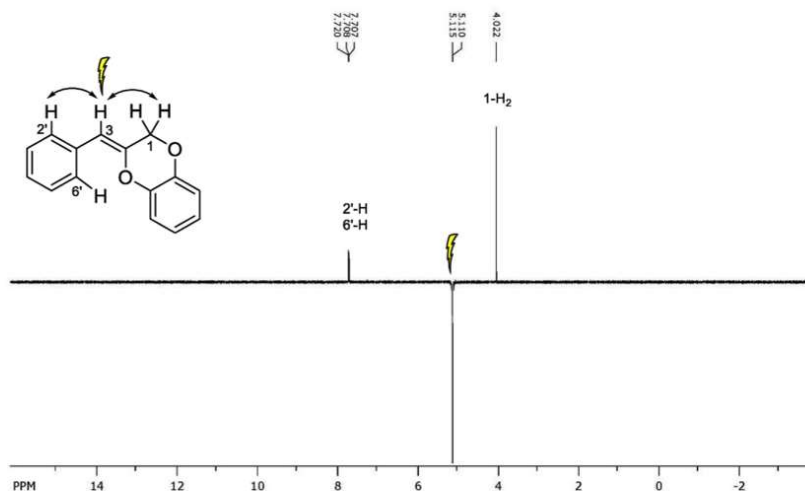


Fig. 3. ¹D-NOESY spectrum obtained by selective excitation of the signal at $\delta = 5.11$ ppm of (Z)-3a.

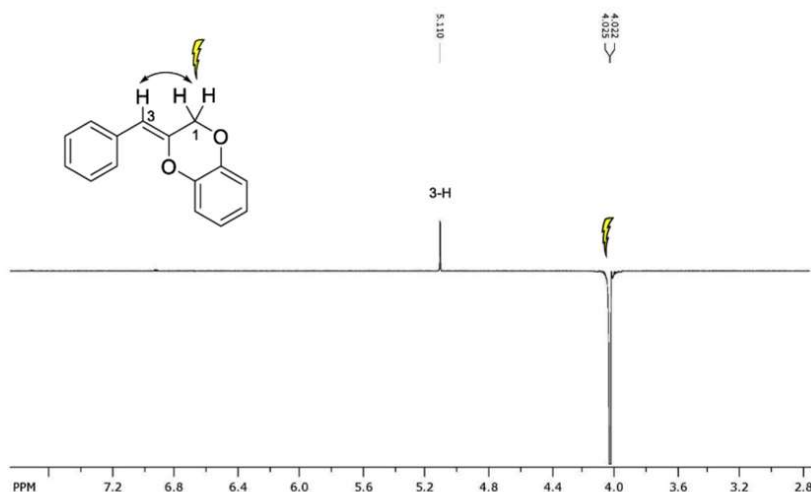


Fig. 4. ¹D-NOESY spectrum obtained by selective excitation of the signal at $\delta = 4.02$ ppm of (Z)-3a.

intensity at $\delta = 5.11$ ppm (3-H). In case of an (*E*)-configuration no NOE effect between the protons attached to C-1 and the proton at C-3 would be expected. Strong evidence for the (*Z*)-geometry of the exocyclic double bonds came also from the size of the coupling constants ${}^3J_{C-1, 3-H}$. For double bonds with (*Z*)-configuration the values of this coupling constant are smaller than 5 Hz while for the corresponding (*E*)-isomer the values exceed 7 Hz [17]. In all (*Z*)-2-arylidene-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxines (Z)-3a–1, the size of the coupling constants ${}^3J_{C-1, 3-H}$ was in the range between 3.5 and 4.5 Hz, which clearly proves the (*Z*)-geometry of all products.

Unequivocal evidence for the structure of (*Z*)-2-benzylidene-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxine [(Z)-3a] came from single crystal

X-ray diffraction (Fig. 5) [23]. The title compound crystallizes with two independent molecules in the asymmetric unit of the acentric space group P2₁. Both conformers show a *Z*-isomer. The C1–C9 double bond could be clearly identified in both molecules characterized by distances of 1.325(4) Å and 1.324(4) Å, respectively.

2.3. Reaction mechanism

With regard to the reaction mechanism it is assumed, that the reaction sequence starts with an intermolecular *O*-allylation between a 3-aryl-substituted 1,2-dibromo-2-propene (Z)-1 and a catechol 2 to deliver the corresponding allyl aryl ether (Z)-8

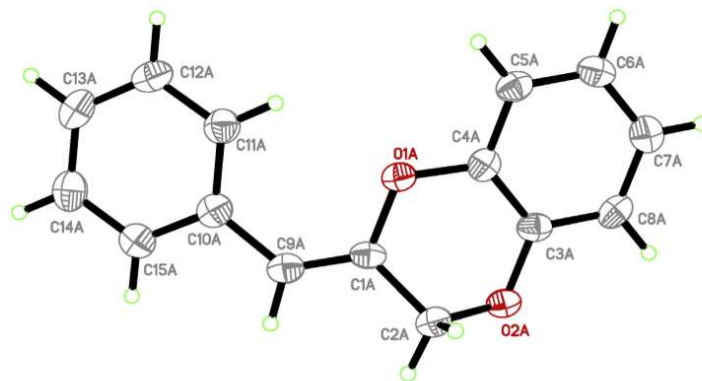
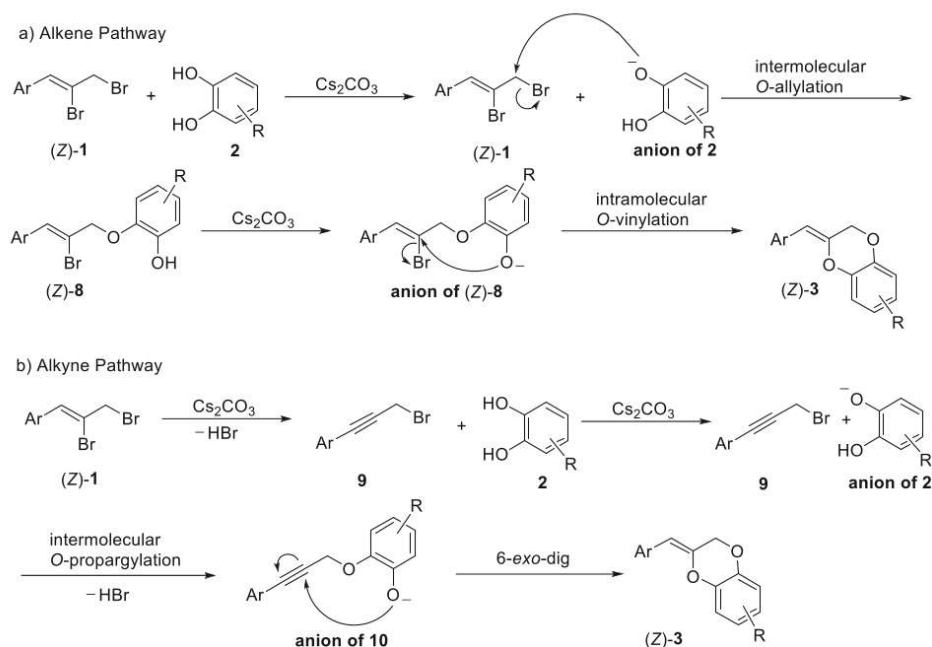


Fig. 5. Structure of (*Z*)-2-benzylidene-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxine ((*Z*)-3a), as derived from X-ray crystal structure analysis.

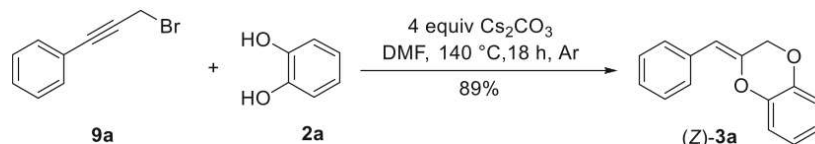
(Scheme 3a). After a second deprotonation an intramolecular *O*-vinylation takes place, which results in the highly diastereospecific formation of the cyclization product, a (*Z*)-2-arylidene-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxine (*Z*)-3. This requires, that the cyclization proceeds with retention of the configuration of the double bond in (*Z*)-1. It is also conceivable that under basic reaction conditions the reaction sequence starts with elimination of HBr from (*Z*)-1 to form the aryl propargyl bromide 9 as an intermediate (Scheme 3b). This is followed by an intermolecular *O*-propargylation between 9 and a deprotonated catechol 2. After subsequent deprotonation, the resulting anionic aryl propargyl ether

anion of 10 undergoes an intramolecular 6-*exo*-dig cyclization which delivers the (*Z*)-2-arylidene-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxine 3 with (*Z*)-configuration around the exocyclic double bond [18].

The reaction mechanism via the alkyne 9 (Scheme 3b) cannot be excluded a priori, which was demonstrated by the outcome of the reaction between phenyl propargyl bromide (9a) and catechol (2a). When the transformation was run under the conditions optimized for the reaction between (*Z*)-1a and 2a, the cyclization product (*Z*)-3a was isolated as pure (*Z*)-diastereomer in 89% yield (Scheme 4). It needs to be highlighted that this experiment clearly proves that the cyclization of 2-[(3-arylprop-2-yn-1-yl)oxy]phenols can easily be



Scheme 3. Two possible reaction mechanisms: a) the alkene pathway and b) the alkyne pathway.

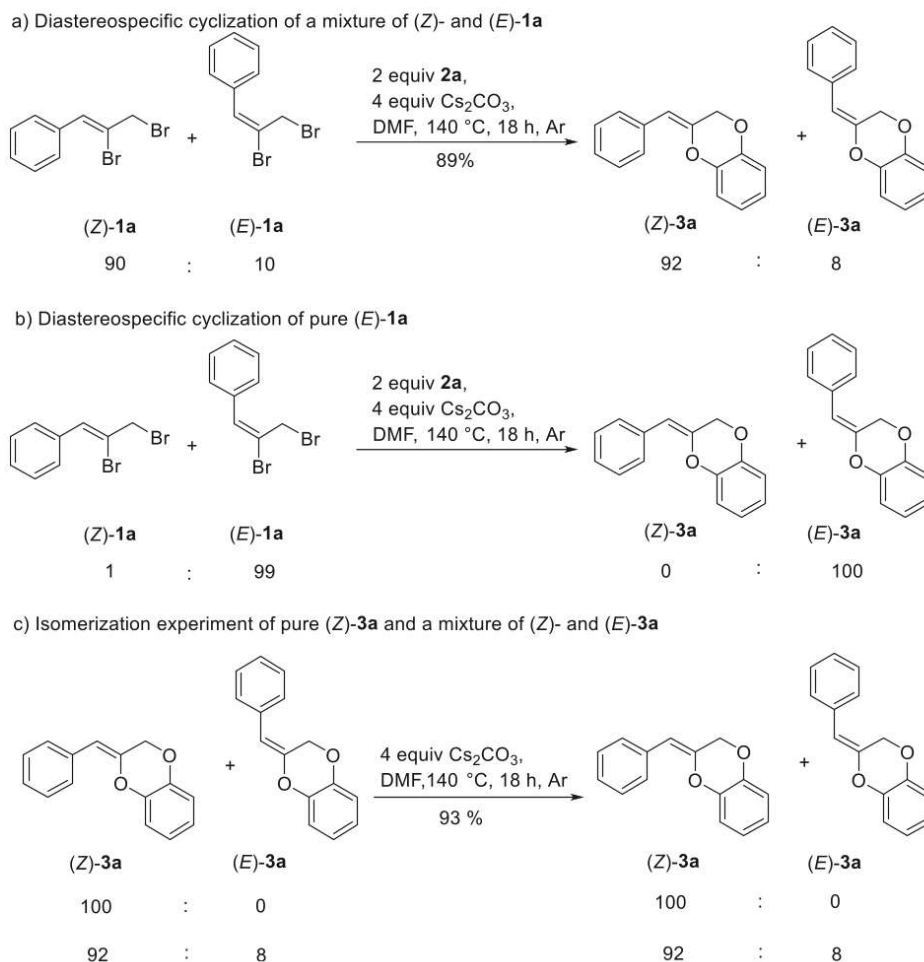


Scheme 4. Preparation of (Z)-3a by reaction of (3-bromoprop-1-yn-1-yl)benzene (9a) with catechol (2a) under optimized conditions.

achieved under transition metal-free conditions (for transition metal-catalyzed cyclizations, see Scheme 1). To decide, whether the reaction proceeds via the alkene pathway (Scheme 3a) or the alkyne pathway (Scheme 3b) a number of experiments were performed.

First, a 9:1 mixture of (Z)- and (E)-1,2-dibromo-3-phenyl-2-propene [(Z)-1a and (E)-1a] [19] was reacted under standard

conditions (Scheme 5a). This experiment delivered 89% of a 92:8 mixture of (Z)- and (E)- 2-benzylidene-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine [(Z)-3a and (E)-3a]. This outcome supports that the cyclization of the substrates with (Z)-configuration proceeds diastereoselectively via the alkene pathway (Scheme 3a) with retention of the configuration of the double bond. Obviously, this result offers also the opportunity to synthesize diastereoselective pure (E)-2-



Scheme 5. a) Diastereospecific cyclization of a mixture of (Z)- and (E)-1a; b) diastereospecific cyclization of pure (E)-1a; c) isomerization experiment of pure (Z)-3a and a mixture of (Z)- and (E)-3a.

arylidene-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxines (*E*)-**3** by employing the corresponding substrates **1** with (*E*)-configuration. To prove this hypothesis, it was decided to synthesize diastereomerically pure (*E*)-**1a** and to react it under standard conditions. For this purpose, pure (*Z*)-**1a** was subjected to an iodine-catalyzed double bond isomerization as described in the literature [20]. After chromatography, the (*E*)-isomer of **1a** was obtained in diastereomerically pure form (*Z*:*E* = 1:99). The structure was proven by NMR spectroscopy [21]. Then, (*E*)-**1a** was reacted with **2a** using our optimized protocol. It was found that the reaction of diastereomerically pure (*E*)-**1a** delivers diastereomerically pure (*E*)-**3a** exclusively. The structure of (*E*)-**3a** has unequivocally been determined by NMR spectroscopy. Due to the deshielding effect of one of the ring oxygens in the benzodioxine the vinylic proton of (*E*)-**3a** is expected to resonate at lower field ($\delta = 6.42$ ppm) than the vinylic proton of (*Z*)-**3a** ($\delta = 5.11$ ppm). This is in full accordance with the literature [9a]. To exclude a subsequent isomerization of the products with (*Z*- and (*E*)-configuration, pure (*Z*)-**3a** as well as a 92:8 mixture of (*Z*)-**3a** and (*E*)-**3a** were subjected to reaction conditions (Scheme 5c). Under these conditions no isomerization occurred. It can be concluded that the reaction between (*Z*)-**1a** and **2** proceeds diastereospecifically via the alkene pathway as depicted in Scheme 3a.

2.4. DFT-calculations

Further studies concerning the exclusive formation of products **3** with (*Z*)-configuration included quantum chemical calculations which were carried out at the B3LYP/6-31+G(d) level of theory. The reaction between (*Z*)-**1g** and **2a** was taken as an example. The calculations reveal that the overall product formation is endergonic in nature by 21.37 kcal/mol (11.15 + 9.77) (Scheme 6a) for (*Z*)-**3g** and 23.78 kcal/mol (11.15 + 12.63) for (*E*)-**3g**. The endergonic character supports the necessity of harsh reaction conditions for the product formation on a relative scale. The (*Z*)-isomer **3g** is more stable by 2.41 kcal/mol, and hence, the (*E*)-isomer **3g** is expected to be formed in minor amounts.

It is assumed that the reaction starts with the loss of HBr in the presence of a base like K_2CO_3 , leading to (*Z*)-**8g**. This step is endergonic by 11.15 kcal/mol. (*Z*)-**8g** can adopt two conformational states: **int. A** and **int. B**. There is no energy difference between these two states, one conformer produces the *Z*-isomer of **3g** and the other results in the *E*-isomer of **3g**. The rotational barrier between the two conformers amounts to 1.95 kcal/mol which is less than 3 kcal/mol. Since the quantum chemical calculations revealed that the energy difference between the two isomers of the key intermediate is zero, it was concluded that the product formation is largely governed by steric factors. To understand the mechanism of the cyclization step, two pathways have been considered: the alkene and the alkyne pathways. Along the alkene pathway (Scheme 6b), **int. A** can undergo an intramolecular cyclization by nucleophilic addition. The cyclization may start either from the neutral or the anionic form of **int. A**. Starting from **int. A** in the neutral form the E_a for the cyclization, which proceeds via **TS-1**, has been found to be 46.67 kcal/mol. On the other hand, the E_a for the anionic pathway starting from the anion of **int. A** and proceeding via **TS-2** amounts to 11.38 kcal/mol. Remarkably, the activation barrier for the anionic path is considerably lower than that for the pathway starting with the neutral **int. A**. The activation barrier values suggest that the cyclization process can be considered as a base-catalyzed cyclization. In the alkyne pathway (Scheme 6c), **int. A** initially undergoes a base-catalyzed abstraction of HBr to form the alkyne **int. C**. The formation of **int. C** is endergonic by 39.26 kcal/mol. Like in the alkene pathway, the cyclization can also start either from the neutral **int. C** or the anion of **int. C**. In case of the neutral **int. C**, the cyclization proceeds via **TS-3a** with an

activation barrier of 74.76 kcal/mol. Starting from the anionic form of **int. C**, the activation barrier amounts to 55.62 kcal/mol via **TS-3b**. As a result, the alkyne pathway is also accompanied with a reduction of the activation barrier in the presence of a base. Thus, in the cyclization starting from **int. A** (alkene pathway) as well as the cyclization starting from **int. C** (alkyne pathway) the base could function as a catalytic agent. However, it can be concluded, that the alkene pathway is preferred over the alkyne pathway.

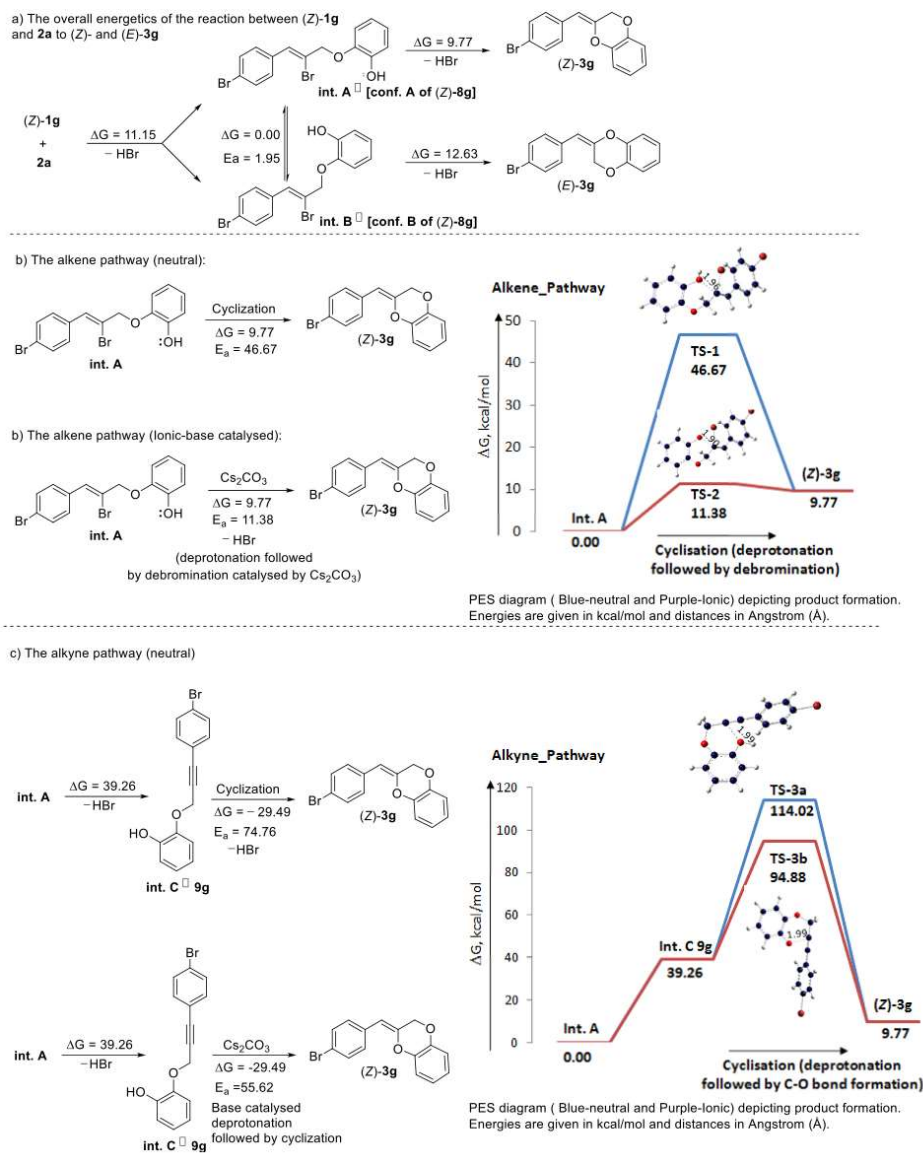
3. Conclusions

To summarize, a new and efficient one pot process of the synthesis of (*Z*)-2-arylidene-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxines (*Z*)-**3** with yields up to 89% has been established. Reaction of a range of diastereomerically pure (*Z*)-1,2-dibromo-2-propenes (*Z*)-**1** with catechols **2** under transition metal-free conditions using Cs_2CO_3 as a base delivers the diastereomerically pure (*Z*)-2-benzylidene-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxines (*Z*)-**3**. It is assumed that the reaction starts with an intermolecular *O*-allylation, which is followed by an intramolecular *O*-vinylation. The reaction mechanism is supported by experiments as well as by DFT calculations. Our study has also revealed that the reaction of (*E*)-1,2-dibromo-2-propene (*E*)-**1a** with catechol (**2a**) delivers (*E*)-2-benzylidene-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxine [(*E*)-**3a**] and that the reaction between (3-bromoprop-1-yn-1-yl)benzene (**9a**) and catechol (**2a**) yields the (*Z*)-2-benzylidene-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4] dioxine [(*Z*)-**3a**] under transition metal-free conditions. The structures of all products were elucidated unequivocally by NMR spectroscopy.

4. Experimental section

4.1. General

All commercially available reagents were used without further purification. Catechol (**2a**) was recrystallized from toluene prior to use. DMF used in reactions was distilled prior to use and stored under argon over molecular sieves 4 Å. Other solvents used in reactions and solvents used for extraction and purification were distilled prior to use. Reaction temperatures are reported as bath temperatures. Thin-layer chromatography (TLC) was performed on precoated aluminum plates (silica gel Macherey-Nagel ALUGRAM® Xtra SIL G/UV₂₅₄) and visualized by UV light (254 nm) and/or by immersion in an ethanolic vanillin solution followed by heating. Products were purified by flash chromatography on silica gel (MN 60, 0.04–0.063 mm; Macherey-Nagel or by preparative thin layer chromatography (Merck PLC Silica gel 60 F₂₅₄, 2 mm). Melting points were determined on a Büchi melting point apparatus B-545 and are uncorrected. IR spectra were measured on a Bruker Alpha FT-IR spectrometer. ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded at 300 MHz and 500 MHz on Varian Unity Inova spectrometers and at 600 MHz on a Bruker Avance III HD spectrometer using CDCl₃, C₆D₆ or pyridine-*d*₅ as the solvent. The ¹H and ¹³C chemical shifts were referenced to residual solvent signals at δ H/C 7.26/77.02 (CDCl₃), δ H/C 7.16/128.39 (C₆D₆) and δ H/C 8.74/150.35 (pyridine-*d*₅) relative to TMS as internal standard. COSY-, HSQC-, HMBC-, HSQMBC- and ¹D NOESY-spectra were recorded on Bruker Avance III HD spectrometer at 600 MHz. Coupling constants *J* [Hz] were directly taken from the spectra and are not averaged. Splitting patterns are designated as s (singlet), bs (broad singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), sep (septet), m (multiplet) and ovl (overlapped). Low-resolution electron impact mass spectra [MS (EI)] and high-resolution mass electron impact mass spectra [HRMS (EI)] were obtained at 70 eV using a double focusing sector field mass spectrometer Finnigan MAT 95. High resolution spectra [HRMS (APCI)] were recorded in the solvent system 0.2% formic acid in water



Scheme 6. a) The overall energetics of the reaction between (Z)-**1g** and **2a** to form (Z)- and (E)-**3g**; b) the alkene pathway; c) the alkyne pathway. All energies are given in kcal/mol and distances in Å. Corresponding pathways involving intermediate B (int. B) are depicted in ESI (Scheme S1). The potential energy diagram is included.

(solvent A) and acetonitrile + 0.2% formic acid in water (solvent B) using Agilent 1290-APCI (Q Exactive plus, Thermo Fisher Scientific, APCI, pos) with the following gradient program: 0.00 (min), 0.30 (mL/min), A:B = 90:10; 10.00 (min), 0.30 (mL/min), A:B = 30:70; 15.00 (min), 0.30 (mL/min), A:B = 10:90; 20.00 (min), 0.30 (mL/min), A:B = 90:10; 25.00 (min), 0.30 (mL/min), A:B = 90:10. Intensities are reported as percentages relative to the base peak (I = 100%).

4.2. Synthesis and characterization of starting materials [(Z)-**1a-i**]

4.2.1. General procedure 1 for the synthesis of starting materials (Z)-**1a-i** [14]

A solution of bromine (1.09 equiv) in dichloromethane (1.63 mL/mmol bromine) was added dropwise to a stirred solution of a 2-bromo-2-propen-1-ol (Z)-**7** (1.0 equiv) and triphenylphosphine (1.10 equiv) in dichloromethane (3 mL/mmol alcohol) at 0 °C. After

stirring for 3 h at 0 °C the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and the mixture was applied to reduced pressure until a small residue of solvent was left (\approx 5 mL/20 mmol alcohol). The residue was subjected to precipitation with *n*-pentane (60 mL) and was kept overnight at -25 °C. The solid triphenylphosphine oxide was filtered over silica and the filter cake was washed thoroughly with *n*-pentane (3×100 mL). The filtrate was dried over MgSO_4 , filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography over silica gel using *n*-pentane as eluent to afford the corresponding 1,2-dibromo-3-aryl-2-propene (**Z-1**) in analytically pure form.

4.2.2. (Z)-1,2-Dibromo-3-phenyl-2-propene [(Z)-1a] [21]

According to general procedure 1, (Z)-2-bromo-3-phenylprop-2-en-1-ol [(Z)-7a] (2.01 g, 9.43 mmol), triphenylphosphine (2.72 g, 10.38 mmol) in dichloromethane (28 mL) and a solution of bromine (0.53 mL, 1.66 g, 10.38 mmol) in dichloromethane (17 mL) were reacted for 3 h at 0 °C. After work-up and purification, (Z)-1,2-dibromo-3-phenyl-2-propene [(Z)-1a] was obtained as a pale yellow oil in 91% yield (2.38 g, 8.60 mmol, *Z:E* \geq 95:5); *R*_f 0.41 (*n*-pentane); ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.44 (s, 2H, 1'-H), 7.13 (s, 1H, 3-H), 7.36–7.38 (m, 3H, arom. H), 7.66–7.64 (m, 2H, arom. H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 40.65 (C-1), 120.75 (C-3), 128.25 (arom. C), 128.70 (arom. C), 129.06 (arom. C), 132.20 (arom. C), 134.58 (arom. C); MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) 275 (9) [M^+] $\hat{=}$ [$\text{C}_9\text{H}_8\text{Br}_2$]⁺, 195 (30) [$\text{M}-\text{Br}$]⁺ $\hat{=}$ [$\text{C}_9\text{H}_8\text{Br}$]⁺, 115 (100) [$\text{M}-2 \times \text{Br}$]⁺ $\hat{=}$ [C_9H_8]⁺.

4.2.3. (Z)-1,2-Dibromo-3-*p*-tolyl-2-propene [(Z)-1b] [21]

According to general procedure 1, (Z)-2-bromo-3-(*p*-tolyl)prop-2-en-1-ol [(Z)-7b] (4.74 g, 20.00 mmol), triphenylphosphine (5.77 g, 22.00 mmol) in dichloromethane (60 mL) and a solution of bromine (1.12 mL, 3.52 g, 22.00 mmol) in dichloromethane (36 mL) were stirred for 3 h at 0 °C. After work-up and purification, (Z)-1,2-dibromo-3-*p*-tolyl-2-propene [(Z)-1b] was obtained as a pale yellow oil in 30% yield (1.71 g, 5.88 mmol, *Z:E* \geq 95:5); *R*_f 0.43 (*n*-pentane); ¹H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 2.36 (s, 3H, 1''-H), 4.44 (s, 2H, 1-H), 7.09 (s, 1H, 3-H), 7.19 (d like, ³*J*(3'-H, 2'-H) = ³*J*(5'-H, 6'-H) = 7.5 Hz, 2H, 3'-H and 5'-H), 7.55 (d like, ³*J*(2'-H, 3'-H) = ³*J*(6'-H, 5'-H) = 7.6 Hz, 2H, 2'-H and 6'-H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 21.38 (C-1''), 41.04 (C-1), 119.80 (C-2), 128.97 (C-2' and C-6'), 129.03 (C-3' and C-5'), 131.67 (C-1'), 132.20 (C-3), 138.96 (C-4'); MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) 289 (9) [M^+] $\hat{=}$ [$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{Br}_2$]⁺, 210 (31) [$\text{M}-\text{Br}$]⁺ $\hat{=}$ [$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{Br}$]⁺, 130 (100) [$\text{M}-2 \times \text{Br}$]⁺ $\hat{=}$ [$\text{C}_{10}\text{H}_{11}$]⁺, 115 (49), 64 (10).

4.2.4. (Z)-1,2-Dibromo-3-(4-ethylphenyl)-2-propene [(Z)-1c]

According to general procedure 1, (Z)-2-bromo-3-(4-ethylphenyl)prop-2-en-1-ol [(Z)-7c] (4.82 g, 20.00 mmol), triphenylphosphine (5.77 g, 22.00 mmol) in dichloromethane (60 mL) and a solution of bromine (1.12 mL, 3.52 g, 22.00 mmol) in dichloromethane (36 mL) were stirred for 3 h at 0 °C. After work-up and purification, (Z)-1,2-dibromo-3-(4-ethylphenyl)-2-propene [(Z)-1c] was obtained as a pale yellow oil in 57% yield (3.44 g, 11.32 mmol, *Z:E* \geq 95:5); *R*_f 0.46 (*n*-pentane); IR (ATR) ν 2962, 2929, 2870, 1607, 1509, 1454, 1413, 1285, 1206, 1184, 1131, 1071, 1019, 899, 870, 819, 619, 533 cm^{-1} ; ¹H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (t, ³*J*(2'-H, 1''-H) = 7.5 Hz, 3H, 2''-H), 2.68 (q, ³*J*(1''-H, 2''-H) = 7.5 Hz, 2H, 1''-H), 4.46 (s, 2H, 1-H), 7.12 (s, 1H, 3-H), 7.24 (d like, ³*J*(3'-H, 2'-H) = ³*J*(5'-H, 6'-H) = 8.0 Hz, 2H, 3'-H and 5'-H), 7.62 (d like ³*J*(2'-H, 3'-H) = ³*J*(6'-H, 5'-H) = 8.0 Hz, 2H, 2'-H and 6'-H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 15.27 (C-2''), 28.70 (C-1''), 41.08 (C-1), 119.75 (C-2), 127.75 (C-3' and C-5'), 129.11 (C-2' and C-6'), 131.86 (C-1'), 132.19 (C-3), 145.24 (C-4'); MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) 303 (11) [M^+] $\hat{=}$ [$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Br}_2$]⁺, 223 (41) [$\text{M}-\text{Br}$]⁺ $\hat{=}$ [$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Br}$]⁺, 144 (100)

[$\text{M}-2 \times \text{Br}$]⁺ $\hat{=}$ [$\text{C}_{11}\text{H}_{13}$]⁺, 129 (92), 115 (38), 105 (15), 79 (29); HRMS (EI, M^+) calculated for [$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Br}_2$]⁺ 303.9286 found 303.9347.

4.2.5. (Z)-1,2-Dibromo-3-(4-isopropylphenyl)-2-propene [(Z)-1d]

According to general procedure 1, (Z)-2-bromo-3-(4-isopropylphenyl)prop-2-en-1-ol [(Z)-7d] (5.10 g, 20.00 mmol), triphenylphosphine (5.77 g, 22.00 mmol) in dichloromethane (60 mL) and a solution of bromine (1.12 mL, 3.52 g, 22.00 mmol) in dichloromethane (36 mL) were stirred for 3 h at 0 °C. After work-up and purification, (Z)-1,2-dibromo-3-(4-isopropylphenyl)-2-propene [(Z)-1d] was obtained as a light yellow oil in 47% yield (3.01 g, 9.45 mmol, *Z:E* \geq 95:5); *R*_f 0.50 (*n*-pentane); IR (ATR) ν 2958, 2867, 1607, 1508, 1458, 1414, 1278, 1206, 1052, 1017, 899, 870, 818, 620, 556, 499, 431 cm^{-1} ; ¹H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (d, ³*J*(1''-H, 2''-H) = ³*J*(3''-H, 2''-H) = 6.9 Hz, 6H, 1''-H and 3''-H), 2.91 (sep, ³*J*(2''-H, 1''-H) = ³*J*(2''-H, 3''-H) = 6.9 Hz, 1H, 2''-H), 4.44 (s, 2H, 1-H), 7.09 (s, 1H, 3-H), 7.23 (d like, ³*J*(3'-H, 2'-H) = ³*J*(5'-H, 6'-H) = 8.2 Hz, 2H, 3'-H and 5'-H), 7.61 (d like, ³*J*(2'-H, 3'-H) = ³*J*(6'-H, 5'-H) = 8.2 Hz, 2H, 2'-H and 6'-H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 23.77 (C-1'' and C-3''), 33.99 (C-2''), 41.13 (C-1), 119.72 (C-2), 126.35 (C-3' and C-5'), 129.15 (C-2' and C-6'), 131.99 (C-1'), 132.18 (C-3), 149.87 (C-4'); MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) 317 (14) [M^+] $\hat{=}$ [$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{Br}_2$]⁺, 237 (27) [$\text{M}-\text{Br}$]⁺ $\hat{=}$ [$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{Br}$]⁺, 194 (43), 157 (71) [$\text{M}-2 \times \text{Br}$]⁺ $\hat{=}$ [$\text{C}_{12}\text{H}_{15}$]⁺, 143 (100), 128 (80), 115 (68), 91 (14) $\hat{=}$ [C_7H_7]⁺; HRMS (EI, M^+) calculated for [$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Br}_2$]⁺ 317.9442 found 317.9468.

4.2.6. (Z)-1,2-Dibromo-3-(4-fluorophenyl)-2-propene [(Z)-1e] [21]

According to general procedure 1, (Z)-2-bromo-3-(4-fluorophenyl)prop-2-en-1-ol [(Z)-7e] (1.16 g, 5 mmol), triphenylphosphine (1.58 g, 6.00 mmol) in dichloromethane (15 mL) and a solution of bromine (0.31 mL, 0.96 g, 6.00 mmol) in dichloromethane (10 mL) were stirred for 3 h at 0 °C. After work-up and purification, (Z)-1,2-dibromo-3-(4-fluorophenyl)-2-propene [(Z)-1e] was obtained as a light yellow oil in 77% yield (1.13 g, 3.82 mmol, *Z:E* \geq 95:5); *R*_f 0.41 (*n*-pentane); ¹H NMR (600 MHz, C_6D_6) δ 3.77 (s, 2H, 1-H), 6.32 (s, 1H, 3-H), 6.70 (d like, ³*J*(3'-H, 2'-H) = ³*J*(5'-H, 6'-H) = 8.0 Hz, 2H, 3'-H and 5'-H), 7.19 (d like, ³*J*(2'-H, 3'-H) = ³*J*(6'-H, 5'-H) = 8.5 Hz, 2H, 2'-H and 6'-H); ¹³C NMR (150 MHz, C_6D_6) δ 40.10 (C-1), 115.0 (d, ²*J*(4'-F, C-3') = ²*J*(4'-F, C-5') = 21.9 Hz, C-3' and C-5'), 120.77 (C-2), 130.62 (d, ⁴*J*(4'-F, C-1') = 3.3 Hz, C-1'), 130.73 (C-3), 130.90 (d, ³*J*(4'-F, C-2') = ³*J*(4'-F, C-6') = 8.7 Hz, C-2' and C-6'), 162.64 (d, ¹*J*(4'-F, C-4') = 250.1 Hz, C-4'); MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) 293(14) [M^+] $\hat{=}$ [$\text{C}_9\text{H}_7\text{Br}_2\text{F}$]⁺, 212 (47) [$\text{M}-\text{Br}$]⁺ $\hat{=}$ [$\text{C}_9\text{H}_7\text{BrF}$]⁺, 134 (100) [$\text{M}-2 \times \text{Br}$]⁺ $\hat{=}$ [$\text{C}_9\text{H}_7\text{F}$]⁺.

4.2.7. (Z)-1,2-Dibromo-3-(4-chlorophenyl)-2-propene [(Z)-1f] [21]

According to general procedure 1, (Z)-2-bromo-3-(4-chlorophenyl)prop-2-en-1-ol [(Z)-7f] (4.95 g, 20 mmol), triphenylphosphine (5.77 g, 22.00 mmol) in dichloromethane (60 mL) and a solution of bromine (0.31 mL, 3.52 g, 22.00 mmol) in dichloromethane (36 mL) were stirred for 3 h at 0 °C. After work-up and purification, (Z)-1,2-dibromo-3-(4-chlorophenyl)-2-propene [(Z)-1f] was obtained as a light yellow oil in 61% yield (3.76 g, 12.12 mmol, *Z:E* \geq 95:5); *R*_f 0.44 (*n*-pentane); ¹H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 4.42 (s, 2H, 1-H), 7.08 (s, 1H, 3-H), 7.34 (d like, ³*J*(3'-H, 2'-H) = ³*J*(5'-H, 6'-H) = 8.0 Hz, 2H, 3'-H and 5'-H), 7.57 (d like, ³*J*(2'-H, 3'-H) = ³*J*(6'-H, 5'-H) = 8.5 Hz, 2H, 2'-H and 6'-H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 40.26 (C-1), 121.49 (C-2), 128.50 (C-3' and C-5'), 130.31 (C-2' and C-6'), 130.94 (C-3), 132.98 (C-1'), 134.59 (C-4'); MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) 309 (12) [M^+] $\hat{=}$ [$\text{C}_9\text{H}_7\text{Br}_2\text{Cl}$]⁺, 230 (44) [$\text{M}-\text{Br}$]⁺ $\hat{=}$ [$\text{C}_9\text{H}_7\text{BrCl}$]⁺, 150 (69) [$\text{M}-2 \times \text{Br}$]⁺ $\hat{=}$ [$\text{C}_9\text{H}_7\text{Cl}$]⁺, 115 (100) $\hat{=}$ [C_9H_7]⁺.

4.2.8. (Z)-1,2-Dibromo-3-(4-bromophenyl)-2-propene [(Z)-1g]

According to general procedure I, (Z)-2-bromo-3-(4-bromophenyl)prop-2-en-1-ol [(Z)-7g] (5.84 g, 20 mmol), triphenylphosphine (5.77 g, 22.00 mmol) in dichloromethane (60 mL) and a solution of bromine (0.31 mL, 3.52 g, 22.00 mmol) in dichloromethane (36 mL) were stirred for 3 h at 0 °C. After work-up and purification, (Z)-1,2-dibromo-3-(4-bromophenyl)-2-propene [(Z)-1g] was obtained as a light yellow oil in 47% yield (3.36 g, 9.46 mmol, Z:E ≥ 95:5); R_f 0.50 (n-pentane); IR (ATR) ν 2921, 2851, 1615, 1584, 1484, 1398, 1275, 1199, 1123, 1071, 1006, 902, 880, 809, 674, 636, 611, 557, 514, 498, 429 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, pyridine-d₅) δ 6.81 (s, 1H, 1-H), 7.49 (d like, ³J(2'-H, 3'-H) = ³J(6'-H, 5'-H) = 8.5 Hz, 2H, 2'-H and 6'-H), 7.70 (d like, ³J(3'-H, 2'-H) = ³J(5'-H, 6'-H) = 8.0 Hz, 2H, 3'-H and 5'-H), 8.82 (s, 1H, 3-H); ¹³C NMR (150 MHz, pyridine-d₅) δ 68.48 (C-1), 117.59 (C-2), 131.28 (C-2' and C-6'), 131.58 (C-3' and C-5'), 133.47 (C-1'), 135.63 (C-3), 136.84 (C-4'); MS (EI, 70 eV) m/z (%) 353 (13) [M]⁺ Δ [C₉H₇Br₃]⁺, 274 (34) [M-Br]⁺ Δ [C₉H₇Br₂]⁺, 193 (71) [M-2 × Br]⁺ Δ [C₉H₇Br]⁺, 115 (100) [M-3 × Br]⁺ Δ [C₉H₇]⁺, 69 (11); HRMS (APCI, 5 kV, [M+H]⁺) calculated for [C₉H₇Br₃]⁺ 352.8171 found 352.8170.

4.2.9. (Z)-1,2-Dibromo-3-(3-bromophenyl)-2-propene [(Z)-1h]

According to general procedure I, (Z)-2-bromo-3-(3-bromophenyl)prop-2-en-1-ol [(Z)-7h] (5.84 g, 20.00 mmol), triphenylphosphine (5.77 g, 22.00 mmol) in dichloromethane (60 mL) and a solution of bromine (0.31 mL, 3.52 g, 22.00 mmol) in dichloromethane (36 mL) were stirred for 3 h at 0 °C. After work-up and purification, (Z)-1,2-dibromo-3-(3-bromophenyl)-2-propene [(Z)-1h] was obtained as a light yellow oil in 45% yield (3.19 g, 8.98 mmol, Z:E ≥ 95:5); R_f 0.50 (n-pentane); IR (ATR) ν 2956, 2925, 1589, 1558, 1470, 1405, 1276, 1204, 1070, 995, 912, 885, 777, 679, 623, 562, 475, 436 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 4.60 (s, 2H, 1-H), 7.26 (s, 1H, 3-H), 7.44 (t like, ³J(5'-H, 4'-H) = ³J(5'-H, 6'-H) = 7.9 Hz, 1H, 5'-H), 7.66 (d like, ³J(6'-H, 5'-H) = 7.9 Hz, 1H, 6'-H), 7.73 (d like, ³J(4'-H, 5'-H) = 7.9 Hz, 1H, 4'-H), 7.98 (s, 1H, 2'-H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 39.91 (C-1), 122.31 (C-2), 122.39 (C-1'), 127.64 (C-6'), 129.77 (C-5'), 130.67 (C-3), 131.66 (C-4'), 131.79 (C-2'), 136.66 (C-3'); MS (EI, 70 eV) m/z (%) 353 (12) [M]⁺ Δ [C₉H₇Br₃]⁺, 274 (29) [M-Br]⁺ Δ [C₉H₇Br₂]⁺, 243 (10), 193 (64) [M-2 × Br]⁺ Δ [C₉H₇Br]⁺, 115 (100) [M-3 × Br]⁺ Δ [C₉H₇]⁺, 57 (12); HRMS (EI, M⁺) calculated for [C₉H₇Br₃]⁺ 353.8049 found 353.8072.

4.2.10. (Z)-1,2-Dibromo-3-(3-methoxyphenyl)-2-propene [(Z)-1i]

According to general procedure I, (Z)-2-bromo-3-(3-methoxyphenyl)prop-2-en-1-ol [(Z)-7i] (0.73 g, 3.00 mmol), triphenylphosphine (0.87 g, 3.30 mmol) in dichloromethane (9 mL) and a solution of bromine (0.17 mL, 0.53 g, 3.30 mmol) in dichloromethane (5.5 mL) were stirred for 3 h at 0 °C. After work-up and purification, (Z)-1,2-dibromo-3-(3-methoxyphenyl)-2-propene [(Z)-1i] was obtained as a light yellow oil in 47% yield (0.15 g, 1.41 mmol, Z:E ≥ 95:5); R_f 0.35 (n-pentane); IR (ATR) ν 3000, 2956, 2935, 2832, 1596, 1575, 1485, 1454, 1421, 1320, 1260, 1208, 1039, 940, 865, 778, 688, 624, 479, 456 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 3.83 (s, 3H, 1''-H), 4.43 (s, 2H, 1-H), 6.89 (d like, ³J(4'-H, 5'-H) = 7.6 Hz, 1H, 4'-H), 7.11 (s, 1H, 3-H), 7.17 (d like, ³J(6'-H, 5'-H) = 7.6 Hz, 1H, 6'-H), 7.25 (s, 1H, 2'-H), 7.28 (t like, ³J(5'-H, 4'-H) = ³J(5'-H, 6'-H) = 7.6 Hz, 1H, 5'-H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 40.61 (C-1), 55.29 (C-1''), 114.13 (C-2'), 114.67 (C-4'), 120.91 (C-2), 121.77 (C-6'), 129.26 (C-5'), 132.09 (C-3), 135.82 (C-1'), 159.35 (C-3'); MS (EI, 70 eV) m/z (%) 305 (14) [M]⁺ Δ [C₁₀H₁₀Br₂O]⁺, 224 (36) [M-Br]⁺ Δ [C₁₀H₁₀BrO]⁺, 146 (100) [M-2 × Br]⁺ Δ [C₁₀H₁₀O]⁺, 131 (31) Δ [C₉H₇O]⁺, 103 (40) Δ [C₈H₇]⁺, 77 (14) [C₆H₅]⁺; HRMS (EI, M⁺) calculated for [C₉H₇Br₃]⁺ 305.9046 found 305.9073.

4.3. Synthesis and characterization of products [(Z)-3a-I]

4.3.1. General procedure II for the synthesis of (Z)-3a-I

A two-necked round-bottom flask was charged with a 1,2-dibromo-3-aryl-2-propene (Z)-1 (1 mmol, 1 equiv), a catechol **2** (2 mmol, 2 equiv), Cs₂CO₃ (4 mmol, 4 equiv) and DMF (10 mL) under argon. The reaction mixture was vigorously stirred for 18 h at 140 °C. After cooling to 100 °C, the reaction mixture was quenched with 2 M HCl (2.5 mL) and then allowed to cool to room temperature. The reaction mixture was diluted with H₂O (25 mL) and extracted with Et₂O (3 × 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (3 × 15 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using mixtures of n-hexane and ethyl acetate as eluents to afford the corresponding 2-benzylidene-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine (Z)-3 in pure form.

4.3.2. (Z)-2-Benzylidene-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine [(Z)-3a] [9a-d,f]

According to general procedure II, (Z)-1,2-dibromo-3-phenyl-2-propene [(Z)-1a] (276 mg, 1 mmol), catechol (**2a**) (221 mg, 2 mmol) and Cs₂CO₃ (1.31 g, 4.00 mmol) were reacted for 18 h at 140 °C in DMF. After work-up and purification by column chromatography (SiO₂, n-hexane:ethyl acetate = 49:1) (Z)-2-benzylidene-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine [(Z)-3a] was obtained as a white solid in 89% yield (199 mg, 0.89 mmol, Z:E ≥ 95:5); R_f 0.40 (n-hexane:ethyl acetate = 49:1); ¹H NMR (600 MHz, C₆D₆) δ 4.02 (s, 2H, 1-H), 5.11 (s, 1H, 3-H), 6.67–6.69 (m, 1H, 3''-H), 6.69–6.71 (m, 1H, 4''-H), 6.91–6.92 (m, 1H, 2''-H), 6.92–6.93 (m, 1H, 5''-H), 7.09 (t like, ³J(4'-H, 3'-H) = ³J(4'-H, 5'-H) = 7.4 Hz, 1H, 4'-H), 7.25 (t like, ³J(3'-H, 2'-H) = ³J(3'-H, 4'-H) = ³J(5'-H, 4'-H) = ³J(5'-H, 6'-H) = 7.4 Hz, 2H, 3'-H and 5'-H), 7.71 (d like, ³J(2'-H, 3'-H) = ³J(6'-H, 5'-H) = 7.4 Hz, 2H, 2'-H and 6'-H); ¹³C NMR (150 MHz, C₆D₆) δ 65.88 (C-1), 107.30 (C-3), 116.99 (C-2''), 117.74 (C-5''), 122.46 (C-3''), 122.86 (C-4''), 127.12 (C-4'), 128.61 (C-3' and C-5'), 129.32 (C-2' and C-6'), 134.88 (C-1'), 142.96 (C-1''), 143.80 (C-6''), 144.77 (C-2); HRMS (APCI, 5 kV, [M+H]⁺) calculated for [C₁₅H₁₃O₂]⁺ 225.0917 found 225.0916.

4.3.3. (E)-2-Benzylidene-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine [(E)-3a] [9e]

According to general procedure II, (E)-1,2-dibromo-3-phenyl-2-propene [(E)-1a] (25 mg, 90 μmol), catechol (**2a**) (20 mg, 180 μmol) and Cs₂CO₃ (117 mg, 360 μmol) were reacted for 18 h at 140 °C in DMF. After work-up and purification by preparative thin layer chromatography (SiO₂, n-hexane:ethyl acetate = 49:1) (E)-2-benzylidene-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine [(E)-3a] was obtained as a white solid in 35% yield (7 mg, 31 μmol, Z:E = 0:100); R_f 0.42 (n-hexane:ethyl acetate = 49:1); ¹H NMR (600 MHz, C₆D₆) δ 4.44 (s, 2H, 1-H), 6.42 (s, 1H, 3-H), 6.67–6.69 (m, 1H, arom. H), 6.69–6.71 (m, 1H, arom. H), 6.82–6.86 (m, 2H, arom. H), 6.90–6.94 (m, 1H, arom. H), 6.97–7.06 (m, 4H, arom. H); ¹³C NMR (150 MHz, C₆D₆) δ 59.67 (C-1), 108.54 (C-3), 115.58 (arom. C), 116.44 (arom. C), 121.28 (arom. C), 121.44 (arom. C), 125.78 (arom. C), 127.54 (arom. C), 127.98 (arom. C), 133.35 (arom. C), 142.22 (arom. C), 143.63 (arom. C), 144.91 (arom. C); HRMS (APCI, 5 kV, [M+H]⁺) calculated for [C₁₅H₁₃O₂]⁺ 225.0917 found 225.0916.

4.3.4. (Z)-2-(4-Methylbenzylidene)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine [(Z)-3b] [9a,c,d]

According to general procedure II, (Z)-1,2-dibromo-3-p-tolyl-2-propene [(Z)-1b] (290 mg, 1 mmol), catechol (**2a**) (221 mg, 2 mmol) and Cs₂CO₃ (1.31 g, 4.00 mmol) were reacted for 18 h at 140 °C in DMF. After work-up and purification by column chromatography (SiO₂, n-hexane: ethyl acetate = 49:1) (Z)-2-(4-

methylbenzylidene)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine [(Z)-3b] was obtained as a white solid in 88% yield (213 mg, 0.89 mmol, Z:E ≥ 95:5); R_f 0.42 (*n*-hexane:ethyl acetate = 49:1); ^1H NMR (600 MHz, C_6D_6) δ 2.16 (s, 3H, 1''-H), 4.05 (s, 2H, 1-H), 5.15 (s, 1H, 3-H), 6.67–6.68 (m, 1H, 3''-H), 6.68–6.69 (m, 1H, 4''-H), 6.93–6.94 (m, 1H, 2''-H), 6.94–6.95 (m, 1H, 5''-H), 7.10 (d like, $^3J(3''\text{-H}, 2''\text{-H}) = ^3J(5''\text{-H}, 6''\text{-H}) = 7.5$ Hz, 2H, 3''-H and 5''-H), 7.67 (d like, $^3J(2''\text{-H}, 3''\text{-H}) = ^3J(6''\text{-H}, 5''\text{-H}) = 7.6$ Hz, 2H, 2''-H and 6''-H); ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6) δ 20.07 (C-1''), 64.82 (C-1), 106.26 (C-3), 115.83 (C-3''), 116.62 (C-4''), 121.28 (C-2''), 121.62 (C-5''), 128.20 (C-2' and C-6'), 128.22 (C-3' and C-5'), 130.98 (C-1'), 135.57 (C-4'), 141.93 (C-2), 142.04 (C-6''), 143.68 (C-1''); MS (EI, 70 eV) m/z (%) 238 (100) $[\text{M}]^+ \triangleq [\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2]^+$, 223 (22) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+ \triangleq [\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2]^+$, 129 (98) $\triangleq [\text{C}_6\text{H}_5\text{O}]^+$, 105 (58), 91 (15), 79 (10).

4.3.5. (Z)-2-(4-Ethylbenzylidene)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine [(Z)-3c]

According to general procedure II, (Z)-1,2-dibromo-3-(4-ethylphenyl)-2-propene [(Z)-1c] (304 mg, 1 mmol), catechol (2a) (221 mg, 2 mmol) and Cs_2CO_3 (1.31 g, 4.00 mmol) were reacted for 18 h at 140 °C in DMF. After work-up and purification by column chromatography (SiO_2 , *n*-hexane:ethyl acetate = 49:1) (Z)-2-(4-ethylbenzylidene)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine [(Z)-3c] was obtained as a white solid in 77% yield (194 mg, 0.77 mmol, Z:E ≥ 95:5); mp 97–98 °C; R_f 0.46 (*n*-hexane:ethyl acetate = 49:1); IR (ATR) ν 2962, 1678, 1593, 1490, 1460, 1374, 1347, 1258, 1168, 1104, 1027, 995, 925, 853, 768, 744, 571, 528, 474 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, C_6D_6) δ 1.11 (t, $^3J(2''\text{-H}, 1''\text{-H}) = 8.0$ Hz, 3H, 2''-H), 2.48 (q, $^3J(1''\text{-H}, 2''\text{-H}) = 8.0$ Hz, 2H, 1''-H), 4.06 (s, 2H, 1-H), 5.17 (s, 1H, 3-H), 6.67–6.69 (m, 1H, 3''-H), 6.69–6.71 (m, 1H, 4''-H), 6.92–6.95 (m, 1H, 2''-H), 6.96–6.99 (m, 1H, 5''-H), 7.13 (d like, $^3J(3''\text{-H}, 2''\text{-H}) = ^3J(5''\text{-H}, 6''\text{-H}) = 8.2$ Hz, 2H, 3''-H and 5''-H), 7.70 (d like, $^3J(2''\text{-H}, 3''\text{-H}) = ^3J(6''\text{-H}, 5''\text{-H}) = 8.2$ Hz, 2H, 2''-H and 6''-H); ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6) δ 15.73 (C-2''), 28.96 (C-1''), 65.96 (C-1), 107.43 (C-3), 116.97 (C-2''), 117.77 (C-5''), 122.43 (C-3''), 122.78 (C-4''), 128.16 (C-3' and C-5'), 129.44 (C-2' and C-6'), 132.37 (C-1'), 143.22 (C-4'), 144.10 (C-6''), 143.10 (C-2), 143.08 (C-1''); MS (EI, 70 eV) m/z (%) 252 (100) $[\text{M}]^+ \triangleq [\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2]^+$, 205 (14), 151 (10), 144 (65), 129 (70) $\triangleq [\text{C}_6\text{H}_5\text{O}]^+$, 97 (37), 95 (40), 85 (51), 83 (54), 71 (78), 57 (88); HRMS (EI, M^+) calculated for $[\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2]^+$ 252.1150 found 252.1152.

4.3.6. (Z)-2-(4-isopropylbenzylidene)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine [(Z)-3d]

According to general procedure II, (Z)-1,2-dibromo-3-(4-isopropylphenyl)-2-propene [(Z)-1d] (304 mg, 1 mmol), catechol (2a) (221 mg, 2 mmol) and Cs_2CO_3 (1.31 g, 4.00 mmol) were reacted for 18 h at 140 °C in DMF. After work-up and purification by column chromatography (SiO_2 , *n*-hexane:ethyl acetate = 49:1) (Z)-2-(4-isopropylbenzylidene)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine [(Z)-1d] was obtained as a white solid in 68% yield (194 mg, 0.77 mmol, Z:E ≥ 95:5); mp 96–97 °C; R_f 0.49 (*n*-hexane:ethyl acetate = 49:1); IR (ATR) ν [cm^{-1}] 2957, 2865, 1680, 1593, 1489, 1461, 1346, 1307, 1278, 1256, 1169, 1104, 1053, 1028, 992, 925, 854, 767, 745, 574, 486, 402; ^1H NMR (600 MHz, C_6D_6) δ 1.17 (d, $^3J(1''\text{-H}, 2''\text{-H}) = ^3J(3''\text{-H}, 2''\text{-H}) = 6.9$ Hz, 6H, 1''-H and 3''-H), 2.75 (sep, $^3J(2''\text{-H}, 1''\text{-H}) = ^3J(2''\text{-H}, 3''\text{-H}) = 6.9$ Hz, 1H, 2''-H), 4.06 (s, 2H, 1-H), 5.17 (s, 1H, 3-H), 6.69–6.71 (m, 1H, 3''-H), 6.71–6.73 (m, 1H, 4''-H), 6.92–6.95 (m, 1H, 5''-H), 6.96–7.01 (m, 1H, 2''-H), 7.13 (d like, $^3J(3''\text{-H}, 2''\text{-H}) = ^3J(5''\text{-H}, 6''\text{-H}) = 8.2$ Hz, 2H, 3''-H and 5''-H), 7.70 (d like, $^3J(2''\text{-H}, 3''\text{-H}) = ^3J(6''\text{-H}, 5''\text{-H}) = 8.2$ Hz, 2H, 2''-H and 6''-H); ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6) δ 24.05 (C-1''), 34.21 (C-2''), 65.95 (C-1), 107.42 (C-3), 116.96 (C-3''), 117.99 (C-4''), 122.43 (C-2''), 122.78 (C-5''), 126.70 (C-3' and C-5'), 129.46 (C-2' and C-6'), 132.50 (C-1'), 143.09 (C-1''), 143.23 (C-2), 144.82 (C-6''), 147.72 (C-4''); MS (EI, 70 eV) m/z (%) 266 (100) $[\text{M}]^+ \triangleq [\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2]^+$, 251 (72), 223 (14), 158

(27), 143 (73), 128 (33), 115 (38), 91 (51) $\triangleq [\text{C}_7\text{H}_7]^+$; HRMS (EI, M^+) calculated for $[\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2]^+$ 266.1306, found 266.1307.

4.3.7. (Z)-2-(4-Fluorobenzylidene)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine [(Z)-3e]

According to general procedure II, (Z)-1,2-dibromo-3-(4-fluorophenyl)-2-propene [(Z)-1e] (294 mg, 1 mmol), catechol (2a) (221 mg, 2 mmol) and Cs_2CO_3 (1.31 g, 4.00 mmol) were reacted for 18 h at 140 °C in DMF. After work-up and purification by column chromatography (SiO_2 , *n*-hexane:ethyl acetate = 29:1) (Z)-2-(4-fluorobenzylidene)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine [(Z)-3e] was obtained as a pale yellow oil in 63% yield (153 mg, 0.63 mmol, Z:E ≥ 95:5); R_f 0.51 (*n*-hexane:ethyl acetate = 29:1); IR (ATR) ν 3042, 2852, 1682, 1599, 1490, 1463, 1347, 1306, 1258, 1225, 1159, 1106, 1029, 997, 928, 842, 746, 572, 524, 480, 419 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, C_6D_6) δ 4.00 (s, 2H, 1-H), 4.96 (s, 1H, 3-H), 6.68–6.69 (m, 1H, 3''-H), 6.69–6.70 (m, 1H, 4''-H), 6.86–6.90 (ovl, m, 1H, 5''-H), 6.86–6.90 (ovl, m, 2H, 3''-H and 5''-H), 6.92–6.93 (m, 1H, 2''-H), 7.45–7.49 (m, 2H, 2''-H and 6''-H); ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6) δ 65.79 (C-1), 106.05 (C-3), 115.44 (d, $^2J(4'\text{-F}, \text{C}-3') = ^2J(4'\text{-F}, \text{C}-5') = 21.2$ Hz, C-3' and C-5'), 116.92 (C-5''), 117.79 (C-2''), 122.50 (C-3''), 122.97 (C-4''), 130.89 (d, $^3J(4'\text{-F}, \text{C}-2') = ^3J(4'\text{-F}, \text{C}-6') = 7.8$ Hz, C-2' and C-6'), 130.95 (C-1'), 142.84 (C-6''), 143.40 (d, $^6J(4'\text{-F}, \text{C}-2) = 2.0$ Hz, C-2), 144.73 (C-1''), 162.00 (d, $^1J(4'\text{-F}, \text{C}-4') = 246.5$ Hz, C-4'); MS (EI, 70 eV) m/z (%) 242 (100) $[\text{M}]^+ \triangleq [\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{F}]^+$, 134 (68), 121 (10); HRMS (EI, M^+) calculated for $[\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{F}]^+$ 242.0738 found 242.0725.

4.3.8. (Z)-2-(4-Chlorobenzylidene)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine [(Z)-3f] [9c,d]

According to general procedure II, (Z)-1,2-dibromo-3-(4-chlorophenyl)-2-propene [(Z)-1f] (310 mg, 1 mmol), catechol (2a) (221 mg, 2 mmol) and Cs_2CO_3 (1.31 g, 4.00 mmol) were reacted for 18 h at 140 °C in DMF. After work-up and purification by column chromatography (SiO_2 , *n*-hexane:ethyl acetate = 29:1) (Z)-2-(4-chlorobenzylidene)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine [(Z)-3f] was obtained as a white solid in 54% yield (141 mg, 0.54 mmol, Z:E ≥ 95:5); R_f 0.53 (*n*-hexane:ethyl acetate = 19:1); IR (ATR) ν (600 MHz, C_6D_6) δ 3.96 (s, 2H, 1-H), 4.90 (s, 1H, 3-H), 6.67–6.79 (m, 1H, 3''-H), 6.69–6.71 (m, 1H, 4''-H), 6.86–6.88 (m, 1H, 2''-H), 6.91–6.93 (m, 1H, 5''-H), 7.20 (d like, $^3J(3''\text{-H}, 2''\text{-H}) = ^3J(5''\text{-H}, 6''\text{-H}) = 8.2$ Hz, 2H, 3''-H and 5''-H), 7.41 (d like, $^3J(2''\text{-H}, 3''\text{-H}) = ^3J(6''\text{-H}, 5''\text{-H}) = 8.2$ Hz, 2H, 2''-H and 6''-H); ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6) δ 65.72 (C-1), 105.90 (C-3), 116.92 (C-2''), 117.77 (C-5''), 122.55 (C-4''), 123.07 (C-3''), 128.76 (C-3' and C-5'), 130.47 (C-2' and C-6'), 132.68 (C-4'), 133.27 (C-1'), 142.74 (C-6''), 144.23 (C-2), 144.68 (C-1''); MS (EI, 70 eV) m/z (%) 258 (100) $[\text{M}]^+ \triangleq [\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Cl}]^+$, 223 $[\text{M}-\text{Cl}]^+ \triangleq [\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Cl}]^+$ (14), 150 (60), 129 (15), 115 (89), 97 (11), 63 (10).

4.3.9. (Z)-2-(4-Bromobenzylidene)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine [(Z)-3g]

According to general procedure II, (Z)-1,2-dibromo-3-(4-bromophenyl)-2-propene [(Z)-1g] (355 mg, 1 mmol), catechol (2a) (221 mg, 2 mmol) and Cs_2CO_3 (1.31 g, 4.00 mmol) were reacted for 18 h at 140 °C in DMF. After work-up and purification by column chromatography (SiO_2 , *n*-hexane:ethyl acetate = 29:1) (Z)-2-(4-bromobenzylidene)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine [(Z)-3g] was obtained as a white solid in 53% yield (161 mg, 0.53 mmol, Z:E ≥ 95:5); mp 90–91 °C; R_f 0.56 (*n*-hexane:ethyl acetate = 29:1); IR (ATR) ν 3056, 2839, 1672, 1594, 1482, 1401, 1343, 1304, 1279, 1262, 1189, 1106, 1068, 995, 867, 853, 824, 766, 741, 657, 568, 509, 469 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, pyridine- d_5) δ 4.64 (s, 2H, 1-H), 5.65 (s, 1H, 3-H), 6.97–6.99 (m, 1H, 3''-H), 6.99–7.02 (m, 1H, 4''-H), 7.08–7.11 (m, 1H, 2''-H), 7.21–7.23 (m, 1H, 5''-H), 7.59 (d like, $^3J(3''\text{-H}, 2''\text{-H}) = ^3J(5''\text{-H}, 6''\text{-H}) = 8.2$ Hz, 2H, 3''-H and 5''-H), 7.70 (d like, $^3J(2''\text{-H}, 3''\text{-H}) = ^3J(6''\text{-H}, 5''\text{-H}) = 8.2$ Hz, 2H, 2''-H and 6''-H); ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6) δ 24.05 (C-1''), 34.21 (C-2''), 65.95 (C-1), 107.42 (C-3), 116.96 (C-3''), 117.99 (C-4''), 122.43 (C-2''), 122.78 (C-5''), 126.70 (C-3' and C-5'), 129.46 (C-2' and C-6'), 132.50 (C-1'), 143.09 (C-1''), 143.23 (C-2), 144.82 (C-6''), 147.72 (C-4''); MS (EI, 70 eV) m/z (%) 266 (100) $[\text{M}]^+ \triangleq [\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2]^+$, 251 (72), 223 (14), 158

H, 2'-H) = $^3J(5'-H, 6'-H)$ = 8.5 Hz, 2H, 3'-H and 5'-H), 7.71 (d like, $^3J(2'-H, 3'-H)$ = $^3J(6'-H, 5'-H)$ = 8.5 Hz, 2H, 2'-H and 6'-H); ^{13}C NMR (150 MHz, pyridine- d_5) δ 65.99 (C-1), 106.00 (C-3), 117.18 (C-2''), 117.92 (C-6''), 120.78 (C-1'), 122.82 (C-3''), 123.82 (C-4''), 131.09 (C-3' and C-5'), 131.89 (C-2' and C-6'), 134.10 (C-4'), 142.78 (C-6''), 142.89 (C-2), 144.89 (C-1''); MS (EI, 70 eV) m/z (%) 301 (100) [M] $^+$ Δ [$C_{15}H_{11}O_2Br$] $^+$, 223 [$M-Br$] $^+$ Δ [$C_{15}H_{11}O_2Br$] $^+$ (19), 193 (34), 115 (66); HRMS (EI, M^+) calculated for [$C_{15}H_{11}O_2Br$] $^+$ 301.9937 found 301.9924.

4.3.10. (Z)-2-(3-Bromobenzylidene)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine [(Z)-3h]

According to general procedure II, (Z)-1,2-dibromo-3-(3-bromophenyl)-2-propene [(Z)-1h] (355 mg, 1 mmol), catechol (**2a**) (221 mg, 2 mmol) and CS_2CO_3 (1.31 g, 4.00 mmol) were reacted for 18 h at 140 °C in DMF. After work-up and purification by column chromatography (SiO₂, *n*-hexane:ethyl acetate = 29:1) (Z)-2-(3-bromobenzylidene)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine [(Z)-3h] was obtained as a white solid in 55% yield (168 mg, 0.55 mmol, Z:E \geq 95:5); mp 90–91 °C; R_f 0.56 (*n*-hexane:ethyl acetate = 29:1); IR (ATR) ν 3001, 2857, 1673, 1585, 1492, 1461, 1417, 1353, 1269, 1171, 1105, 1073, 1029, 994, 937, 878, 839, 824, 779, 748, 717, 675, 581, 500, 451, 435, 411 cm^{-1} ; 1H NMR (600 MHz, C₆D₆) δ 3.93 (s, 2H, 1-H), 4.83 (s, 1H, 3-H), 6.64–6.67 (m, 1H, 3''-H), 6.67–6.69 (m, 1H, 4''-H), 6.84 (t like, $^3J(5'-H, 4'-H)$ = $^3J(5'-H, 6'-H)$ = 7.8 Hz, 1H, 5'-H), 6.85–6.87 (m, 1H, 2''-H), 6.89–6.91 (m, 1H, 5'-H), 7.19 (d like, $^3J(4'-H, 5'-H)$ = 7.8 Hz, 1H, 4'-H), 7.44 (d like, $^3J(2'-H, 3'-H)$ = 7.8 Hz, 1H, 6'-H), 7.87 (s, 1H, 2'-H); ^{13}C NMR (150 MHz, C₆D₆) δ 65.32 (C-1), 105.24 (C-3), 116.69 (C-2''), 117.38 (C-5''), 122.31 (C-3''), 122.54 (C-1'), 122.78 (C-4''), 127.25 (C-6'), 129.61 (C-5'), 129.70 (C-4'), 131.78 (C-2'), 136.65 (C-3'), 142.33 (C-6''), 144.30 (C-1''), 144.57 (C-2); MS (EI, 70 eV) m/z (%) 301 (100) [M] $^+$ Δ [$C_{15}H_{11}O_2Br$] $^+$, 223 [$M-Br$] $^+$ Δ [$C_{15}H_{11}O_2$] $^+$ (14), 194 (34), 147 (10), 115 (68); HRMS (EI, M^+) calculated for [$C_{15}H_{11}O_2Br$] $^+$ 301.9937 found 301.9913.

4.3.11. (Z)-2-(3-Methoxybenzylidene)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine [(Z)-3i]

According to general procedure 4, (Z)-1,2-dibromo-3-(3-methoxyphenyl)-2-propene [(Z)-1i] (355 mg, 1 mmol), catechol (**2a**) (221 mg, 2 mmol) and CS_2CO_3 (1.31 g, 4.00 mmol) were reacted for 18 h at 140 °C in DMF. After work-up and purification by column chromatography (SiO₂, *n*-hexane:ethyl acetate = 49:1) (Z)-2-(3-methoxybenzylidene)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine [(Z)-3i] was obtained as a white solid in 65% yield (147 mg, 0.55 mmol, Z:E \geq 95:5); mp 85–86 °C; R_f 0.54 (*n*-hexane:ethyl acetate = 49:1); IR (ATR) ν 2997, 2910, 1674, 1594, 1488, 1459, 1349, 1300, 1254, 1206, 1170, 1103, 1037, 998, 949, 906, 863, 784, 772, 746, 688, 627, 507, 456, 410 cm^{-1} ; 1H NMR (600 MHz, C₆D₆) δ 3.41 (s, 3H, 1'''-H), 4.02 (s, 2H, 1-H), 5.11 (s, 1H, 3-H), 6.66–6.69 (m, 1H, 3''-H), 6.69–6.71 (m, 1H, 4''-H), 6.75 (d like, $^3J(4'-H, 5'-H)$ = 7.6 Hz, 1H, 4'-H), 6.90–6.92 (m, 1H, 2''-H), 6.92–6.94 (m, 1H, 5''-H), 7.19 (t like, $^3J(5'-H, 4'-H)$ = $^3J(5'-H, 6'-H)$ = 7.6 Hz, 1H, 5'-H), 7.31 (d like, $^3J(2'-H, 3'-H)$ = 7.6 Hz, 1H, 6'-H), 7.49 (s, 1H, 2'-H); ^{13}C NMR (150 MHz, C₆D₆) δ 54.66 (C-1'''), 65.88 (C-1), 107.33 (C-3), 112.91 (C-4'), 114.98 (C-2'), 116.96 (C-3''), 117.73 (C-4''), 121.97 (C-6'), 122.47 (C-2''), 122.88 (C-5''), 129.51 (C-5'), 136.14 (C-1'), 142.92 (C-6''), 143.93 (C-2), 144.74 (C-1''), 160.19 (C-3'); HRMS (APCI, 5 kV, [$M+H$] $^+$) calculated for [$C_{16}H_{15}O_3$] $^+$ 255.1016 found 255.1013.

4.3.12. (Z)-2-Benzylidene-6,7-dichloro-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine [(Z)-3j]

According to general procedure II, (Z)-1,2-dibromo-3-phenyl-2-propene [(Z)-1a] (276 mg, 1 mmol), 4,5-dichlorocatechol (**2b**) (358 mg, 2 mmol) and CS_2CO_3 (1.31 g, 4.00 mmol) were reacted for 18 h at 140 °C in DMF. After work-up and purification by column

chromatography (SiO₂, *n*-hexane:ethyl acetate = 29:1) (Z)-2-benzylidene-6,7-dichloro-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine [(Z)-3j] was obtained as a white solid in 51% yield (148 mg, 0.55 mmol, Z:E \geq 95:5); mp 99–100 °C; R_f 0.51 (*n*-hexane:ethyl acetate = 29:1); IR (ATR) ν 2997, 2920, 1681, 1579, 1486, 1470, 1389, 1369, 1351, 1315, 1281, 1180, 1165, 1110, 1018, 999, 957, 902, 871, 853, 809, 744, 685, 670, 634, 598, 547, 517, 462, 444, 385 cm^{-1} ; 1H NMR (600 MHz, C₆D₆) δ 3.80 (s, 2H, 1-H), 5.06 (s, 1H, 3-H), 6.82 (s, 1H, 2''-H), 6.83 (s, 1H, 5''-H), 7.11 (t like, $^3J(4'-H, 3'-H)$ = $^3J(4'-H, 5'-H)$ = 7.4 Hz, 1H, 4'-H), 7.26 (t like, $^3J(3'-H, 2'-H)$ = $^3J(3'-H, 4'-H)$ = $^3J(5'-H, 4'-H)$ = $^3J(5'-H, 6'-H)$ = 7.4 Hz, 2H, 3'-H and 5'-H), 7.58 (d like, $^3J(2'-H, 3'-H)$ = $^3J(6'-H, 5'-H)$ = 7.4 Hz, 2H, 2'-H and 6'-H); ^{13}C NMR (150 MHz, C₆D₆) δ 65.64 (C-1), 108.50 (C-3), 118.24 (C-2''), 118.95 (C-5''), 125.32 (C-3''), 125.73 (C-4''), 127.62 (C-4'), 128.69 (C-3' and C-5'), 129.39 (C-2' and C-6'), 134.15 (C-1'), 142.61 (C-6''), 143.63 (C-2), 144.44 (C-1''); MS (EI, 70 eV) m/z (%) 292 (50) [M] $^+$ Δ [$C_{15}H_{10}Cl_2O_2$] $^+$, 272 (10), 193 (11), 178 (20), 116 (100), 57 (11); HRMS (EI, M^+) calculated for [$C_{15}H_{10}Cl_2O_2$] $^+$ 292.0052 found 292.0049.

4.3.13. (Z)-2-Benzylidene-6,7-dibromo-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine [(Z)-3k]

According to general procedure II, (Z)-1,2-dibromo-3-phenyl-2-propene [(Z)-1a] (276 mg, 1 mmol), 4,5-dibromocatechol (**2c**) (536 mg, 2 mmol) and CS_2CO_3 (1.31 g, 4.00 mmol) were reacted for 18 h at 140 °C in DMF. After work-up and purification by column chromatography (SiO₂, *n*-hexane:ethyl acetate = 29:1) (Z)-2-benzylidene-6,7-dibromo-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine [(Z)-3k] was obtained as a white solid in 49% yield (185 mg, 0.55 mmol, Z:E \geq 95:5); mp 100–101 °C; R_f 0.55 (*n*-hexane:ethyl acetate = 29:1); IR (ATR) ν 3025, 2914, 1678, 1574, 1474, 1349, 1314, 1276, 1178, 1162, 1097, 1015, 995, 943, 908, 872, 851, 803, 747, 686, 630, 590, 541, 483, 461, 441 cm^{-1} ; 1H NMR (600 MHz, C₆D₆) δ 3.78 (s, 2H, 1-H), 5.05 (s, 1H, 3-H), 7.03 (s, 1H, 2''-H), 7.04 (s, 1H, 5''-H), 7.10 (t like, $^3J(4'-H, 3'-H)$ = $^3J(4'-H, 5'-H)$ = 7.4 Hz, 1H, 4'-H), 7.25 (t like, $^3J(3'-H, 2'-H)$ = $^3J(3'-H, 4'-H)$ = $^3J(5'-H, 4'-H)$ = $^3J(5'-H, 6'-H)$ = 7.4 Hz, 2H, 3'-H and 5'-H), 7.56 (d like, $^3J(2'-H, 3'-H)$ = $^3J(6'-H, 5'-H)$ = 7.4 Hz, 2H, 2'-H and 6'-H); ^{13}C NMR (150 MHz, C₆D₆) δ 65.29 (C-1), 108.24 (C-3), 116.19 (C-3''), 116.69 (C-4''), 120.99 (C-2''), 121.77 (C-5''), 127.30 (C-4'), 128.39 (C-3' and C-5'), 129.08 (C-2' and C-6'), 133.82 (C-1'), 141.88 (C-1''), 141.97 (C-2), 143.92 (C-6''); MS (EI, 70 eV) m/z = 381 (63) [M] $^+$ Δ [$C_{15}H_{10}Br_2O_2$] $^+$, 303 (12), 116 (100); HRMS (EI, M^+) calculated for [$C_{15}H_{10}Br_2O_2$] $^+$ 381.9022 found 381.0009.

4.3.14. (Z)-2-Benzylidene-2,3-dihydronaphtho[2,3-b][1,4]dioxine [(Z)-3l] [9a]

According to general procedure II, (Z)-1,2-dibromo-3-phenyl-2-propene [(Z)-1a] (276 mg, 1 mmol), 2,3-dihydroxynaphthalene (**2d**) (321 mg, 2 mmol) and CS_2CO_3 (1.31 g, 4.00 mmol) were reacted for 18 h at 140 °C in DMF. After work-up and purification by column chromatography (SiO₂, *n*-hexane:ethyl acetate = 49:1) (Z)-2-benzylidene-2,3-dihydronaphtho[2,3-b][1,4]dioxine [(Z)-3l] was obtained as a white solid in 61% yield (181 mg, 0.66 mmol, Z:E \geq 95:5); R_f 0.51 (*n*-hexane:ethyl acetate = 49:1); 1H NMR (600 MHz, pyridine- d_5) δ 4.72 (s, 2H, 1-H), 5.77 (s, 1H, 3-H), 7.29 (t like, $^3J(4'-H, 3'-H)$ = $^3J(4'-H, 5'-H)$ = 7.4 Hz, 1H, 4'-H), 7.36–7.39 (m, 1H, 2''-H), 7.39–7.42 (m, 1H, 3''-H), 7.45 (t like, $^3J(3'-H, 2'-H)$ = $^3J(3'-H, 4'-H)$ = $^3J(5'-H, 4'-H)$ = $^3J(5'-H, 6'-H)$ = 7.4 Hz, 2H, 3'-H and 5'-H), 7.51 (s, 1H, 2''-H), 7.65 (s, 1H, 5''-H), 7.77 (d like, $^3J(2''-H, 3''-H)$ = 8.0 Hz, 1H, 2''-H), 7.84 (d like, $^3J(5''-H, 4''-H)$ = 8.0 Hz, 1H, 5''-H), 7.90 (d like, $^3J(2'-H, 3'-H)$ = $^3J(6'-H, 5'-H)$ = 7.4 Hz, 2H, 2'-H and 6'-H); ^{13}C NMR (150 MHz, pyridine- d_5) δ 66.08 (C-1), 107.15 (C-3), 112.75 (C-5''), 113.27 (C-2''), 125.01 (C-4''), 125.19 (C-3''), 126.92 (C-2''), 127.02 (C-5''), 127.19 (C-4'), 128.69 (C-3' and C-5'), 129.27

(C-2' and C-6'), 130.14 (C-6''), 130.30 (C-1'''), 134.71 (C-1'), 142.68 (C-6''), 144.05 (C-2), 144.67 (C-1''); MS (EI, 70 eV) m/z (%) 274 (100) $[M]^+$, 115 (53).

4.4. Synthesis of (*E*)-1,2-dibromo-3-phenyl-2-propene [(*E*)-**1a**] [20,21]

Iodine (25 mg, 100 μ mol) was added to a solution of (*Z*)-1,2-dibromo-3-phenyl-2-propene [(*Z*)-**1a**] (276 mg, 1 mmol) in 3 mL CHCl_3 . The mixture obtained was stirred until a light pink homogeneous solution was formed and then exposed to a daylight lamp. The isomerization was monitored by TLC (SiO_2 , *n*-pentane). After 24 h, a 2:1 mixture of [(*Z*)-**1a**] and [(*E*)-**1a**] had been formed (NMR). The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by preparative thin layer chromatography (SiO_2 , *n*-pentane) to afford (*E*)-1,2-dibromo-3-phenyl-2-propene [(*E*)-**1a**] as a colorless oil in 27% yield (75 mg, 270 μ mol, *Z*:*E* = 1:99). R_f 0.45 (*n*-pentane); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 4.40 (s, 2H, 1-H), 7.12 (s, 1H, 3-H), 7.33–7.36 (m, 3H, arom. H), 7.39–7.43 (m, 2H, arom. H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 35.20 (C-1), 122.63 (C-3), 127.99 (arom. C), 128.37 (arom. C), 128.92 (arom. C), 135.28 (arom. C), 136.78 (arom. C); MS (EI, 70 eV) m/z (%) 275 (9) $[M]^+ \triangleq [\text{C}_9\text{H}_8\text{Br}_2]^+$, 195 (30) $[M-\text{Br}]^+ \triangleq [\text{C}_9\text{H}_8\text{Br}]^+$, 115 (100) $[M-2 \times \text{Br}]^+ \triangleq [\text{C}_9\text{H}_8]^+$.

4.5. Synthesis of (3-bromoprop-1-yn-1-yl) benzene (**9a**) [22]

A stirred solution of triphenylphosphine (2.89 g, 10.00 mmol) in dichloromethane (34 mL) was cooled to 0 °C. Bromine (0.56 mL, 1.74 g, 10.90 mmol) was added dropwise at 0 °C until a yellow suspension was formed. A solution of 3-phenylprop-2-yn-1-ol in dichloromethane (17 mL) was added slowly to the suspension. The resulting yellow solution was stirred for 1 h at 0 °C. The solution was allowed to warm to room temperature and *n*-hexane (68 mL) was added. A white precipitate was formed and the reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature. The white solid was filtered over silica and the filter cake was washed with *n*-hexane (3 \times 100 mL). The organic phases were collected and the volatiles were removed under reduced pressure. The crude product was subjected to column chromatography (SiO_2 , *n*-hexane/ethyl acetate = 29:1) to afford (3-bromoprop-1-yn-1-yl)benzene (**9a**) as a colorless oil in 70% yield (1.37 g, 7.00 mmol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.16 (s, 2H, 1-H), 7.28–7.35 (m, 3H, arom. H), 7.42–7.48 (m, 2H, arom. H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 15.27 (C-1), 84.19 (acetylenic C), 86.71 (acetylenic C), 122.12 (arom. C), 128.31 (arom. C), 128.85 (arom. C), 131.86 (arom. C); HRMS (APCI, 5 kV, $[M+H]^+$) calculated for $[\text{C}_9\text{H}_8\text{Br}]^+$ 194.9803 found 194.9805.

4.6. Synthesis of (*Z*)-2-benzylidene-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxine [(*Z*)-**3a**] [9a-d,f] starting from (3-bromoprop-1-yn-1-yl) benzene (**9a**) [22]

According to general procedure II, (3-bromoprop-1-yn-1-yl) benzene (**9a**) (195 mg, 1 mmol), catechol (**2a**) (221 mg, 2 mmol) and Cs_2CO_3 (1.31 g, 4.00 mmol) were reacted for 18 h at 140 °C in DMF. After work-up and purification by column chromatography (SiO_2 , *n*-hexane:ethyl acetate = 49:1) (*Z*)-2-benzylidene-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxine [(*Z*)-**3a**] was obtained as a white solid in 89% yield (197 mg, 0.88 mmol, *Z*:*E* \geq 95:5).

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgements

Financial support from the DAAD-DST-PPP (project 57318111) is gratefully acknowledged. We thank Mr. Mario Wolf (Institut für Chemie, Universität Hohenheim) and Ms. Lydia Foitzik (Core Facility Hohenheim, Universität Hohenheim) for recording NMR spectra, Dr. Christina Braunberger (Institut für Chemie, Universität Hohenheim) for recording EI MS spectra, Dr. Jens Pfannstiel and Ms. Iris Klaiber (Core Facility, Universität Hohenheim) for recording APCI MS spectra. Special thanks are going to Mehran Khoshbakhsh Foumani, M.Sc., for his persistent support during this project.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.tet.2020.131482>.

References

- [1] (a) For a review on benzodioxines, see: B. Achari, S.B. Mandal, P.K. Dutta, C. Chowdhury Synlett (14) (2004) 2449–2467; (b) G. Guillaumet, 1,4-Dioxins, Oxathiins, Dithiins and their benzo derivatives, in: A.R. Katritzky, C.W. Rees, E.F.V. Scriven (Eds.), Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Pergamon, Oxford, 1996, pp. 447–481.
- [2] (a) Q.K. Fang, P. Grover, Z. Han, F.X. McConville, R.F. Rossi, D.J. Olsson, D.W. Kessler, S.A. Wald, C.H. Senanayake, Tetrahedron Asymmetry 12 (15) (2001) 2169–2174; (b) R.M. Guthrie, R.L. Siegal, Clin. Therapeut. 21 (10) (1999) 1732–1748; (c) S.F. Campbell, M.J. Davey, J.D. Hardstone, B.N. Lewis, M. Palmer, J. Med. Chem. 30 (1) (1987) 49–57; (d) H.L. Elliot, P.A. Meredith, J.L. Reid, Am. J. Cardiol. 59 (14) (1987) 78G–81G.
- [3] (a) R. Zhou, G. Luo, A.G. Ewing, J. Neurosci. 14 (4) (1991) 2402–2407; (b) W.L. Nelson, M.L. Powell, J. Med. Chem. 22 (1979) 1125.
- [4] R.M. Pinder, J.H. Wieringa, Med. Res. Rev. 13 (3) (1993) 259–325.
- [5] A. Arnoldi, A. Bassoli, L. Merlini, E. Ragg, J. Chem. Soc. Perkin Trans. II (9) (1991) 1399–1406.
- [6] (a) L.I. Pilkington, D. Barker, J. Org. Chem. 77 (18) (2012) 8156–8166; (b) X. She, X. Jing, X. Pan, A.S.C. Chan, T.-K. Yang, Tetrahedron Lett. 40 (24) (1999) 4567–4570; (c) F. Ishibashi, E. Taniguchi, Phytochemistry 49 (2) (1998) 613–622; (d) M.S.A. Afifi, M.M. Ahmed, J.M. Pezzuto, A.D. Kinghorn, Phytochemistry 34 (3) (1993) 839–841; (e) S.L. Debenedetti, E.L. Nadinic, J.D. Coussio, N. De Kimpe, J.F. Dupont, J.P. Declercq, Phytochemistry 30 (8) (1991) 2757–2758; (f) A. Arnoldi, L. Merlini, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I (1985) 2555–2557; (g) E. Taniguchi, Y. Oshima, Agric. Biol. Chem. 36 (6) (1972) 1013–1025.
- [7] A. Rouf, P. Gupta, M.A. Aga, B. Kumar, A. Chaubey, R. Parshad, et al., Tetrahedron: Asymmetry 23 (22–23) (2012) 1615–1623.
- [8] (a) M. Massacret, P. Lhoste, R. Lakhmiri, T. Parella, D. Sinou, Eur. J. Org. Chem. 10 (1999) 2665–2673; (b) M. Massacret, C. Goux, P. Lhoste, D. Sinou, Tetrahedron Lett. 35 (33) (1994) 6093–6096; (c) N. Ruiz, M.D. Pujol, G. Guillaumet, G. Coudert, Tetrahedron Lett. 33 (21) (1992) 2965–8; (d) H.H. Lee, W.A. Denny, J. Chem Soc Perkin Trans 1 (4) (1990) 1071–1074; (e) T.V. Lee, A.J. Leigh, C.B. Chapleo, Synthesis 1989 (3) (1989) 208–209; (f) W. Adam, E. Schmidt, K. Takayama, Synthesis 1982 (4) (1982) 322–324; (g) G. Guillaumet, G. Coudert, B. Loubinoux, Tetrahedron Lett. 20 (45) (1979) 4379–4382; (h) G. Farina, G. Zecchi, Synthesis 1977 (11) (1977) 755; (i) A.R. Katritzky, M.J. Sewell, R.D. Topsom, Tetrahedron 22 (3) (1966) 931–939.
- [9] (a) C. Chowdhury, G. Chaudhuri, S. Guha, A. Mukherjee, N.G. Kundu, J. Org. Chem. 63 (6) (1998) 1863–1871; (b) G. Hamasaka, Y. Uozumi, Chem. Commun. 50 (93) (2014) 14516–14518; (c) L. Liang, Q. Fang, X. Xu, Y. Li, Chin. J. Org. Chem. 32 (2) (2012) 409–412; (d) A. Singh, G. Ramanathan, Asian J. Org. Chem. 5 (7) (2016) 865–869; (e) M. Yamamoto, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I (1979) 3161–3165; (f) J.R. Labrosse, P. Lhoste, D. Sinou, J. Org. Chem. 66 (20) (2001) 6634–6642.
- [10] For reviews on Cu(I)-catalyzed reactions for the synthesis of cyclic compounds, see: (a) X.-F. Wu, M. Beller, Heterocycles from Double-Functionalized Arenes: Transition Metal Catalyzed Coupling Reactions, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2015; (b) Q. Liao, X. Yang, C. Xi, J. Org. Chem. 79 (18) (2014) 8507–8515; (c) A.V. Gulevich, A.S. Dudnik, N. Chernyak, V. Gevorgyan, Chem. Rev. 113 (5) (2013) 3084–3213; (d) H. Lin, D. Sun, Org. Prep. Proced. Int. 45 (5) (2013) 341–394; (e) C.J. Ball, M.C. Willis, Eur. J. Org. Chem. 2013 (3) (2012) 425–441; (f) H. Fu, T. Liu, Synthesis 44 (18) (2012) 2805–2824;

- (g) Y. Liu, J.P. Wan, *Chem. Asian J.* 7 (7) (2012) 1488–1501;
(h) Y. Liu, J.-P. Wan, *Org. Biomol. Chem.* 9 (20) (2011) 6873–6894;
(i) G. Evano, N. Blanchard, M. Toumi, *Chem. Rev.* 108 (8) (2008) 3054–3131.
- [11] (a) H. Weischedel, K. Sudheendran, A. Mikhael, J. Conrad, W. Frey, U. Beifuss, *Tetrahedron* 72 (24) (2016) 3454–3467;
(b) M.A. Omar, J. Conrad, U. Beifuss, *Tetrahedron* 70 (35) (2014) 5682–5695;
(c) K. Sudheendran, C.C. Malakar, J. Conrad, U. Beifuss, *Adv. Synth. Catal.* 355 (11–12) (2013) 2400–2416;
(d) N. Aljaar, C.C. Malakar, J. Conrad, S. Strobel, T. Schleid, U. Beifuss, *J. Org. Chem.* 77 (18) (2012) 7793–7803;
(e) C.C. Malakar, K. Sudheendran, H.-G. Imrich, S. Mika, U. Beifuss, *Org. Biomol. Chem.* 10 (19) (2012) 3899–3905;
(f) C.C. Malakar, A. Baskakova, J. Conrad, U. Beifuss, *Chem. Eur J.* 18 (29) (2012) 8882–8885;
(g) C.C. Malakar, D. Schmidt, J. Conrad, U. Beifuss, *Org. Lett.* 13 (8) (2011), 1972–5.
- [12] For reviews of Cu(I)-catalyzed cross-couplings with vinyl halides, see: (a) C. Theunissen, P. Thilmany, M. Lahboubi, N. Blanchard, G. Evano, *Org. Synth.* 96 (2019) 195–213;
(b) X.-F. Wu, M. Beller, Five-membered heterocycle synthesis, in: X.-F. Wu, M. Beller (Eds.), *Heterocycles from Double-Functionalized Arenes: Transition Metal Catalyzed Coupling Reactions*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2015, pp. 138–140 and 143–145;
(c) T. Kuranaga, Y. Sesoko, M. Inoue, *Nat. Prod. Rep.* 31 (4) (2014) 514–532. For some recent examples of Cu-catalyzed cross-couplings of vinyl halides, see:
(d) A. Nitelet, D. Thevenet, B. Schiavi, C. Hardouin, J. Fournier, R. Tamion, et al., *Chem. Eur J.* 25 (13) (2019) 3262–3266;
(e) H. Weischedel, D. Schmidt, J. Conrad, U. Beifuss, *Tetrahedron* 74 (44) (2018) 6426–6441;
(f) H.K. Lee, H.-S. Sohn, C.S. Cho, *Synth. Commun.* 47 (11) (2017) 1046–1051;
(g) A. Nitelet, J. Wouters, D.F. Dewez, G. Evano, *Org. Lett.* 19 (23) (2017) 6276–6279;
(h) K. Yamaguchi, S.-I. Kawaguchi, M. Sonoda, S. Tanimori, A. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* 58 (43) (2017) 4043–4047;
(i) X. Zhao, J. Zhang, Z. Zheng, R. Xu, *Molecules* 22 (1) (2017) 53–65;
(j) E. Anselmi, T.N. Le, S. Bouvet, P. Diter, B. Pégot, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* 2016 (25) (2016) 4423–4428;
(k) A. Nitelet, G. Evano, *Org. Lett.* 18 (8) (2016) 1904–1907;
(l) B. Shrestha, S. Thapa, S.K. Gurung, R.A.S. Pike, R. Giri, *J. Org. Chem.* 81 (3) (2016) 787–802.
- [13] D. Schmidt, C.C. Malakar, U. Beifuss, *Org. Lett.* 16 (18) (2014) 4862–4865.
- [14] J.P. Schaefer, J.G. Higgins, P.K. Shenoy, *Org. Synth.* 48 (1968) 51.
- [15] (a) S. Xu, C. Li, X. Jia, J. Li, *J. Org. Chem.* 79 (22) (2014) 11161–11169;
(b) X. Gong, H. Yang, H. Liu, Y. Jia, Y. Zhao, H. Fu, *Org. Lett.* 12 (14) (2010) 3128–3131;
(c) T. Thiemann, Y. Tanaka, K. Ideta, S. Mataka, *Cent. Eur. J. Chem.* 4 (3) (2006) 403–427;
(d) B.M. Trost, E.J. Donckele, D.A. Thaisrivongs, M. Osipov, J.T. Masters, *J. Am. Chem. Soc.* 137 (7) (2015) 2776–2784.
- [16] (a) M. Hoffmann, S. Miasiewicz, J.-M. Weibel, P. Pale, A. Blanc, *RSC Adv.* 5 (47) (2015) 37138–37148;
(b) T. Olpp, R. Brückner, *Synthesis* 2004 (13) (2004) 2135–2152.
- [17] (a) P. Moreau, M. Al Neirabeyeh, G. Guillaumet, G. Coudert, *Tetrahedron Lett.* 32 (40) (1991) 5525–5528;
(b) S. Cabbiddu, C. Floris, S. Melis, F. Sotigu, G. Cerioni, *J. Heterocycl. Chem.* 23 (6) (1986) 1815–1820.
- [18] K. Gilmore, I.V. Alabugin, *Chem. Rev.* 111 (11) (2011) 6513–6556.
- [19] The 9:1 mixture of (Z)- and (E)- 1,2-dibromo-3-phenyl-2-propene [(Z)- and (E)-**1a**] was obtained by heating pure (Z)-1,2-dibromo-3-phenyl-2-propene [(Z)-**1a**] for 2h at 40 °C under reduced pressure.
- [20] M. Gatti, E. Drinkel, L. Wu, I. Pusterla, F. Gaggia, R. Dorta, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (43) (2010) 15179–15181.
- [21] K. Laali, G.C. Nandi, S.D. Bunge, *Tetrahedron Lett.* 55 (15) (2014) 2401–2405.
- [22] C. Ritter, N. Nett, C.G. Acevedo-Rocha, R. Lonsdale, K. Kråling, F. Dempwolff, et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 54 (45) (2015) 13440–13443.
- [23] Crystallographic data (excluding structure factors) for the structures in this paper have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary publication nos. CCDC 1972851. Copies of the data can be obtained, free of charge, on application to CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK, (fax: +44-(0)1223-336033 or e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

SUPPLEMENTARY DATA

Transition metal-free diastereospecific synthesis of (Z)-2-arylidene-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxines by reaction of (Z)-1,2-dibromo-3-aryl-2-propenes with catechols

Szymon P. Rekowski ^a, Aabid A. Wani ^b, Jürgen Conrad ^a, Prasad V. Bharatam ^b, Wolfgang Frey ^c, Uwe Beifuss ^{a,*}

^a *Bioorganische Chemie, Institut für Chemie, Universität Hohenheim, Garbenstraße 30, D-70599 Stuttgart, Germany*

^b *Department of Medicinal Chemistry, National Institute of Pharmaceutical Education and Research (NIPER), Sector 67, S.A.S. Nagar, 160 062, Punjab, India*

^c *Institut für Organische Chemie, Universität Stuttgart, Pfaffenwaldring 55, D-70569 Stuttgart, Germany*

* Corresponding author.

E-mail address: ubeifuss@uni-hohenheim.de (U. Beifuss)

INDEX

1. General comments	47
2. General procedure I for the synthesis of starting materials (Z)- 1a–i	3
3. General procedure II for the synthesis of (Z)- 3a–I	48
4. Synthesis of (E)-1,2-Dibromo-3-phenyl-2-propene [(E)- 1a]	48
5. Synthesis of (E)-2-Benzylidene-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine [(E)- 3a]	48
6. Synthesis of (3-bromoprop-1-yn-1-yl) benzene (9a)	4
7. Computational methods	5
8. ¹ H and ¹³ C NMR spectra of (Z)- 1a–i and (E)- 1a	28
9. ¹ H and ¹³ C NMR spectra of (Z)- 3a–I and (E)- 3a	39
10. ¹ H and ¹³ C NMR spectra of 9a	53
11. References	54

1. General comments

All commercially available reagents were used without further purification. Catechol (**2a**) was recrystallized from toluene prior use. DMF used in reactions was distilled prior to use and stored under argon over molecular sieves 4 Å. Other solvents used in reactions and solvents used for extraction and purification were distilled prior to use. Reaction temperatures are reported as bath temperatures. Thin-layer chromatography (TLC) was performed on precoated aluminum plates (silica gel Macherey-Nagel ALUGRAM® Xtra SIL G/UV₂₅₄) and visualized by UV light (254 nm) and/or by immersion in an ethanolic vanillin solution followed by heating. Products were purified by flash chromatography on silica gel (MN 60, 0.04–0.063 mm; Macherey-Nagel) or by preparative thin layer chromatography (Merck PLC Silica gel 60 F₂₅₄, 2 mm). Melting points were determined on a Büchi melting point apparatus B-545 and are uncorrected. IR spectra were measured on a Bruker Alpha FT-IR spectrometer. ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded at 300 MHz and 500 MHz on Varian Unity Inova spectrometers and at 600 MHz on a Bruker Avance III HD spectrometer using CDCl₃, C₆D₆ or pyridine-d₅ as the solvent. The ¹H and ¹³C chemical shifts were referenced to residual solvent signals at δ H/C 7.26/77.02 (CDCl₃), δ H/C 7.16/128.39 (C₆D₆) and δ H/C 8.74/150.35 (pyridine-d₅) relative to TMS as internal standard. COSY-, HSQC-, HMBC-, and HMQMBC spectra were recorded on Bruker Avance III HD spectrometer at 600 MHz. Coupling constants *J* [Hz] were directly taken from the spectra and are not averaged. Splitting patterns are designated as s (singlet), bs (broad singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), sep (septet), m (multiplet) and ovl (overlapped). Low-resolution electron impact mass spectra [MS (EI)] and high-resolution mass electron impact mass spectra [HRMS (EI)] were obtained at 70 eV using a double focusing sector field mass spectrometer Finnigan MAT 95. High resolution spectra [HRMS (APCI)] were recorded in the solvent system 0.2 % formic acid in water (solvent A) and acetonitrile + 0.2 % formic acid in water (solvent B) using Agilent1290-APCI (Q Exactive plus, Thermo Fisher Scientific, APCI, pos) with the following gradient program: 0.00 (min), 0.30 (mL/min), A:B =90:10; 10.00 (min), 0.30 (mL/min), A:B = 30:70; 15.00 (min), 0.30 (mL/min), A:B = 10:90; 20.00 (min), 0.30 (mL/min), A:B = 90:10; 25.00 (min), 0.30 (mL/min), A:B = 90:10. Intensities are reported as percentages relative to the base peak (I= 100%).

2. General procedure I for the synthesis of starting materials (Z)-1a–i ¹

A solution of bromine (1.09 equiv) in dichloromethane (1.63 mL/mmol bromine) was added dropwise to a stirred solution of a 2-bromo-2-propen-1-ol (Z)-**7** (1.0 equiv) and triphenylphosphine (1.10 equiv) in dichloromethane (3 mL/mmol alcohol) at 0°C. After stirring for 3 h at 0°C the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and the mixture was applied to reduced pressure until a small residue of solvent was left (\approx 5 mL/20 mmol alcohol). The residue was subjected to precipitation with *n*-pentane (60 mL) and was kept overnight at –25°C. The solid triphenylphosphine oxide was filtered over silica and the filter cake was washed thoroughly with *n*-pentane (3 \times 100 mL). The filtrate was dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂; *n*-pentane) to afford the corresponding 1,2-dibromo-3-aryl-2-propene (Z)-**1** in analytically pure form.

3. General procedure II for the synthesis of (Z)-3a–I

A two-necked round-bottom flask was charged with a 1,2-dibromo-3-aryl-2-propene (Z)-1 (1 mmol, 1.0 equiv), a catechol **2** (2 mmol, 2.0 equiv), Cs₂CO₃ (4 mmol, 4 equiv) and DMF (10 mL) under argon. The reaction mixture was vigorously stirred for 18 h at 140 °C. After cooling to 100 °C the reaction mixture was quenched with 2 M HCl (2.5 mL) and then allowed to cool to room temperature. The reaction mixture was diluted with H₂O (25 mL) and extracted with Et₂O (3 × 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (3 × 15 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using mixtures of *n*-hexane and ethyl acetate as eluents to afford the corresponding 2-benzylidene-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxine (Z)-3 in pure form.

4. Synthesis of (E)-1,2-dibromo-3-phenyl-2-propene [(E)-1a]²

Iodine (25 mg, 100 μmol) was added to a solution of (Z)-1,2-dibromo-3-phenyl-2-propene [(Z)-1a] (276 mg, 1 mmol) in 3 mL CHCl₃. The mixture obtained was stirred until a light pink homogeneous solution was formed and then exposed to a daylight lamp. The isomerization was monitored by TLC (SiO₂, *n*-pentane). After 24 h, a 2:1 mixture of [(Z)-1a] and [(E)-1a] had been formed (NMR). The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by preparative thin layer chromatography (SiO₂, *n*-pentane) to afford (E)-1,2-dibromo-3-phenyl-2-propene [(E)-1a] as a colorless oil in 27% yield (75 mg, 270 μmol, Z:E = 1:99).

5. Synthesis of (E)-2-Benzylidene-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxine [(E)-3a]

According to general procedure II, (E)-1,2-dibromo-3-phenyl-2-propene [(E)-1a] (25 mg, 90 μmol), catechol (**2a**) (20 mg, 180 μmol) and Cs₂CO₃ (117 mg, 360 μmol) were reacted for 18 h at 140 °C in DMF. After work-up and purification by preparative thin layer chromatography (SiO₂, *n*-hexane:ethyl acetate = 49:1) (E)-2-benzylidene-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxine [(E)-3a] was obtained as a white solid in 35% yield (7 mg, 31 μmol, Z:E = 0:100).

6. Synthesis of (3-bromoprop-1-yn-1-yl)benzene (9a)³

A stirred solution of triphenylphosphine (2.89 g, 10.00 mmol) in dichloromethane (34 mL) was cooled to 0 °C. Bromine (0.56 mL, 1.74 g, 10.90 mmol) was added dropwise at 0 °C until a yellow suspension was formed. A solution of 3-phenylprop-2-yn-1-ol in dichloromethane (17 mL) was added slowly to the suspension. The resulting yellow solution was stirred for 1 h at 0 °C. The solution was allowed to warm to room temperature and *n*-hexane (68 mL) was added. A white precipitate was formed and the reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature. The white solid was filtered over silica and the filtercake was washed with *n*-hexane (3 × 100 mL). The organic phases were collected and the volatiles were removed under reduced pressure. The crude product was subjected to column chromatography (SiO₂, *n*-hexane/ethyl acetate = 29:1) to afford (3-bromoprop-1-yn-1-yl)benzene (**9a**) as a colourless oil in 70% yield (1.37 g, 7.00 mmol).

7. Computational methods

The quantum chemical calculations were carried out using GAUSSIAN09⁴ program. Full geometry optimizations were carried out using Density Functional Theory (DFT)⁴ calculations using B3LYP^{4b} method. The basis set used was 6-31+G(d). Frequency calculations were carried out on all the structures to verify stationary point with zero negative frequency⁵.

The alkene pathway of the formation of (*E*)-**3g**

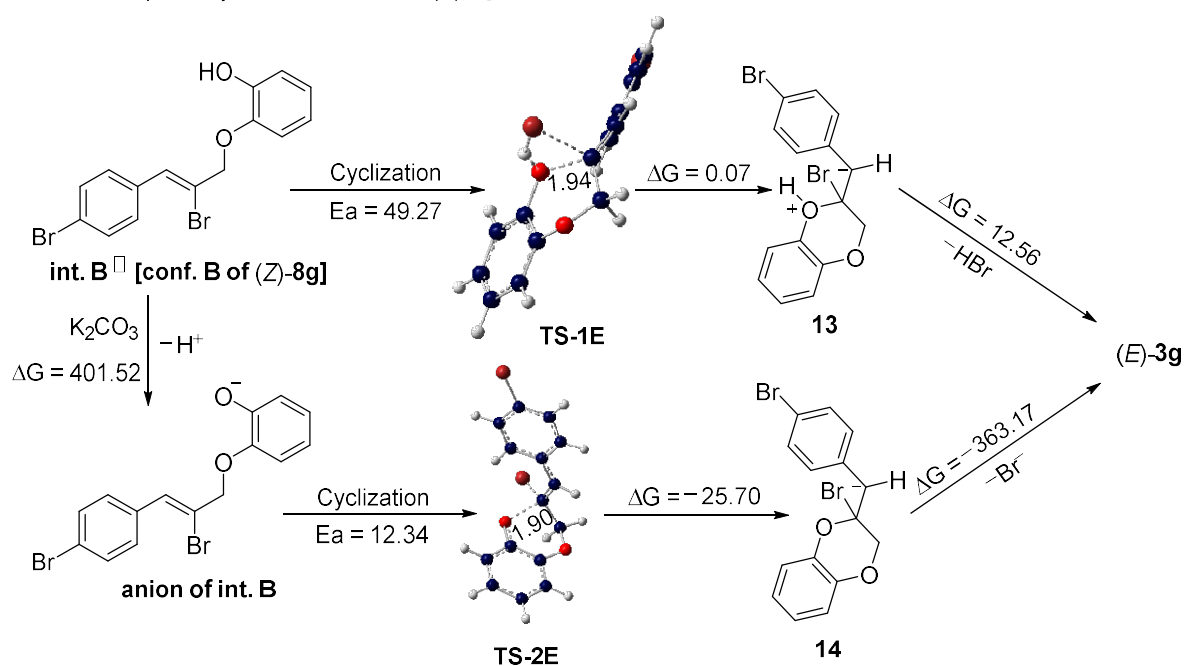
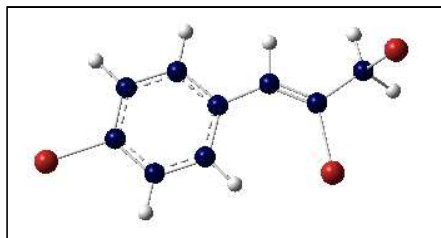


Figure S1: The alkene pathway of the formation of (*E*)-**3g**. All energies are given in kcal/mol and distances in Å. This is the extension of Scheme 6a **int. B** in the manuscript.

Coordinates of optimized geometries:

(Z)-1g; in Scheme 6a:

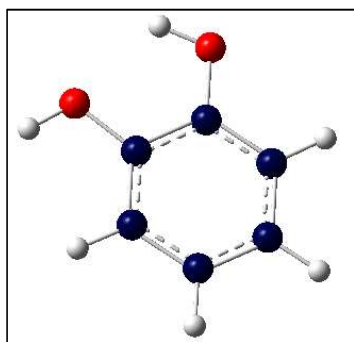


Absolute Energy: -8062.35807253

0 1

C	-3.40702600	-0.25492600	-0.00177700
C	-2.88875300	-1.47833100	0.42261800
C	-1.51531900	-1.59554200	0.61329900
C	-0.63228200	-0.51929300	0.38365200
C	-1.19392800	0.70240200	-0.03951500
C	-2.56665000	0.83343100	-0.23589900
H	-3.54506100	-2.32303400	0.60320000
H	-1.11413200	-2.55149500	0.94212800
H	-0.56196200	1.55832500	-0.22793500
H	-2.97821500	1.78073000	-0.56810400
Br	-5.28381900	-0.06881800	-0.26720900
C	0.78753700	-0.77613200	0.62322400
C	1.90455300	-0.02264200	0.59511300
Br	1.97321900	1.82242700	0.11628400
C	3.22520500	-0.56983900	1.00090900
H	3.12199800	-1.51630600	1.53047300
Br	4.39664200	-0.98760700	-0.56246300
H	3.80112700	0.13431000	1.59984900
H	0.98475500	-1.80736200	0.91923300

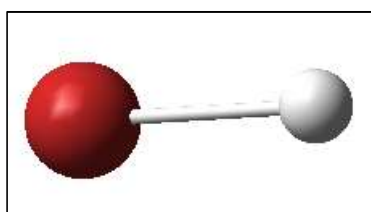
2a; in Scheme 6a:



Absolute energy: -382.70275861

0 1			
C	-1.88433600	0.73386800	-0.00009600
C	-0.65532200	1.40476300	0.00005300
C	0.53056800	0.67543200	0.00002000
C	0.50439100	-0.72852200	-0.00002100
C	-0.72046300	-1.39290600	0.00002200
C	-1.91332400	-0.66240600	0.00006600
H	-2.80807600	1.30520000	-0.00011400
H	-0.62029600	2.49310900	-0.00000600
H	-0.72184700	-2.47895700	-0.00000100
H	-2.86356900	-1.18887900	0.00003300
O	1.66754700	-1.44688000	-0.00001300
H	2.41505700	-0.82447100	0.00010900
O	1.79399800	1.23559600	-0.00009900
H	1.73728100	2.20289200	0.00061900

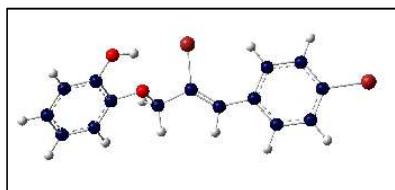
HBr; in Scheme 6 and Fig. S1:



Absolute energy: -2572.31498716

0 1			
H	0.00000000	0.00000000	-1.39699700
Br	0.00000000	0.00000000	0.03991400

Int. A \triangleq [conf. A of (Z)-8g]; in Scheme 6a,b:

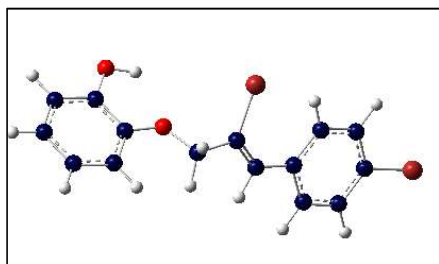


Absolute energy: -5872.72736945

0 1

C	4.45921300	-0.40955000	0.13086100
C	3.86180600	-1.65909900	-0.03230200
C	2.48804600	-1.72449200	-0.24610600
C	1.68418800	-0.56748400	-0.30203700
C	2.32323800	0.67755100	-0.13581600
C	3.69695200	0.75756700	0.08127700
H	4.45799900	-2.56465800	0.00643500
H	2.02496600	-2.70070300	-0.37100400
H	1.75145600	1.59391900	-0.16929700
H	4.16978500	1.72567000	0.20995400
Br	6.33647300	-0.29451600	0.41885300
C	0.25062200	-0.77535000	-0.52510300
C	-0.81287500	0.03710000	-0.65718000
Br	-0.76640600	1.94454100	-0.59182600
C	-2.19226500	-0.48744000	-0.92934700
H	-2.13895600	-1.57377700	-1.07977300
H	-2.61974300	-0.02570800	-1.82994700
H	-0.01544400	-1.83060400	-0.59729000
O	-3.02731900	-0.19318900	0.19048300
C	-4.36395200	-0.52294100	0.11327100
C	-5.14129600	0.01641400	1.15741100
C	-4.95558700	-1.31525400	-0.86884000
C	-6.50539400	-0.25315100	1.21315800
C	-6.33233500	-1.57606900	-0.81011500
H	-4.36319300	-1.73085500	-1.67749600
C	-7.10095300	-1.04822200	0.22678600
H	-7.08661000	0.17142700	2.02643300
H	-6.79166600	-2.19178100	-1.57817700
H	-8.16733200	-1.25059500	0.27415900
O	-4.56157000	0.79688500	2.11579900
H	-3.61896300	0.89972600	1.89428800

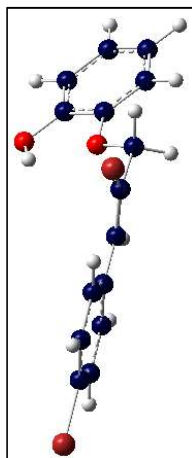
Int. B \triangleq [conf. B of (Z)-8g]; in Scheme 6a and Fig. S1:



Absolute energy: -5872.72736964

0 1			
C	-4.45926000	-0.40941700	0.13084400
C	-3.86193600	-1.65903000	-0.03215500
C	-2.48819600	-1.72454900	-0.24601000
C	-1.68426400	-0.56759700	-0.30214100
C	-2.32322700	0.67750100	-0.13612500
C	-3.69692800	0.75764300	0.08103200
H	-4.45819300	-2.56454000	0.00674000
H	-2.02517800	-2.70080700	-0.37077000
H	-1.75138300	1.59382800	-0.16982900
H	-4.16968500	1.72579900	0.20958700
Br	-6.33648700	-0.29422700	0.41895900
C	-0.25072200	-0.77559200	-0.52517900
C	0.81286400	0.03673800	-0.65723700
Br	0.76663600	1.94421000	-0.59204400
C	2.19224800	-0.48791200	-0.92922600
H	2.61989300	-0.02627200	-1.82979400
H	2.13890300	-1.57426000	-1.07958000
H	0.01527300	-1.83086900	-0.59733200
O	3.02715900	-0.19364200	0.19071500
C	4.36386800	-0.52302200	0.11346500
C	5.14115500	0.01665100	1.15747500
C	4.95560600	-1.31531100	-0.86860200
C	6.50532500	-0.25261700	1.21316900
C	6.33240700	-1.57582600	-0.80993500
H	4.36321000	-1.73114700	-1.67714500
C	7.10098300	-1.04767800	0.22685500
H	7.08649500	0.17221200	2.02634500
H	6.79182800	-2.19152200	-1.57795600
H	8.16740800	-1.24982800	0.27417400
O	4.56133200	0.79716700	2.11577400
H	3.61871700	0.89990200	1.89423000

Transition state of the conversion of **int. A** \triangleq [conf. A of (Z)-8g] to **int. C** \triangleq **9g**; is not explicitly depicted in Scheme 6c:

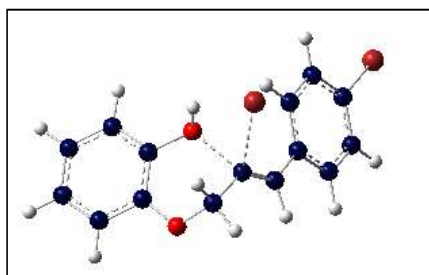


Absolute energy: -5872.72425200

0 1			
C	4.13257800	-0.64370100	-0.12115100
C	3.27058000	-1.62225600	-0.61546100
C	1.91598200	-1.32633000	-0.73550600
C	1.39031400	-0.06755600	-0.37674100
C	2.29192000	0.89643600	0.11815600
C	3.64950400	0.61186300	0.24717000
H	3.64915000	-2.59856100	-0.89916100
H	1.24567200	-2.09250800	-1.11820000
H	1.94072900	1.87698000	0.40671100
H	4.32717100	1.36696300	0.63152600
Br	5.98797600	-1.02604900	0.05646400
C	-0.05195200	0.11562100	-0.55725300
C	-0.92000800	1.11328400	-0.32023800
Br	-0.45614300	2.84166100	0.34468400
C	-2.39749200	0.95998800	-0.60949100
H	-2.55003700	0.76926500	-1.68161500
H	-2.95052200	1.86363500	-0.33518000
H	-0.54642000	-0.77245400	-0.95467100
O	-2.88753700	-0.15529200	0.13953500
C	-4.18806800	-0.56783500	-0.06684500
C	-4.57565400	-1.63861100	0.76374400
C	-5.08706100	-0.03007500	-0.98628800
C	-5.85757000	-2.16832700	0.65697200
C	-6.38013300	-0.56513100	-1.08253200
H	-4.80292900	0.80433000	-1.61877300
C	-6.76091800	-1.62995400	-0.26697700
H	-6.13394700	-2.99519800	1.30458200
H	-7.07945500	-0.14103700	-1.79740500

H	-7.76188300	-2.04549300	-0.34212800
O	-3.69649700	-2.16438100	1.66742200
H	-2.87155800	-1.64945900	1.62315200

TS-1; Scheme 6b:

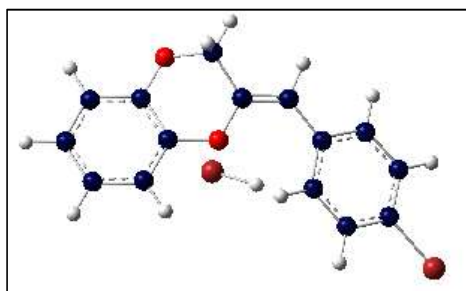


Absolute energy: -5872.65299099

0 1

C	3.60496700	-0.39545100	0.19276900
C	2.65040600	0.00473000	-0.74309100
C	1.37412300	0.35214900	-0.30803700
C	1.03590200	0.30499600	1.05813100
C	2.02165700	-0.10704800	1.97695500
C	3.30452000	-0.45116000	1.55403400
H	2.89555900	0.04576600	-1.79927500
H	0.64322700	0.66696700	-1.04108500
H	1.78441600	-0.15296300	3.03667400
H	4.05287200	-0.76296200	2.27501200
Br	5.35447800	-0.88023500	-0.40139700
C	-0.29261100	0.64318000	1.55930600
H	-0.41057800	0.66823200	2.64711600
C	-1.43022700	0.96469100	0.95643500
Br	-1.29036700	2.72631200	-0.82693900
C	-2.82686800	1.07852000	1.43701100
H	-2.80897200	1.59183200	2.40470200
H	-3.44783100	1.65195100	0.74564500
O	-3.43457800	-0.19754800	1.69483100
C	-3.64801300	-1.02507200	0.62155300
C	-4.67474100	-1.97062000	0.73376700
C	-2.86760300	-1.01315600	-0.54021600
C	-4.92377200	-2.86584700	-0.30553600
H	-5.27048800	-1.98038500	1.64160600
C	-3.10909900	-1.90752000	-1.58157900
C	-4.14769900	-2.83279900	-1.47060100
H	-5.72799500	-3.58905100	-0.20593400
H	-2.47392200	-1.87498700	-2.46203600
H	-4.33851700	-3.52888800	-2.28156500
O	-1.77107500	-0.13063000	-0.63586500
H	-1.92210400	0.59967900	-1.28621600

10; in Scheme 6b:

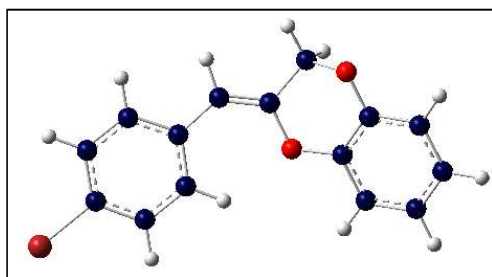


Absolute energy: -5872.72441694

0 1

C	-3.60144100	0.22822600	-0.30237800
C	-2.53853000	-0.21754900	-1.08670800
C	-1.27587000	0.35611500	-0.93006100
C	-1.05369800	1.38272000	0.01413900
C	-2.15714500	1.81537700	0.77932900
C	-3.42026600	1.24940000	0.63121000
H	-2.69153100	-1.00459300	-1.81812400
H	-0.46178900	0.01414200	-1.55681300
H	-2.01711500	2.60599300	1.51289900
H	-4.25210300	1.59406500	1.23670200
Br	-5.32160800	-0.56457800	-0.50702100
C	0.24085600	2.02220300	0.25359600
H	0.21065800	2.90231500	0.89124300
C	1.47333800	1.66177800	-0.15397800
C	2.94678700	0.01564800	-0.98780900
C	3.97146900	0.50106500	-0.16531300
C	2.71790000	2.43426900	0.17515500
O	1.67648700	0.57000100	-0.96068800
O	3.74395400	1.56305400	0.67435100
H	3.10265300	2.94474800	-0.72161600
H	2.52837400	3.17125900	0.95543900
C	5.22343500	-0.11434800	-0.18323400
C	3.19048700	-1.02334100	-1.88256900
C	4.44481800	-1.63520700	-1.90274100
C	5.45796800	-1.18450100	-1.04860700
H	6.43469300	-1.65980600	-1.06112100
H	4.63002000	-2.45719100	-2.58799500
H	2.38440100	-1.36241600	-2.52674800
H	5.99823500	0.26657700	0.47565100
H	-0.16282800	-0.93311200	1.06560400
Br	0.95624100	-1.38106600	1.85460400

(Z)-3g; in Scheme 6:

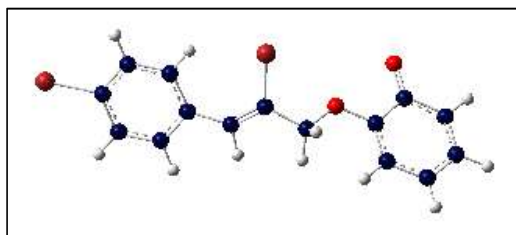


Absolute energy: -3300.39679824

0 1

C	3.40979200	-0.00324000	-0.02915400
C	2.30397400	-0.83252300	0.15652000
C	1.02698500	-0.27714100	0.22117700
C	0.83142400	1.11490500	0.10208200
C	1.97339500	1.92142300	-0.08236000
C	3.25361600	1.37718200	-0.14996600
H	2.43578300	-1.90567600	0.24934700
H	0.17579500	-0.93012500	0.36479100
H	1.85495800	2.99867700	-0.17577700
H	4.11730400	2.01797000	-0.29436700
Br	5.15472600	-0.76755900	-0.12355600
C	-0.47195200	1.77930900	0.15883500
H	-0.43634100	2.86321900	0.07586500
C	-1.71174700	1.27237300	0.30416900
C	-3.21034300	-0.55455200	0.21013900
C	-4.22048500	0.28306500	-0.28196000
C	-2.95222200	2.11231500	0.40268700
O	-1.93153300	-0.07786300	0.44832400
O	-3.97933400	1.62051300	-0.47376600
H	-3.34454000	2.10041500	1.43168000
H	-2.75601600	3.14228800	0.10497100
C	-5.47221200	-0.25039800	-0.59177500
C	-3.45369200	-1.91102600	0.41848800
C	-4.70894900	-2.44011800	0.11392700
C	-5.71372600	-1.61205200	-0.40018800
H	-6.68950000	-2.02306400	-0.64292000
H	-4.89804500	-3.49774300	0.27305800
H	-2.65266000	-2.53514200	0.80379700
H	-6.23836300	0.41542600	-0.97816900

Anion of **int. A** \triangleq [conf. A of (Z)-**8g**]; in Scheme 6b:

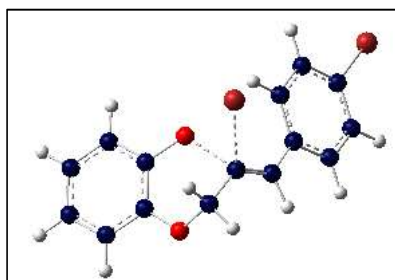


Absolute energy: -5872.16593142

-1 1

C	4.41992300	-0.45287900	0.11015700
C	3.78967300	-1.67647600	-0.10873700
C	2.41254100	-1.69408000	-0.31561200
C	1.63487400	-0.51693700	-0.31007100
C	2.31201200	0.69930700	-0.08539900
C	3.69004700	0.73387500	0.12394500
H	4.36108500	-2.59914200	-0.11683100
H	1.92176500	-2.65043300	-0.48193400
H	1.75986100	1.62820500	-0.06607900
H	4.18772000	1.68260200	0.29820700
Br	6.31094200	-0.40139800	0.38837600
C	0.19414100	-0.67522500	-0.53313200
C	-0.84745500	0.17146600	-0.62068500
Br	-0.73080700	2.06882600	-0.45638500
C	-2.24892200	-0.29356000	-0.91935000
H	-2.21264000	-1.38136800	-1.09935100
H	-2.61181800	0.18387900	-1.84750000
H	-0.10406500	-1.71735800	-0.64991700
O	-3.07664300	0.01779800	0.16348000
C	-4.39721300	-0.43534000	0.10343500
C	-5.19153100	-0.08882400	1.27829200
C	-4.91010200	-1.14621700	-0.97557300
C	-6.55007000	-0.56137600	1.20266600
C	-6.25456400	-1.57727600	-0.98949200
H	-4.28483300	-1.37639000	-1.83631900
C	-7.05856600	-1.27087200	0.11386500
H	-7.18441800	-0.33003000	2.05744600
H	-6.64304000	-2.12951500	-1.84267200
H	-8.10123600	-1.59394100	0.12735100
O	-4.71858700	0.56095300	2.26052700

TS-2; in Scheme 6b:

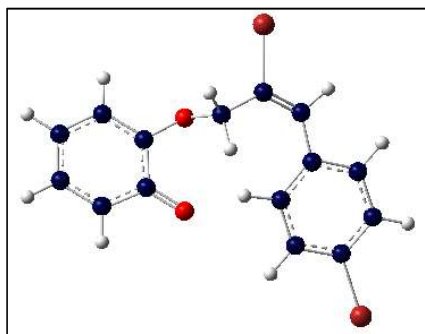


Absolute energy: -5872.14779173

-1 1

C	3.59417600	-0.39421000	0.19155400
C	2.64108500	0.00404800	-0.74662100
C	1.36449000	0.35354500	-0.31415400
C	1.02449800	0.31039200	1.05170600
C	2.00879600	-0.09979700	1.97291800
C	3.29195800	-0.44595900	1.55258300
H	2.88761100	0.04200300	-1.80260100
H	0.63474700	0.66684500	-1.04899800
H	1.77017400	-0.14262700	3.03245700
H	4.03917500	-0.75628800	2.27537100
Br	5.34410600	-0.88183700	-0.39904200
C	-0.30441700	0.65087300	1.55025300
H	-0.42375200	0.67900500	2.63783900
C	-1.44104200	0.97150500	0.94504800
Br	-1.29769000	2.72810600	-0.84299400
C	-2.83821400	1.08762200	1.42352800
H	-2.82119400	1.60358700	2.38982200
H	-3.45789900	1.65957300	0.72979300
O	-3.44713700	-0.18731100	1.68408800
C	-3.65977900	-1.01764300	0.61282400
C	-4.68730400	-1.96217000	0.72633400
C	-2.87788200	-1.00946800	-0.54797800
C	-4.93563200	-2.86008600	-0.31081500
H	-5.28421300	-1.96902100	1.63343600
C	-3.11867200	-1.90653300	-1.58717900
C	-4.15805400	-2.83078600	-1.47497600
H	-5.74048300	-3.58245800	-0.21024600
H	-2.48235200	-1.87686500	-2.46691200
H	-4.34832200	-3.52897600	-2.28426100
O	-1.78062200	-0.12796600	-0.64466000

Anion of **int. B** \triangleq [conf. B of (Z)-**8g**]; in Fig. S1:

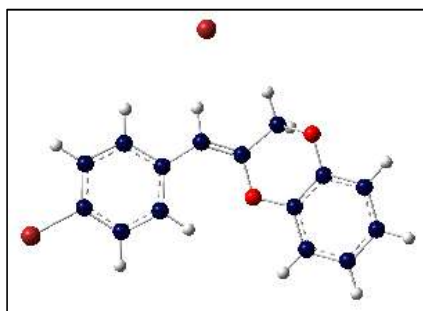


Absolute energy: -5872.18457725

-1 1

C	-3.62832200	0.00738300	-0.05306200
C	-2.45244900	0.74920700	0.02785200
C	-1.21733200	0.09761000	0.04000200
C	-1.15262500	-1.31045600	-0.01342500
C	-2.36495900	-2.02396900	-0.12241100
C	-3.60216300	-1.38344900	-0.13308600
H	-2.47456500	1.83278700	0.07673600
H	-0.33314700	0.73778700	0.08893700
H	-2.33829900	-3.11024600	-0.18858700
H	-4.52236600	-1.95367200	-0.20953700
Br	-5.32208300	0.90873800	-0.07834000
C	0.07893900	-2.11737700	-0.02339200
H	-0.09979800	-3.16445200	-0.26049500
C	1.35784300	-1.76877600	0.20064100
Br	2.66899500	-3.19044700	0.06110400
C	1.93268500	-0.44567400	0.60748600
H	1.18597100	0.14737700	1.14617100
H	2.79206100	-0.60195500	1.27471600
O	2.35727200	0.25737800	-0.56265600
C	2.87283100	1.53346300	-0.30167000
C	4.17404300	1.79510900	-0.71346600
C	2.02653200	2.53301400	0.30701800
C	4.74181000	3.06925200	-0.55012200
H	4.73710900	0.98567100	-1.17655300
C	2.66009700	3.80954200	0.47580100
C	3.96423800	4.06752700	0.05556900
H	5.75870200	3.26891500	-0.88147200
H	2.05901500	4.59340800	0.93464100
H	4.38279900	5.06483200	0.19910800
O	0.81317900	2.29073900	0.65980200

11; in Scheme 6b:

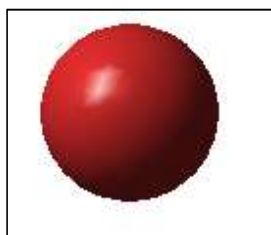


Absolute energy: -5872.23093394

-1 1

C	3.68510100	-0.57585200	-0.03339400
C	2.69079000	-1.54466700	0.08962600
C	1.35415100	-1.14799200	0.14336400
C	0.99218900	0.21422800	0.08169300
C	2.02870900	1.16449400	-0.04538600
C	3.36700500	0.77998800	-0.10139500
H	2.95300200	-2.59714300	0.14009100
H	0.58254300	-1.90256500	0.23598100
H	1.76624000	2.21877400	-0.09655500
H	4.14945700	1.52630800	-0.19746800
Br	5.52370000	-1.12180900	-0.11015900
C	-0.37515600	0.72733500	0.13265700
H	-0.47416900	1.81301300	0.05612100
C	-1.54696600	0.08733000	0.28056200
C	-2.84174300	-1.89324100	0.20964900
C	-3.94367500	-1.16227600	-0.27162800
C	-2.85774400	0.80357500	0.38556100
O	-1.62388400	-1.29471300	0.43184000
O	-3.85567600	0.18162800	-0.46605300
H	-3.24081900	0.76605600	1.41710700
H	-2.75297400	1.84750100	0.07819700
C	-5.13577600	-1.83220900	-0.56127500
C	-2.94610000	-3.26909100	0.41760800
C	-4.14206100	-3.93102200	0.12949800
C	-5.23446100	-3.21262200	-0.37002400
H	-6.16676400	-3.72211400	-0.60047300
H	-4.21538200	-5.00356700	0.29001600
H	-2.07786000	-3.80461700	0.79198000
H	-5.97202200	-1.24854000	-0.93617000
Br	-1.27456700	4.20077200	0.00079200

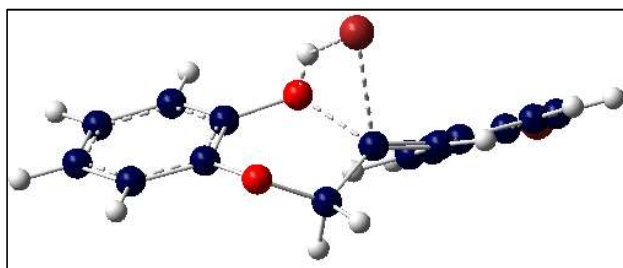
Bromide; in Scheme 6 and Fig. S1:



Absolute energy: -2560.096597

-1	1			
Br	0.00000000	0.00000000	0.00000000	

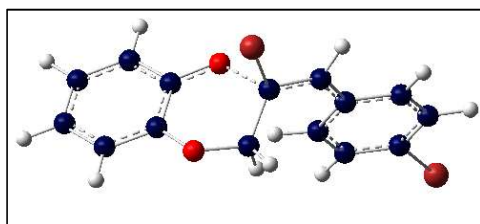
TS-1E; in Fig S1:



Absolute energy: -5872.62611890

0 1			
C	-3.83116100	0.03949000	0.10341100
C	-2.76287100	0.92580500	0.25561700
C	-1.49041200	0.42986900	0.52281200
C	-1.26114700	-0.95720000	0.62888300
C	-2.36141400	-1.82581400	0.47852300
C	-3.63933000	-1.33733600	0.22003200
H	-2.92563000	1.99569000	0.17519400
H	-0.67072500	1.12796900	0.64820500
H	-2.20950000	-2.89932900	0.55721800
H	-4.47459700	-2.02031800	0.10542300
Br	-5.57401300	0.72141200	-0.24553000
C	0.04400100	-1.53469600	0.92530300
H	0.06113000	-2.60563400	1.14224200
C	1.28372500	-1.04366500	0.83268300
Br	2.70657700	-2.34853800	-0.88851900
C	2.33507600	-0.58215300	1.76330400
H	1.88283500	0.19289800	2.40621300
H	2.58962400	-1.43888900	2.39705800
O	3.54913300	-0.09209700	1.22751200
C	3.43505200	1.09087900	0.54204300
C	4.44106800	2.05052500	0.67274900
C	2.35005400	1.35083800	-0.30360600
C	4.33414400	3.26488800	-0.00651600
H	5.28910000	1.82998000	1.31387600
C	2.22517300	2.56885400	-0.96620600
C	3.22242100	3.53401300	-0.81334000
H	5.11895200	4.00807600	0.10246300
H	1.36561800	2.73231000	-1.60947900
H	3.13846000	4.48336100	-1.33377100
O	1.38131800	0.35426900	-0.51447300
H	1.80512500	-0.39985900	-1.05138300

TS-2E; in Fig S1:

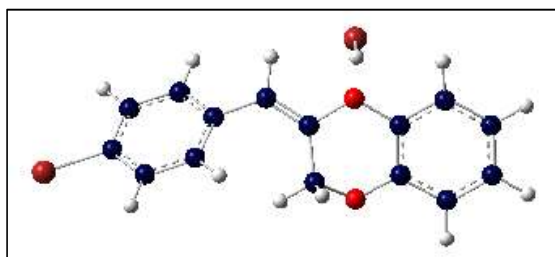


Absolute energy: -5872.16383861

-1 1

C	-3.84379900	0.07682200	-0.02555000
C	-2.73043900	0.90457700	0.12181700
C	-1.44902400	0.36481500	0.04664500
C	-1.22359000	-1.02746800	-0.15070600
C	-2.39465400	-1.82018400	-0.32497100
C	-3.67831800	-1.28878700	-0.26490500
H	-2.85881100	1.97361900	0.26768800
H	-0.60145000	1.04053900	0.08638800
H	-2.27687000	-2.88780600	-0.50256300
H	-4.54373100	-1.93272600	-0.39608600
Br	-5.61425400	0.82337700	0.07660400
C	0.06849900	-1.65610400	-0.23508000
H	0.09756600	-2.61018600	-0.75088900
C	1.29843400	-1.09650900	0.13063200
Br	2.81073200	-2.32623200	-0.18493400
C	1.49761000	-0.40161600	1.46197900
H	0.67958700	0.31137500	1.61616800
H	1.46002300	-1.15390500	2.25407600
O	2.75418500	0.24929000	1.65349800
C	3.12114600	1.19952500	0.72406900
C	4.05764300	2.15516100	1.11288700
C	2.61005400	1.16745100	-0.59844700
C	4.51274600	3.12082600	0.20588600
H	4.42509500	2.12513200	2.13639600
C	3.07911700	2.15320300	-1.49403400
C	4.00810200	3.11861500	-1.09939800
H	5.24340400	3.86251400	0.52057200
H	2.69079500	2.12894000	-2.50939100
H	4.34888800	3.86093200	-1.81951400
O	1.72801800	0.25815400	-1.00052700

12 and anion of (Z)-3g; in Scheme 6c:

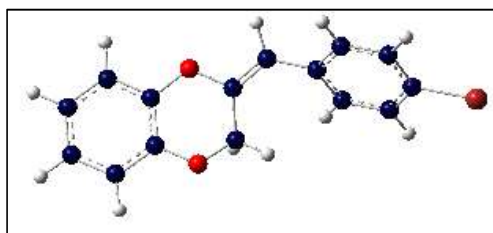


Absolute energy: -5872.71894368

0 1

C	-4.18345500	-0.12211500	0.09860300
C	-3.45613700	-1.26895400	0.41075000
C	-2.09733000	-1.15582800	0.70895400
C	-1.44414900	0.08991000	0.67979400
C	-2.21503100	1.23081400	0.38250600
C	-3.57310700	1.13313700	0.08985400
H	-3.94491300	-2.23734300	0.44002500
H	-1.55374100	-2.04735700	1.00822900
H	-1.73742000	2.20728800	0.36772900
H	-4.14970200	2.02146700	-0.14630600
Br	-6.03871800	-0.26713600	-0.31301700
C	-0.01782000	0.26267500	0.98857600
H	0.24901600	1.16536400	1.53556500
C	0.99539100	-0.55117300	0.64807900
C	3.36623400	-0.84551900	0.55334000
C	3.23877200	-1.61326500	-0.60809200
C	0.95332100	-1.79934100	-0.18640100
O	2.26471200	-0.19686200	1.09682400
O	2.00036500	-1.79416200	-1.16988400
H	1.06732900	-2.69909100	0.43787700
H	0.01735100	-1.86217200	-0.73988800
C	4.36973300	-2.18953100	-1.18578500
C	4.60699100	-0.66368000	1.15853300
C	5.73903400	-1.23709300	0.57579400
C	5.62079700	-1.99045400	-0.59801100
H	6.50242500	-2.43389300	-1.05188400
H	6.71104400	-1.09222300	1.03792500
H	4.67329100	-0.06542900	2.06259200
H	4.25052300	-2.78016700	-2.08923900
H	2.52136500	1.60889700	0.42185900
Br	2.60595600	2.79471700	-0.40123900

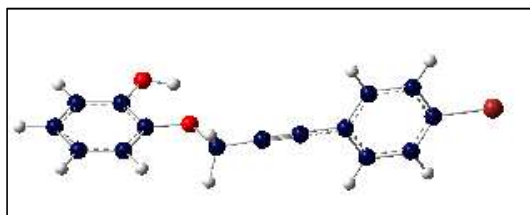
(*E*)-**3g**; in Scheme 6a and Fig. S1:



Absolute energy: -3300.39294671

0 1			
C	-3.60430400	0.09540100	-0.00469800
C	-2.74512300	-0.55079800	0.88178900
C	-1.40571600	-0.16310600	0.94137400
C	-0.89840100	0.85082100	0.10691600
C	-1.80259400	1.49966200	-0.75733800
C	-3.14333200	1.12796100	-0.82265100
H	-3.11818700	-1.33418900	1.53348700
H	-0.76094600	-0.63255700	1.67858000
H	-1.44305100	2.30051900	-1.39890700
H	-3.82143500	1.63324900	-1.50257000
Br	-5.43455900	-0.43065100	-0.09511400
C	0.50111300	1.29673500	0.13357100
H	0.67327400	2.36107100	-0.01913900
C	1.60317900	0.54433600	0.30702600
C	1.70390700	-0.95120900	0.42622500
O	2.81095600	1.20803800	0.39156800
H	1.94507800	-1.24840400	1.45874500
H	0.77741500	-1.43376600	0.11926300
O	2.72408200	-1.46373000	-0.44542900
C	3.93108200	-0.83038600	-0.28339100
C	3.97106400	0.49855600	0.15619600
C	5.19102100	1.15172200	0.32564500
C	5.11796100	-1.50152500	-0.57823400
H	5.06209600	-2.52971500	-0.92374500
H	5.19028300	2.18195500	0.66945600
C	6.37783600	0.47712400	0.03355500
C	6.34096400	-0.84481700	-0.42572200
H	7.32894500	0.98619200	0.16044100
H	7.26385300	-1.36891200	-0.65730400

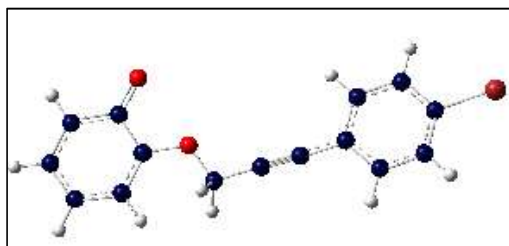
Int. C \triangleq 9g; in Scheme 6c:



Absolute energy: -3300.34991032

0 1			
C	4.30877400	-0.00151500	0.00010100
C	3.63451200	-0.12199800	1.21620900
C	2.26113500	-0.35489100	1.21292800
C	1.55424100	-0.46921200	0.00020700
C	2.25887300	-0.34211000	-1.21259500
C	3.63221000	-0.10917000	-1.21590900
H	4.17432700	-0.03409300	2.15334200
H	1.72641800	-0.44950200	2.15318800
H	1.72244300	-0.42660800	-2.15285200
H	4.17038700	-0.01117900	-2.15288100
Br	6.18510800	0.32202400	-0.00049400
C	0.14603000	-0.71301200	0.00016800
C	-1.04818900	-0.92622100	-0.00073300
C	-2.47463500	-1.22418900	-0.00150900
H	-2.74129800	-1.81511600	0.88647700
H	-2.74111900	-1.81020600	-0.89278000
O	-3.21482300	0.00199000	0.00171000
C	-4.59230900	-0.07799400	0.00022800
C	-5.22890100	1.17976900	0.00296500
C	-5.34857500	-1.24883000	-0.00365000
C	-6.61829300	1.25101000	0.00196400
C	-6.74900400	-1.16812900	-0.00474800
H	-4.86764800	-2.22134600	-0.00597500
C	-7.37883000	0.07559900	-0.00193400
H	-7.08824500	2.23013500	0.00427800
H	-7.33502100	-2.08276900	-0.00794300
H	-8.46337000	0.13940800	-0.00280100
O	-4.48903900	2.32730500	0.00655700
H	-3.54700100	2.08145600	0.00696200

Anion of Int. C \triangleq 9g; in Scheme 6c:

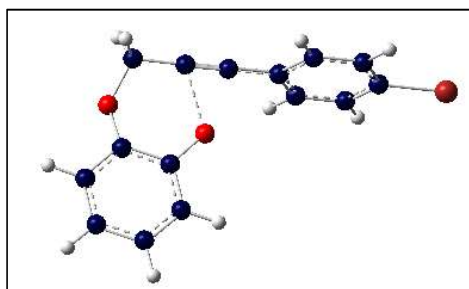


Absolute energy: -3299.78884638

-1 1

C	-4.26220000	0.01121900	0.00007900
C	-3.83569500	-1.31601500	-0.01245100
C	-2.46905700	-1.59149500	-0.01813500
C	-1.51968400	-0.55007700	-0.01096100
C	-1.98314300	0.78200600	0.00151100
C	-3.34773200	1.06441500	0.00686700
H	-4.55888500	-2.12519100	-0.01781000
H	-2.12639100	-2.62206800	-0.02804300
H	-1.25977300	1.59173600	0.00680300
H	-3.69382400	2.09287200	0.01644300
Br	-6.13701300	0.39462300	0.00800200
C	-0.11988800	-0.82251600	-0.01580200
C	1.08072300	-1.00231800	-0.01271400
C	2.52868800	-1.22651300	-0.00022400
H	2.81120200	-1.83590000	-0.87833200
H	2.79750000	-1.82030000	0.89282100
O	3.18519400	0.01289500	-0.00642800
C	4.58213000	-0.01811000	0.00022000
C	5.19681200	1.30661500	-0.00727700
C	5.32142700	-1.19548700	0.01342500
C	6.63621200	1.26350000	-0.00012500
C	6.73331200	-1.16844300	0.02038400
H	4.82433900	-2.16382800	0.01932700
C	7.37077700	0.07683700	0.01322400
H	7.14295100	2.22778600	-0.00560500
H	7.29789900	-2.09849000	0.03095000
H	8.46139500	0.12431200	0.01818700
O	4.51767300	2.37904900	-0.01893600

TS-3a; in Scheme 6c:

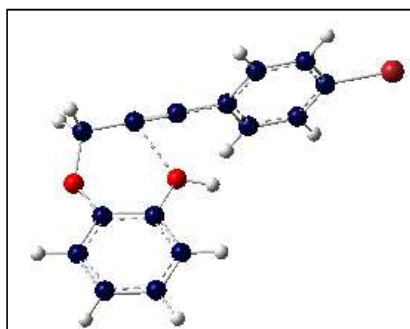


Absolute energy: -3299.70001812

-1 1

C	-3.34420400	-0.03952200	-0.00458700
C	-2.78413000	-0.44471300	1.20696700
C	-1.47941200	-0.93290400	1.22460600
C	-0.72486800	-1.02397100	0.04093800
C	-1.31737200	-0.61386200	-1.16906000
C	-2.62237700	-0.12320100	-1.19494000
H	-3.35766100	-0.38098300	2.12653900
H	-1.03132900	-1.24922900	2.16040900
H	-0.74997900	-0.68580400	-2.08944200
H	-3.07449500	0.19028000	-2.12888300
Br	-5.12465500	0.64108400	-0.03468300
C	0.61488400	-1.52294100	0.07699200
C	1.75647700	-1.93570400	0.11871300
C	3.11430200	-2.48208100	0.09884300
H	3.14804300	-3.34022500	-0.58469600
H	3.41077200	-2.82847800	1.09051700
O	4.06792100	-1.51449000	-0.39837000
C	4.15941000	-0.16873800	-0.12828700
C	3.02332700	0.65482100	-0.00146900
C	5.43034400	0.41120700	-0.09061900
C	3.18696300	2.03385600	0.17424000
C	5.59073700	1.79141600	0.07337300
H	6.28740900	-0.24584500	-0.20635000
C	4.46469100	2.60386200	0.20806800
H	2.30590400	2.66667700	0.27117400
H	6.58756000	2.22387000	0.09724500
H	4.57093400	3.67827000	0.33887700
O	1.78872000	0.05053800	-0.05965300

TS-3b; in Scheme 6c:

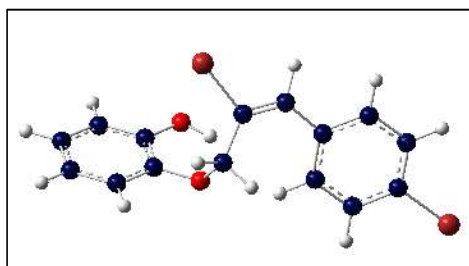


Absolute energy: -3300.23035402

0 1

C	-3.35144400	-0.04299400	-0.00437500
C	-2.79153800	-0.44841800	1.20717900
C	-1.48702300	-0.93715100	1.22481800
C	-0.73251700	-1.02853200	0.04115000
C	-1.32485100	-0.61817700	-1.16884800
C	-2.62965100	-0.12697300	-1.19472800
H	-3.36504300	-0.38444900	2.12675100
H	-1.03907200	-1.25366300	2.16062100
H	-0.75748800	-0.69035500	-2.08923000
H	-3.08163900	0.18669600	-2.12867100
Br	-5.13161100	0.63835300	-0.03447100
C	0.60702700	-1.52806000	0.07720400
C	1.74844800	-1.94129700	0.11892500
C	3.10604600	-2.48823900	0.09905500
H	3.13943000	-3.34639700	-0.58448400
H	3.40237200	-2.83476000	1.09072900
O	4.06006700	-1.52104500	-0.39815800
C	4.15211600	-0.17533100	-0.12807500
C	3.01637600	0.64870000	-0.00125700
C	5.42329100	0.40408500	-0.09040700
C	3.18058500	2.02766700	0.17445200
C	5.58425800	1.78422700	0.07358500
H	6.28008300	-0.25332400	-0.20613800
C	4.45855000	2.59714100	0.20828000
H	2.29979000	2.66085500	0.27138600
H	6.58126100	2.21626600	0.09745700
H	4.56524000	3.67150500	0.33908900
O	1.78151700	0.04493100	-0.05944100
H	1.09076600	0.73429000	-0.03198200

13; in Fig. S1:

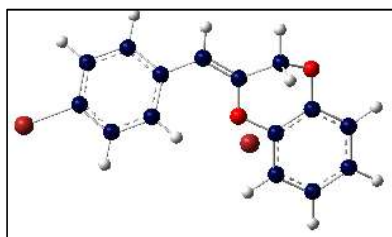


Absolute energy: -5872.72528335

0 1

C	-3.99632800	-0.10541400	0.03323300
C	-2.90915900	-0.91468800	-0.29456500
C	-1.61876100	-0.38879800	-0.24350900
C	-1.39387600	0.95121200	0.13182100
C	-2.51381000	1.72831300	0.49108600
C	-3.80800300	1.21900800	0.42963100
H	-3.06356300	-1.95128100	-0.57540300
H	-0.78624100	-1.05128000	-0.45297200
H	-2.36723000	2.75787000	0.80890100
H	-4.65702600	1.83941900	0.69701400
Br	-5.75851000	-0.82283700	-0.04092600
C	-0.07062800	1.58297400	0.23607700
H	-0.04085400	2.44596100	0.89766900
C	1.07860200	1.25590700	-0.38492900
Br	2.63854700	2.30098800	0.00036800
C	1.29024900	0.16727100	-1.40035300
H	0.37596500	0.02229500	-1.98160700
H	2.10308400	0.42658500	-2.08364400
O	1.55909500	-1.11741500	-0.79184500
C	2.87606600	-1.37434800	-0.41538400
C	3.89322700	-1.56996000	-1.34720600
C	3.13282700	-1.49545700	0.95903700
C	5.18256300	-1.88755800	-0.91173900
H	3.66724400	-1.49056700	-2.40751400
C	4.41968800	-1.82329200	1.39282100
C	5.43995800	-2.00862400	0.45826800
H	5.97595000	-2.04320000	-1.63706000
H	4.60327300	-1.91719700	2.45906000
H	6.43978500	-2.25850000	0.80302900
O	2.14302300	-1.30732500	1.87834600
H	1.31568400	-1.13673500	1.39433400

14; in Fig. S1:



Absolute energy: -5872.22554782

-1 1

C	3.72862400	-0.26646500	0.11796000
C	2.64122200	0.09040800	-0.67876200
C	1.38418600	0.24375200	-0.09568900
C	1.19928400	0.02264900	1.28448200
C	2.32292000	-0.31147000	2.06205200
C	3.58752900	-0.46096900	1.49008800
H	2.77392300	0.27052100	-1.74092500
H	0.54333600	0.57484300	-0.69884800
H	2.20376700	-0.46546000	3.13294900
H	4.44431700	-0.72704100	2.10142200
Br	5.45774300	-0.49137700	-0.68607100
C	-0.11251900	0.19560300	1.91776800
H	-0.12726300	0.62685200	2.91604200
C	-1.31288200	-0.04397300	1.35818600
Br	-1.81189500	2.59269100	-0.72689600
C	-2.61614400	0.39187200	1.95350900
H	-2.51115700	0.61227100	3.01670300
H	-2.95360000	1.28242000	1.40432300
O	-3.62092200	-0.64575600	1.84975200
C	-3.74656400	-1.09832200	0.56245700
C	-4.96185300	-1.61221600	0.11117300
C	-2.63980200	-1.06945900	-0.29817500
C	-5.07438600	-2.08610500	-1.19928100
H	-5.80594200	-1.62331200	0.79555600
C	-2.75949000	-1.50293800	-1.61570200
C	-3.97457800	-2.02655100	-2.06264500
H	-6.02413800	-2.48508900	-1.54735800
H	-1.89245400	-1.43564900	-2.26514800
H	-4.06543900	-2.36899100	-3.09032900
O	-1.40199300	-0.67952900	0.14836300

8. ^1H and ^{13}C NMR spectra of 1a-i

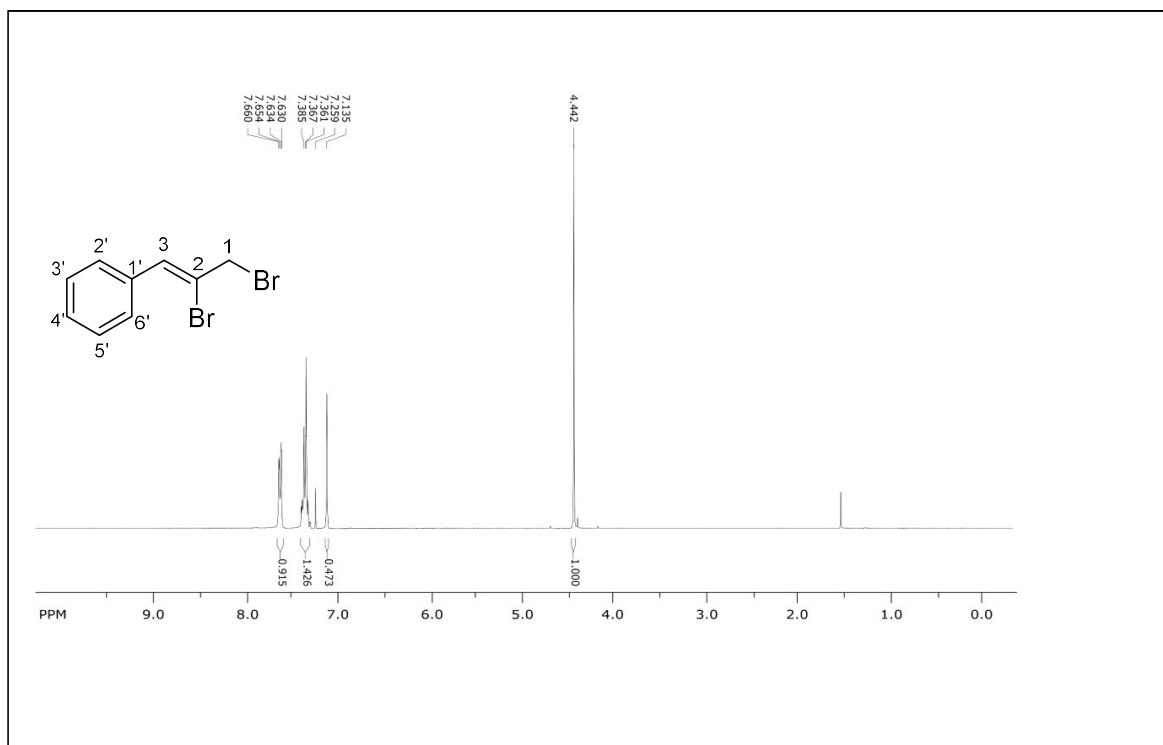


Fig. 1. ^1H NMR (300 MHz) spectrum of (Z)-1a in CDCl_3 .

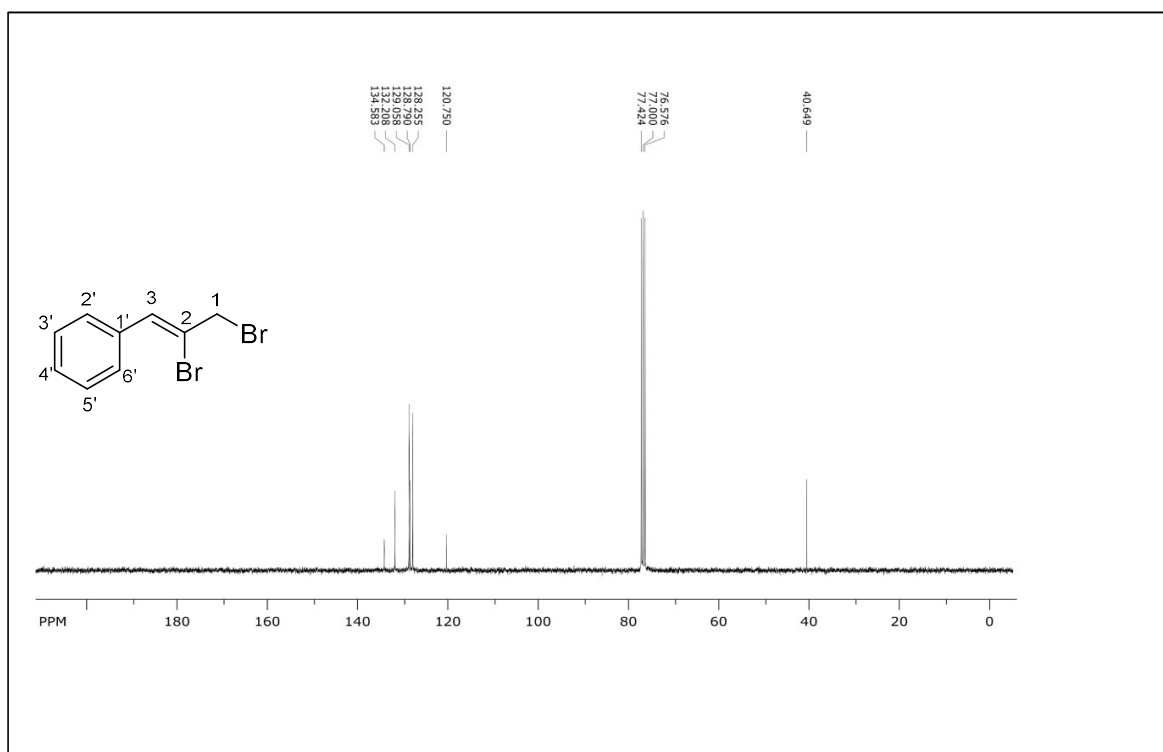


Fig. 2. ^{13}C NMR (75 MHz) spectrum of (Z)-1a in CDCl_3 .

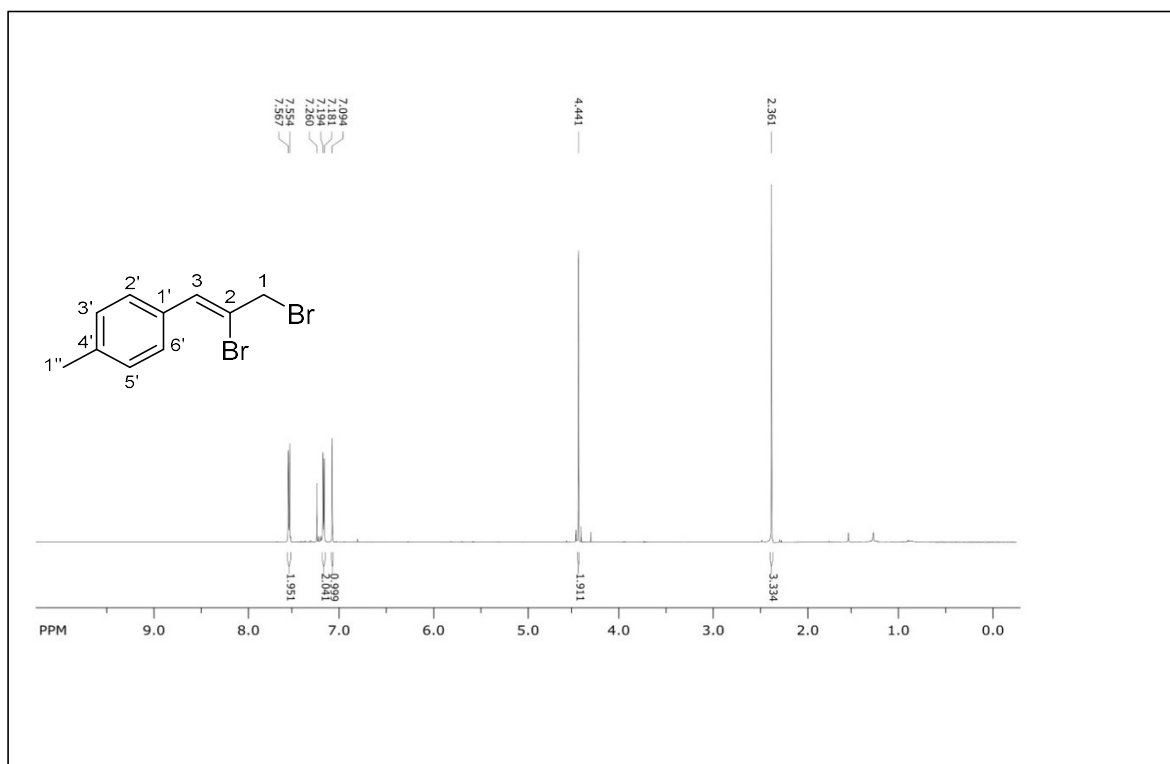


Fig. 3. ^1H NMR (600 MHz) spectrum of (Z)-**1b** in CDCl_3 .

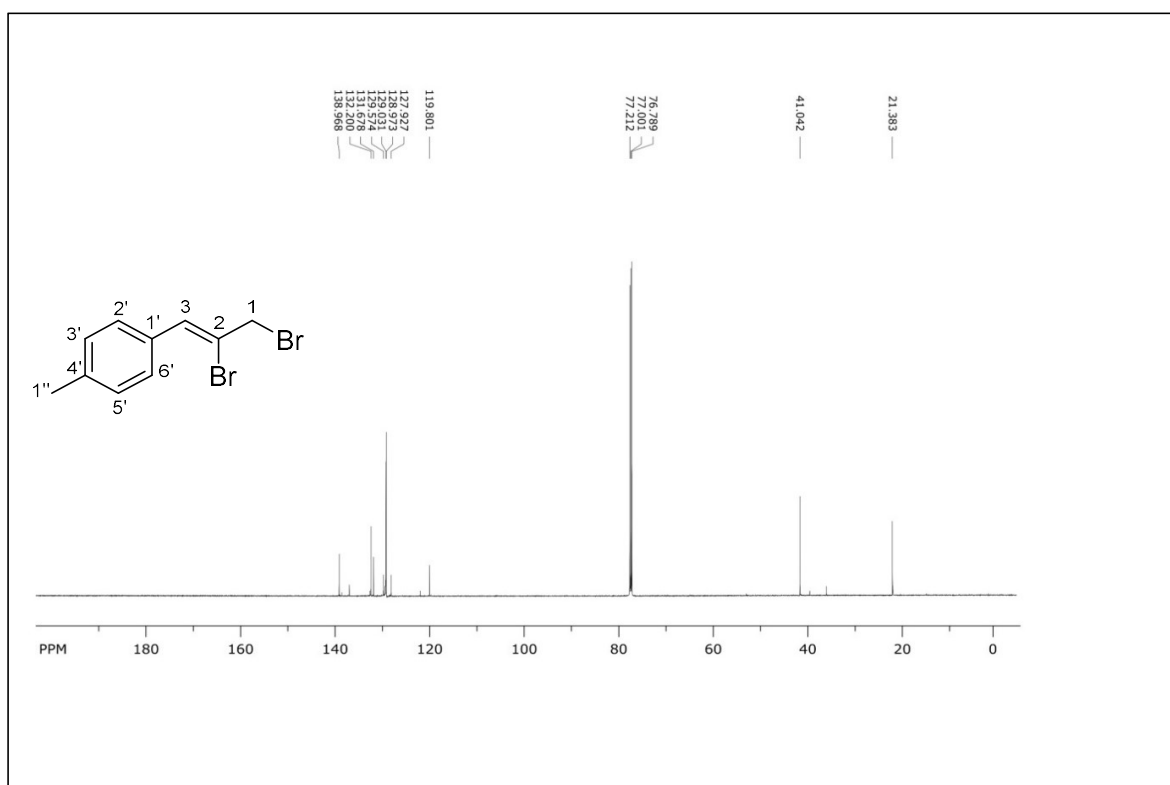


Fig. 4. ^{13}C NMR (150 MHz) spectrum of (Z)-**1b** in CDCl_3 .

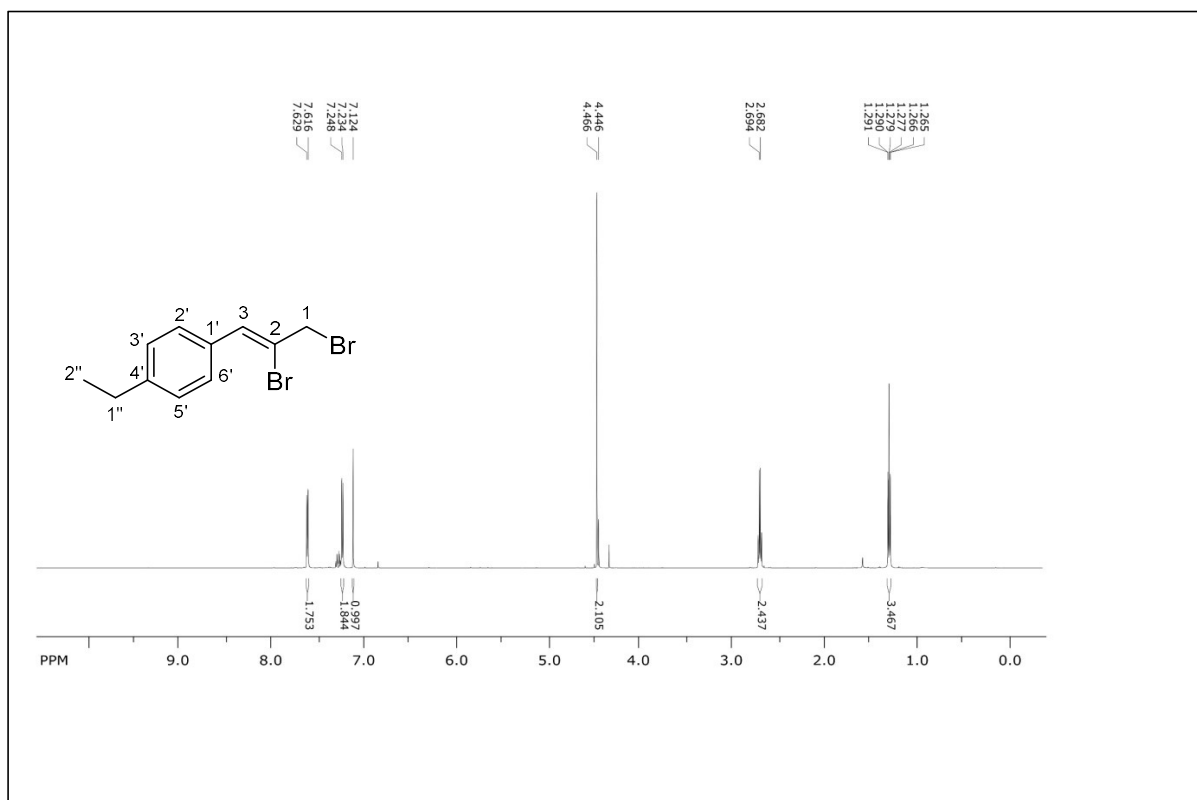


Fig. 5. ¹H NMR (600 MHz) spectrum of (Z)-1c in CDCl₃.

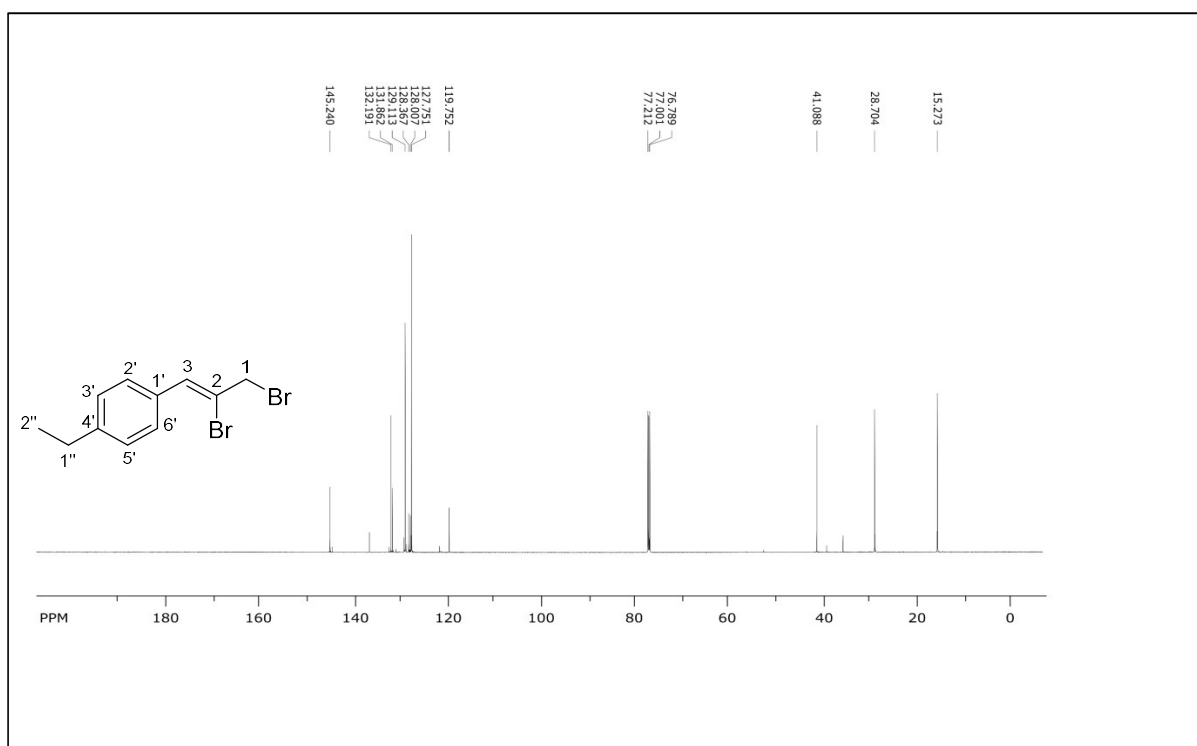


Fig. 6. ¹³C NMR (150 MHz) spectrum of (Z)-1c in CDCl₃.

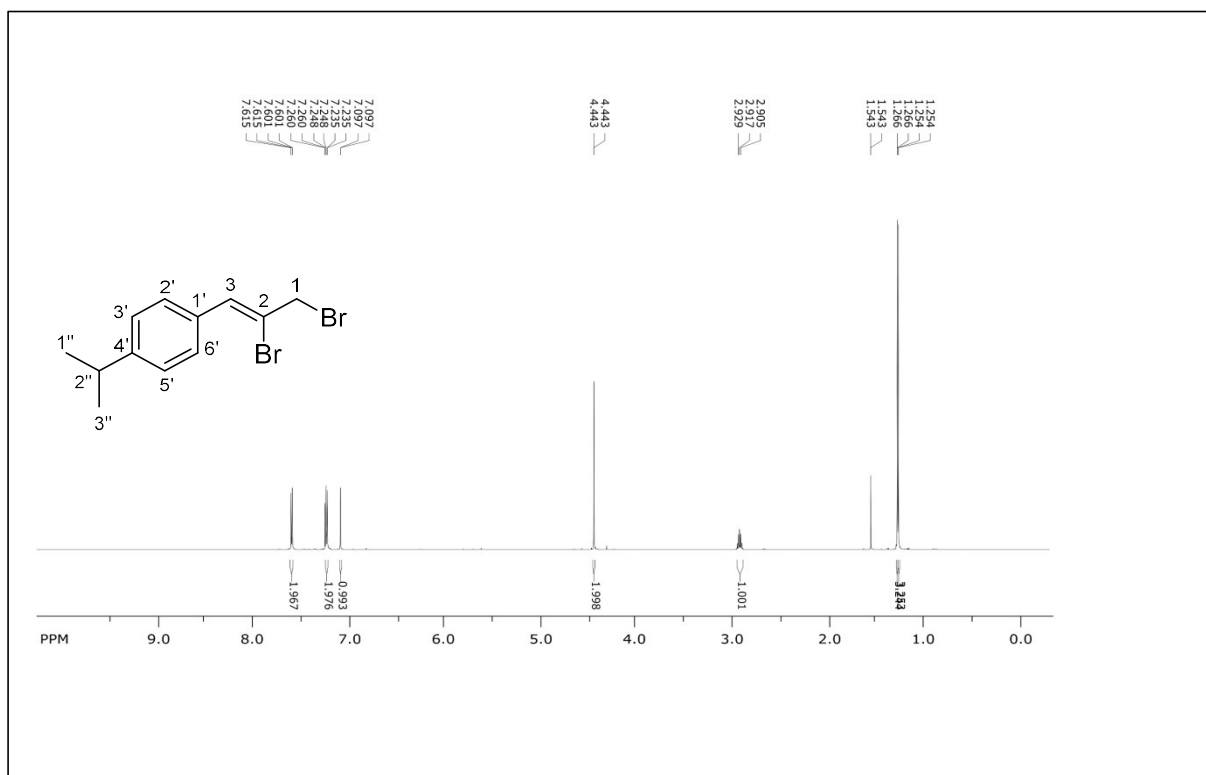


Fig. 7. ¹H NMR (600 MHz) spectrum of (Z)-1d in CDCl₃.

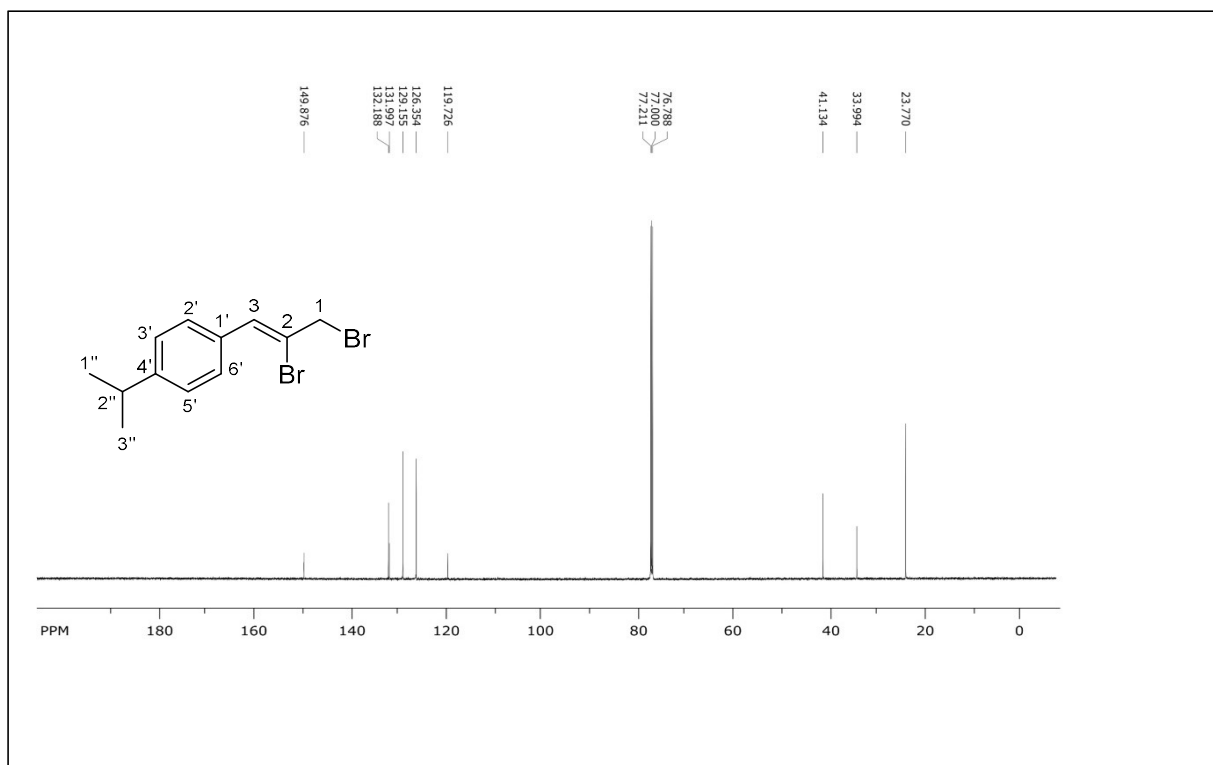


Fig. 8. ¹³C NMR (150 MHz) spectrum of (Z)-1d in CDCl₃.

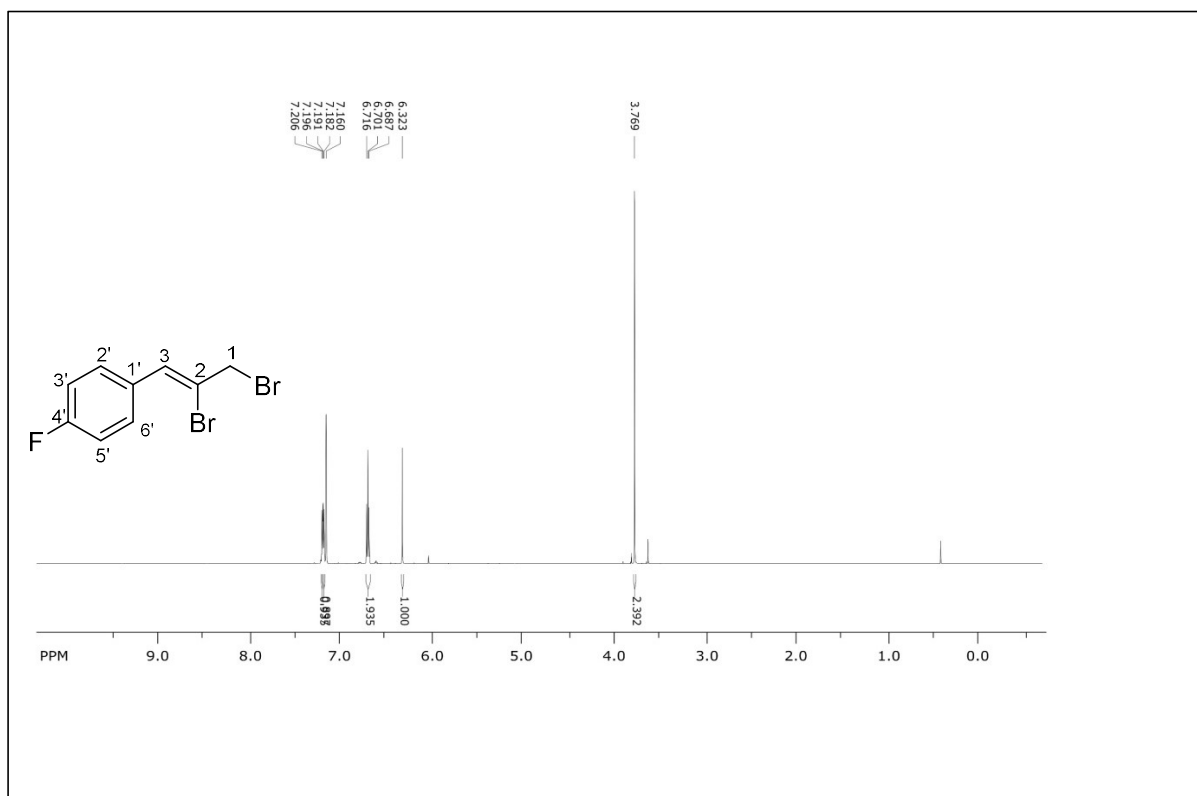


Fig. 9. ¹H NMR (600 MHz) spectrum of (Z)-1e in C₆D₆.

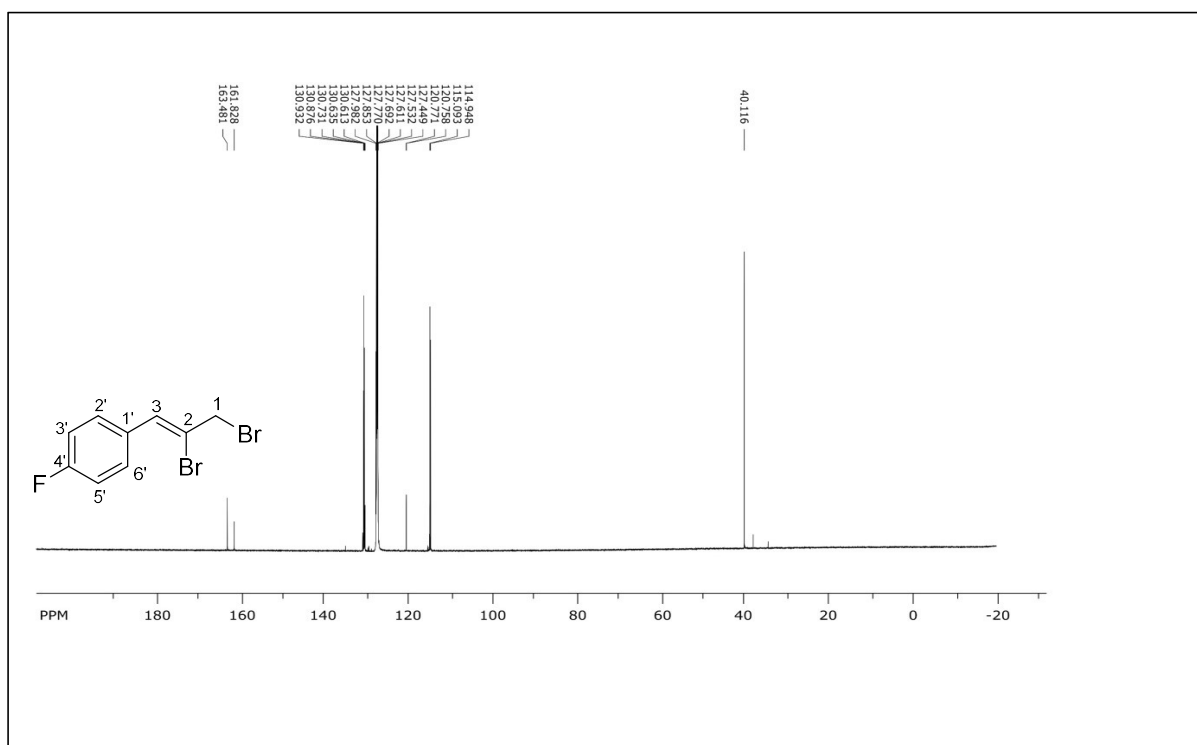


Fig. 10. ¹³C NMR (150 MHz) spectrum of (Z)-1e in C₆D₆.

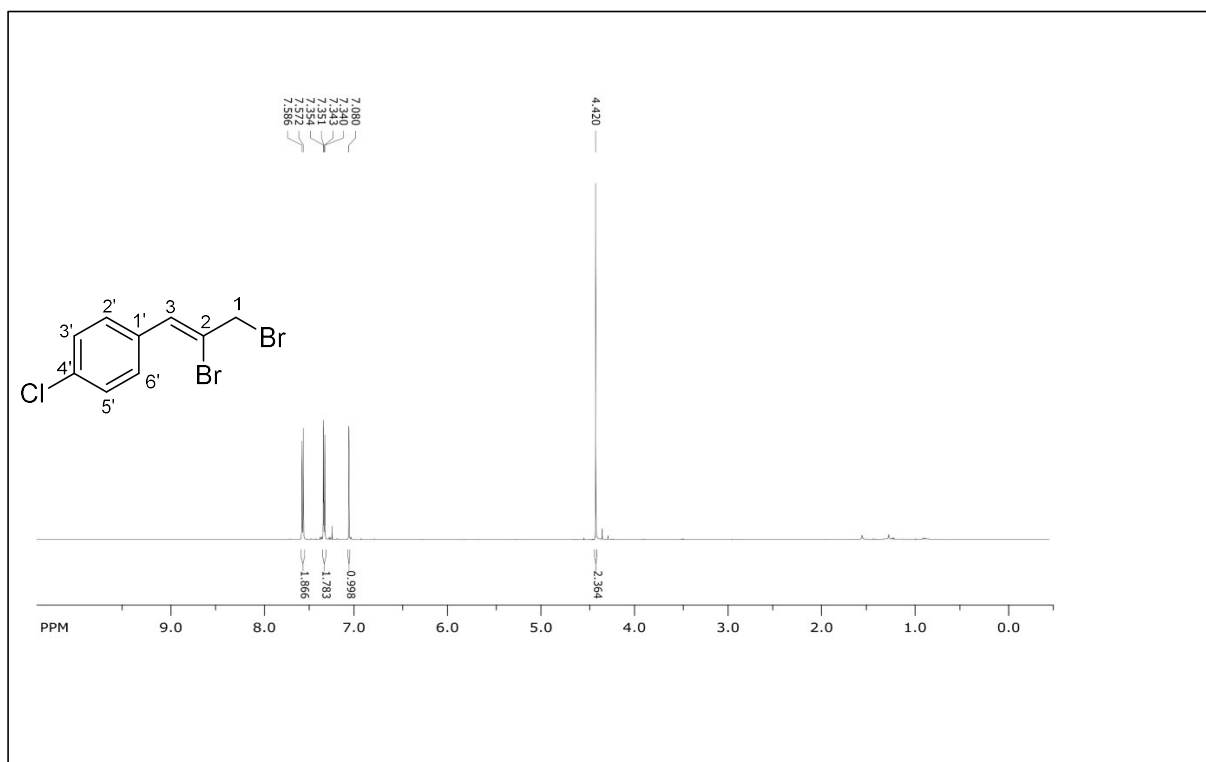


Fig. 11. ¹H NMR (600 MHz) spectrum of (Z)-1f in CDCl₃.

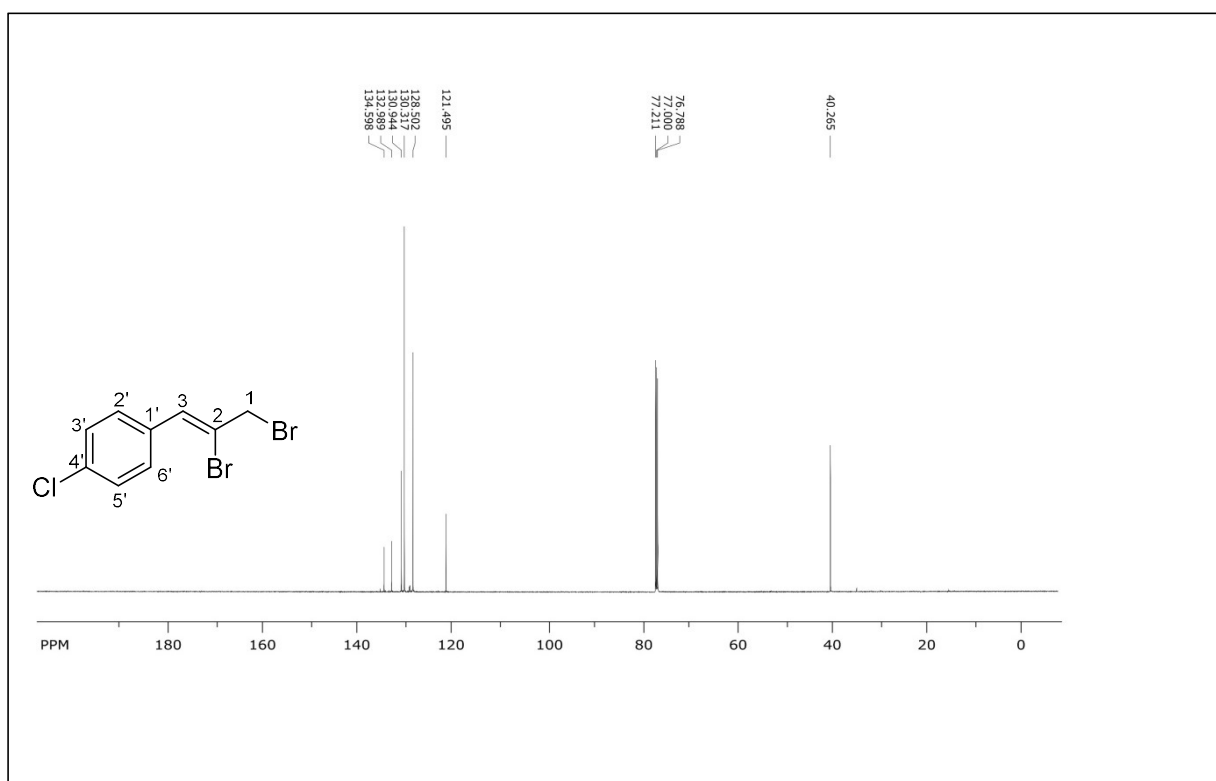


Fig. 12. ¹³C NMR (150 MHz) spectrum of (Z)-1f in CDCl₃.

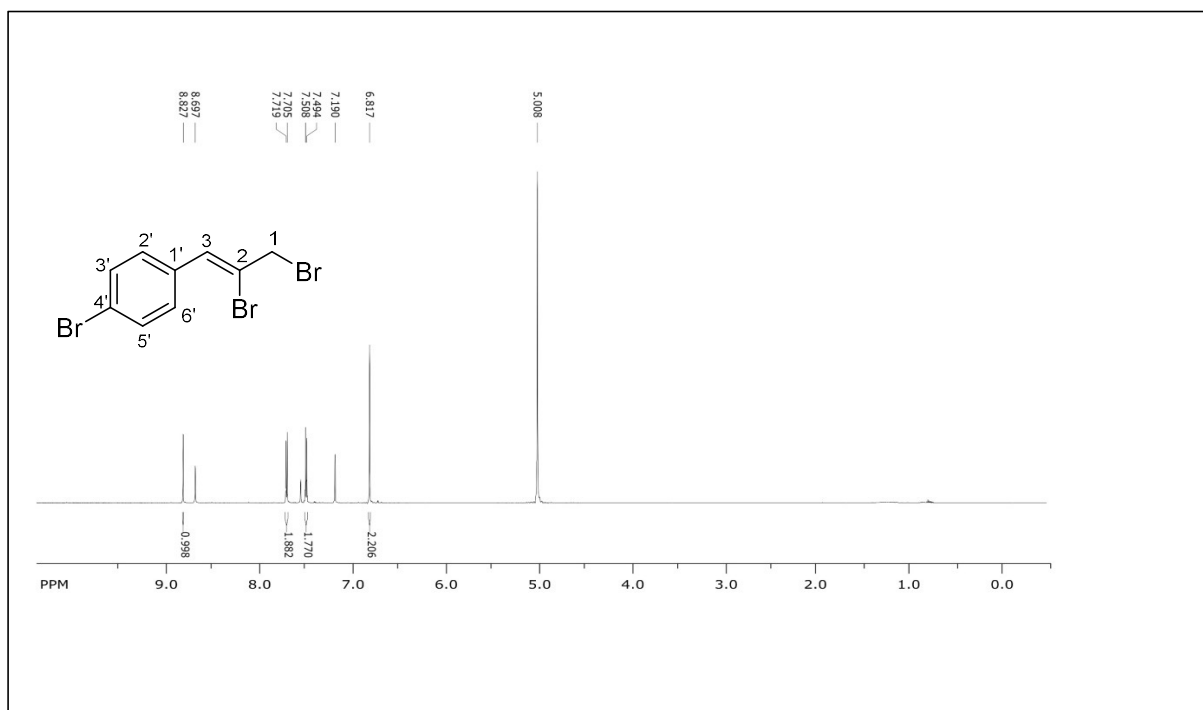


Fig. 13. ¹H NMR (600 MHz) spectrum of (Z)-1g in pyridine-d₅.

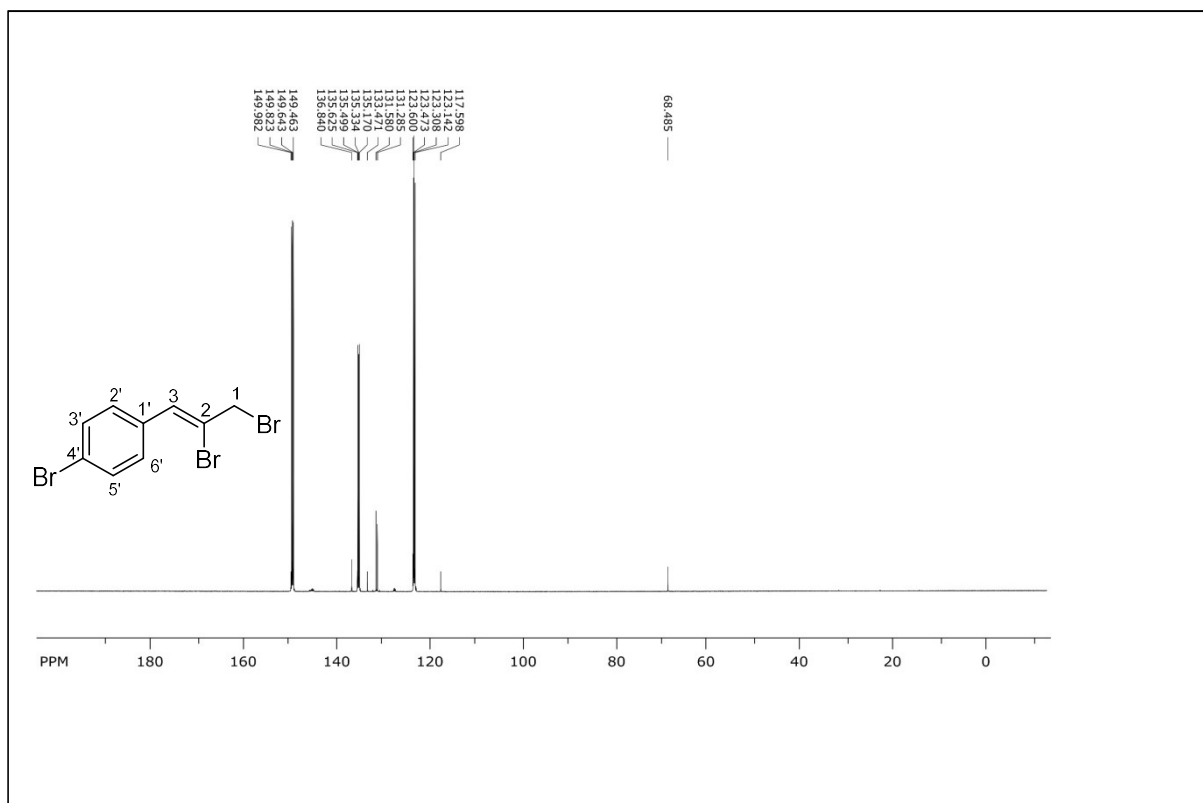


Fig. 14. ¹³C NMR (150 MHz) spectrum of (Z)-1g in pyridine-d₅.

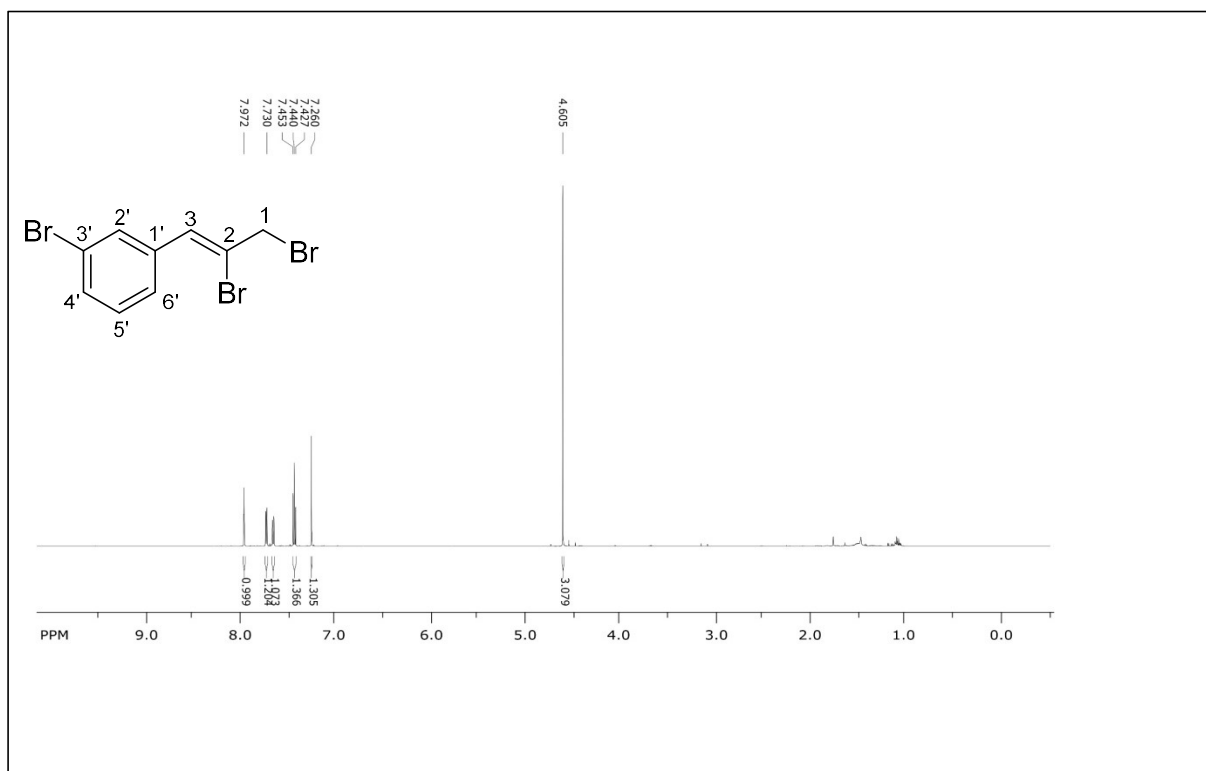


Fig. 15. ¹H NMR (600 MHz) spectrum of (Z)-1h in CDCl₃.

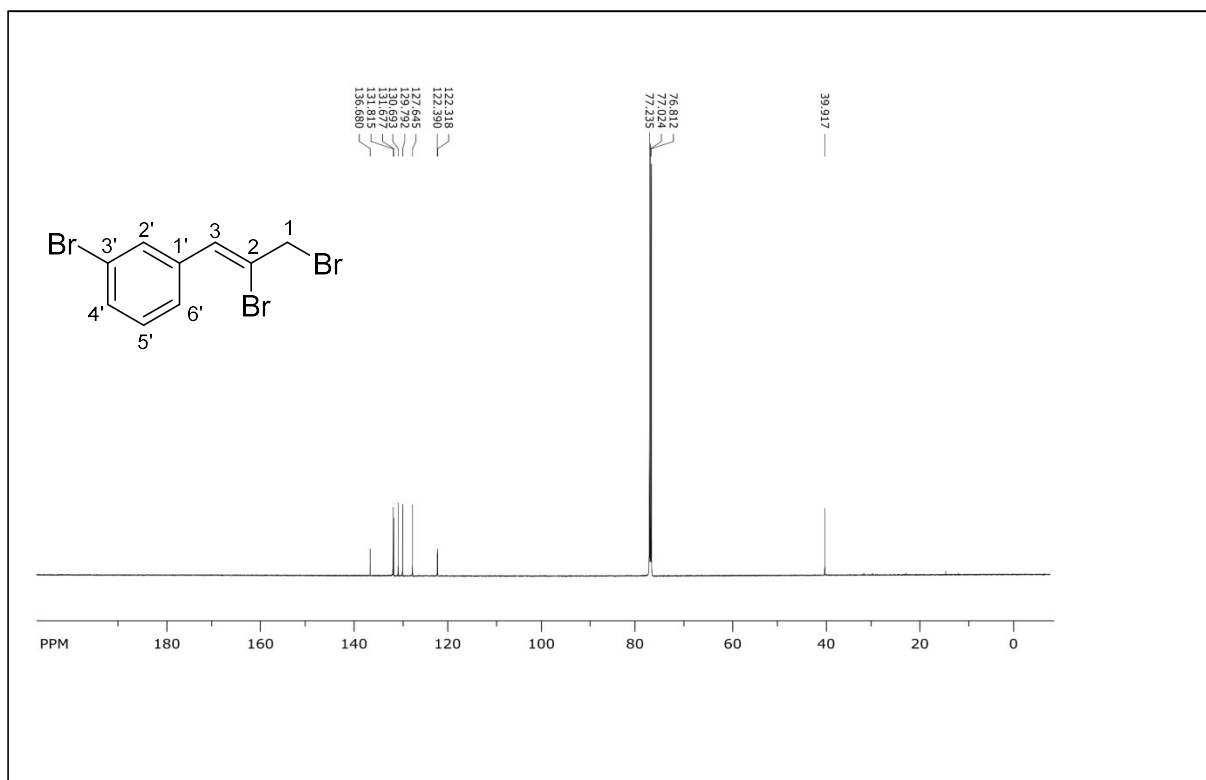


Fig. 16. ¹³C NMR (150 MHz) spectrum of (Z)-1h in CDCl₃.

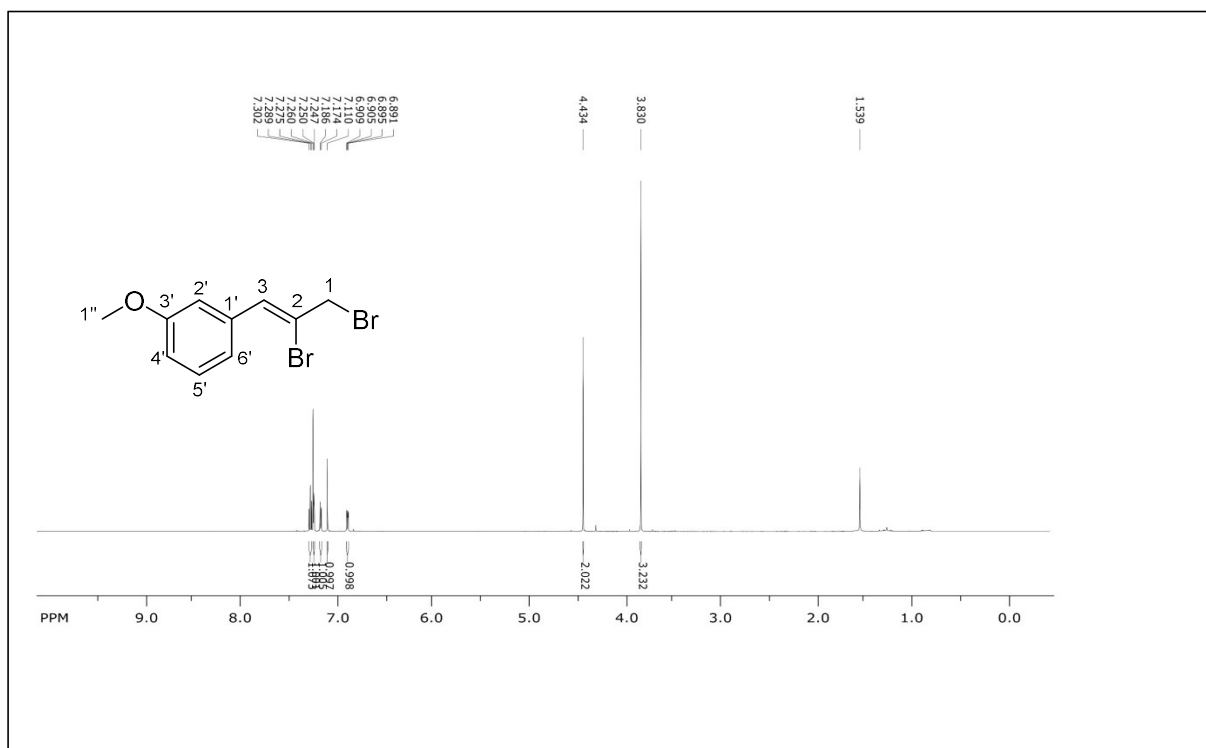


Fig. 17. ¹H NMR (600 MHz) spectrum of (Z)-1i in CDCl₃.

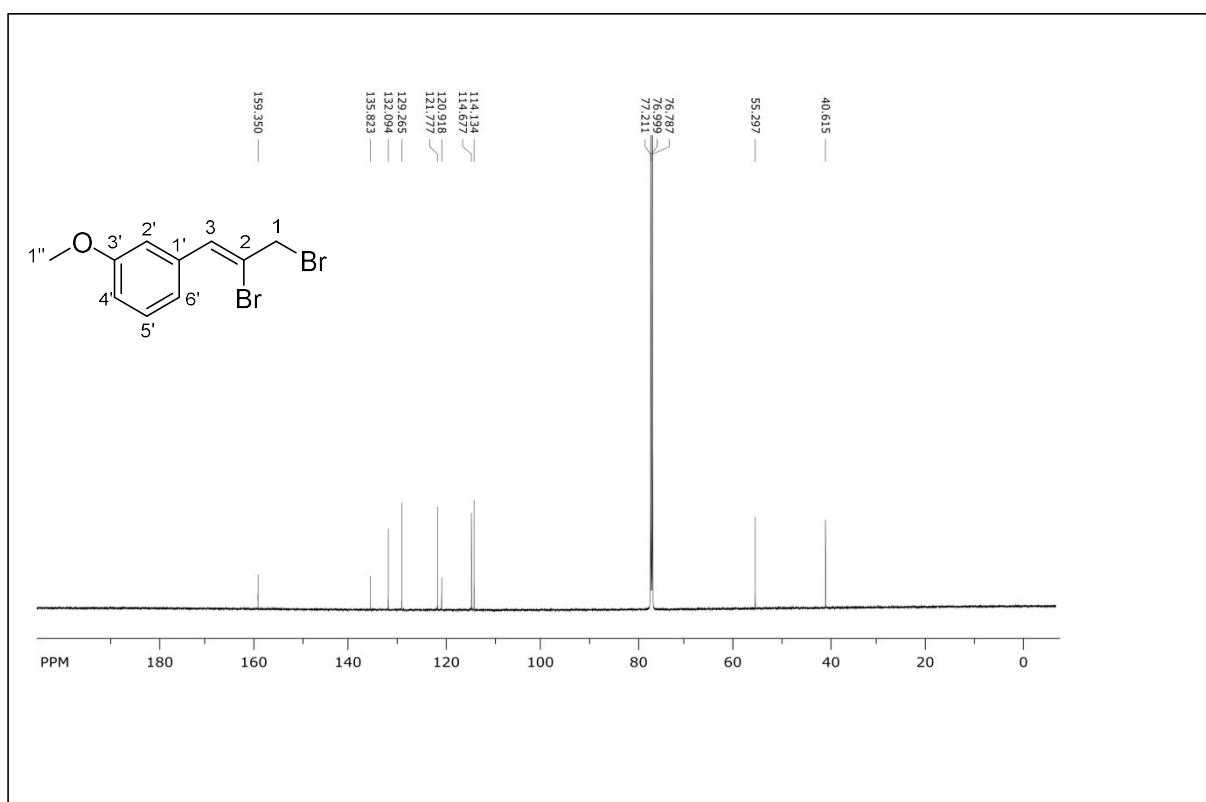


Fig. 18. ¹³C NMR (150 MHz) spectrum of (Z)-1i in CDCl₃.

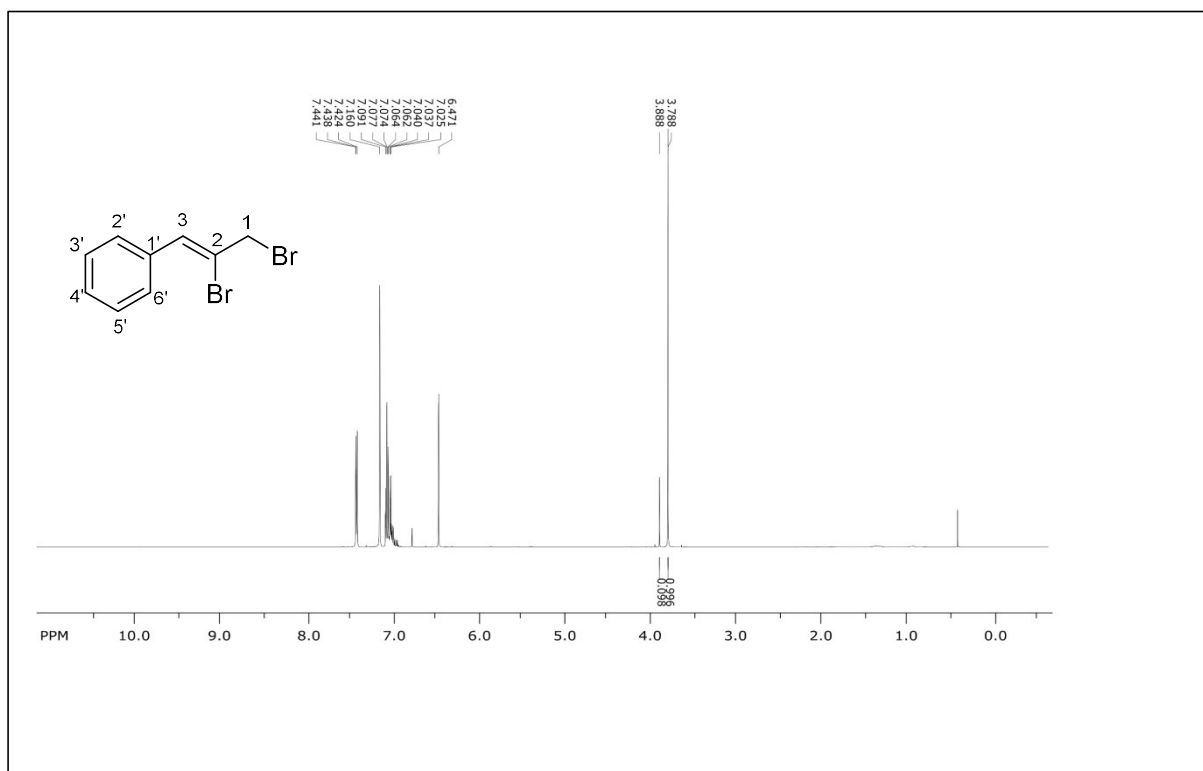


Fig. 19. ¹H NMR (500 MHz) spectrum of the mixture (Z:E = 90:10) of (Z)-1a in C₆D₆.

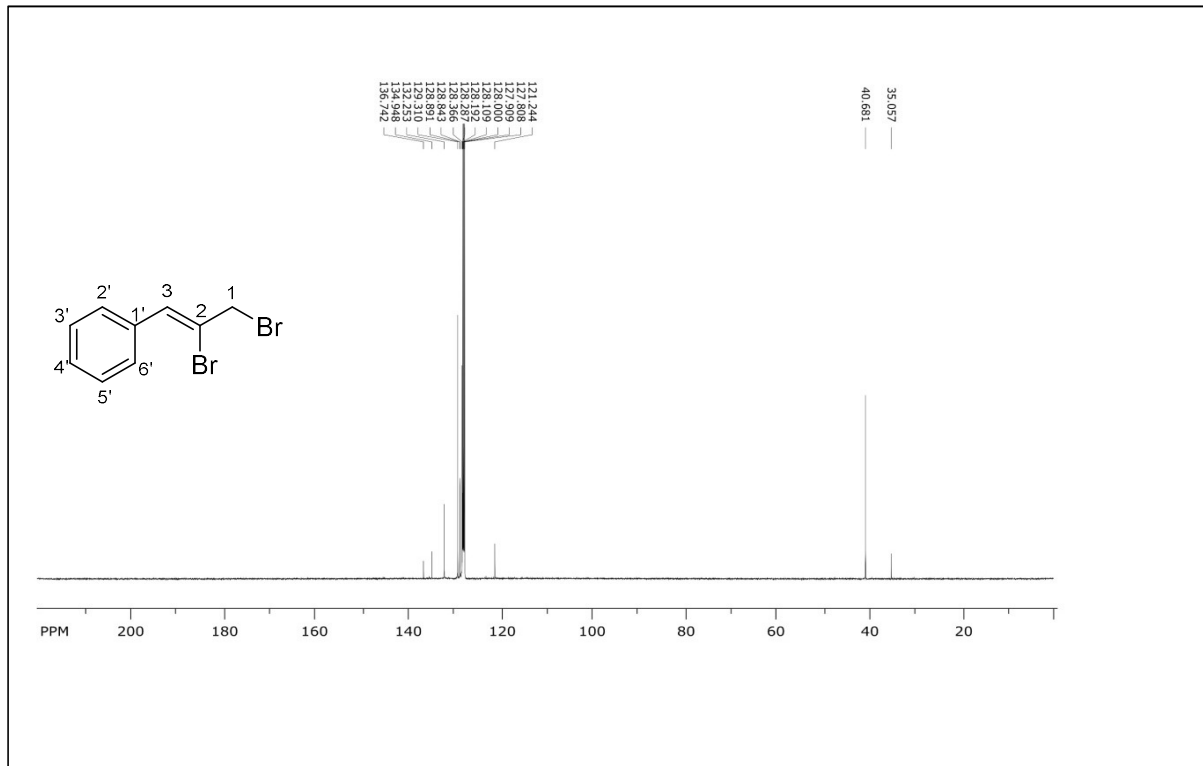


Fig. 20. ¹³C NMR (125 MHz) spectrum of the mixture (Z:E = 90:10) of (Z)-1a in C₆D₆.

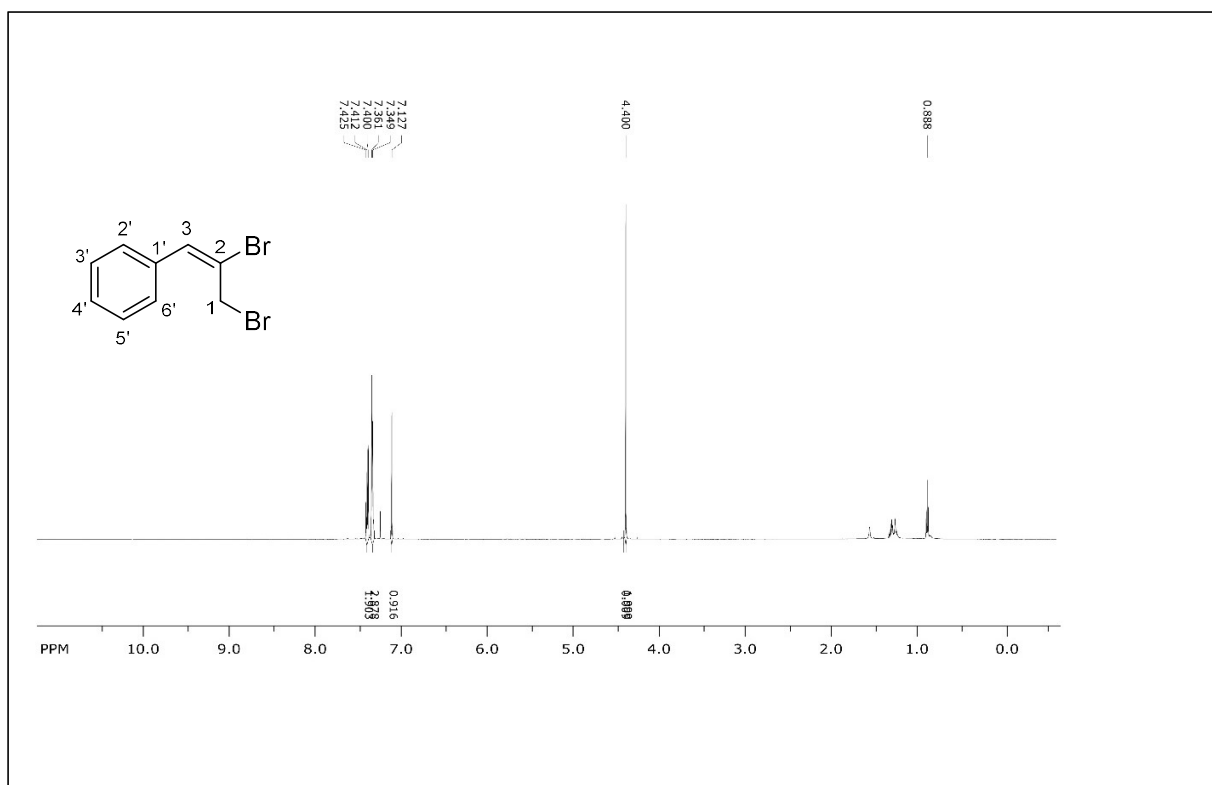


Fig. 21. ^1H NMR (600 MHz) spectrum of (*E*)-**1a** in CDCl_3 .

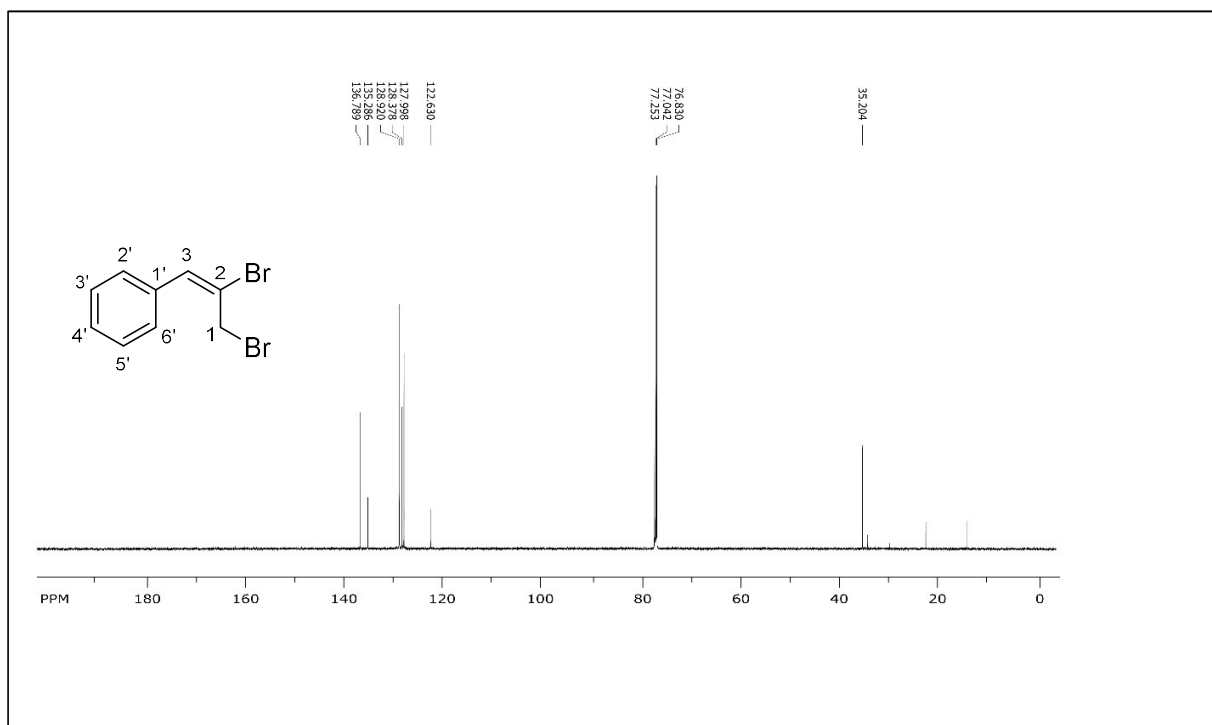


Fig. 22. ^{13}C NMR (150 MHz) spectrum of (*E*)-**1a** in CDCl_3 .

9. ¹H and ¹³C NMR spectra of (Z)-3a-I

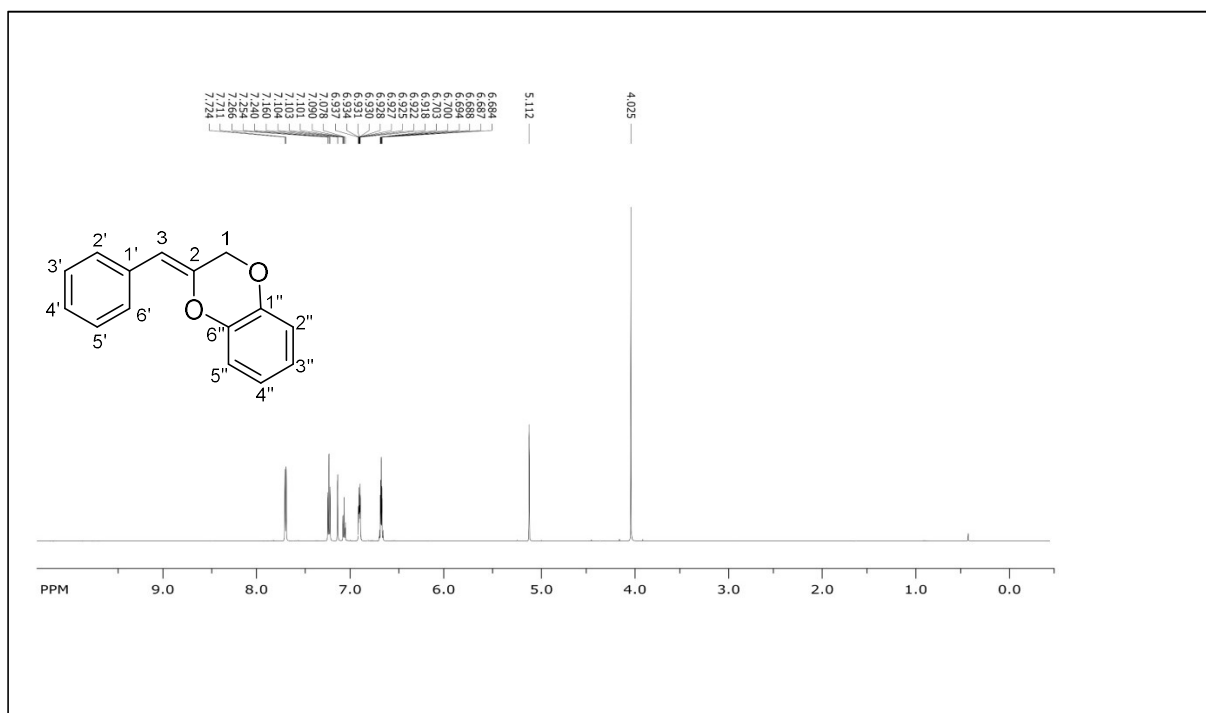


Fig. 23. ¹H NMR (600 MHz) spectrum of (Z)-3a in C₆D₆.

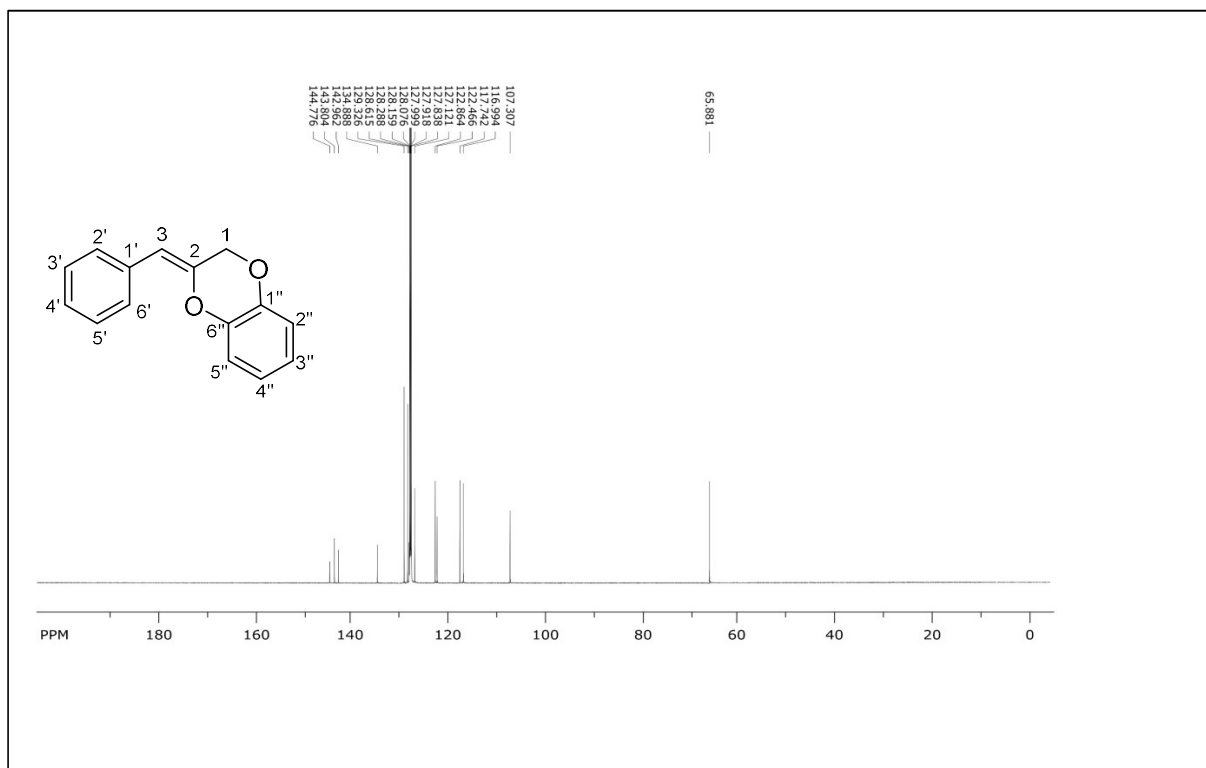


Fig. 24. ¹³C NMR (150 MHz) spectrum of (Z)-3a in C₆D₆.

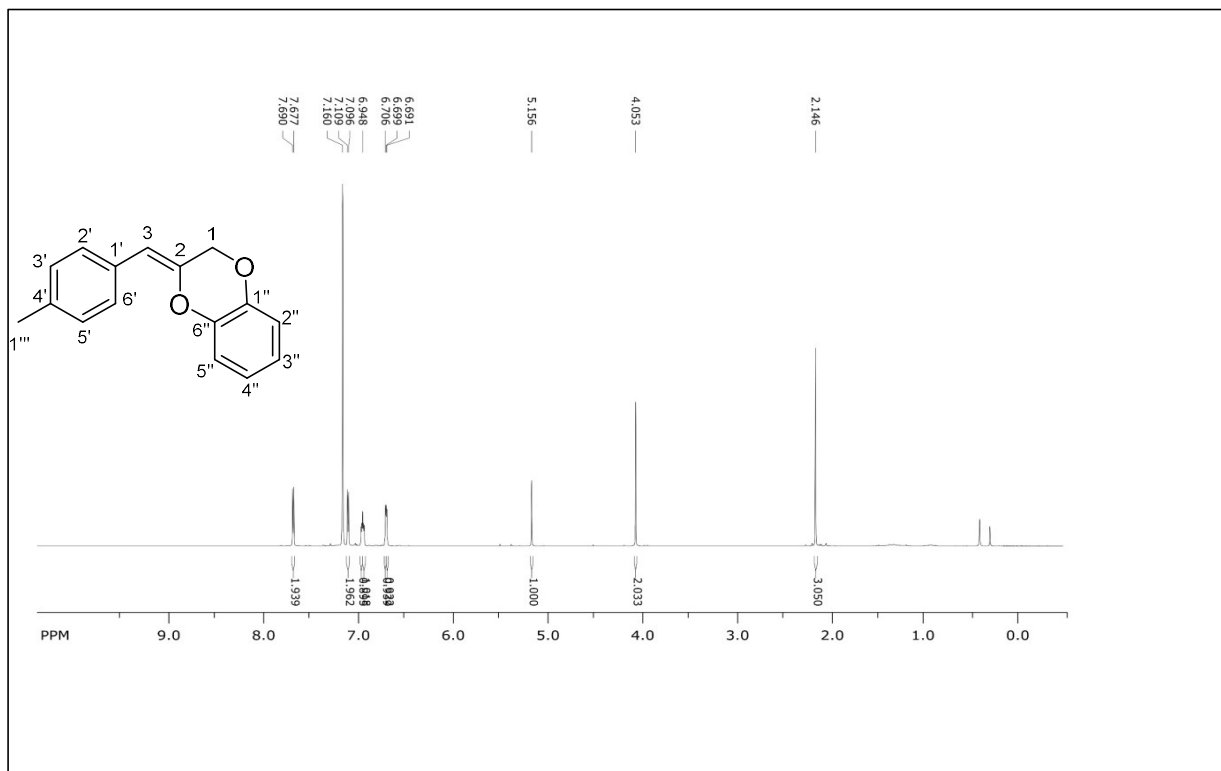


Fig. 25. ^1H NMR (600 MHz) spectrum of (Z)-3b in C_6D_6 .

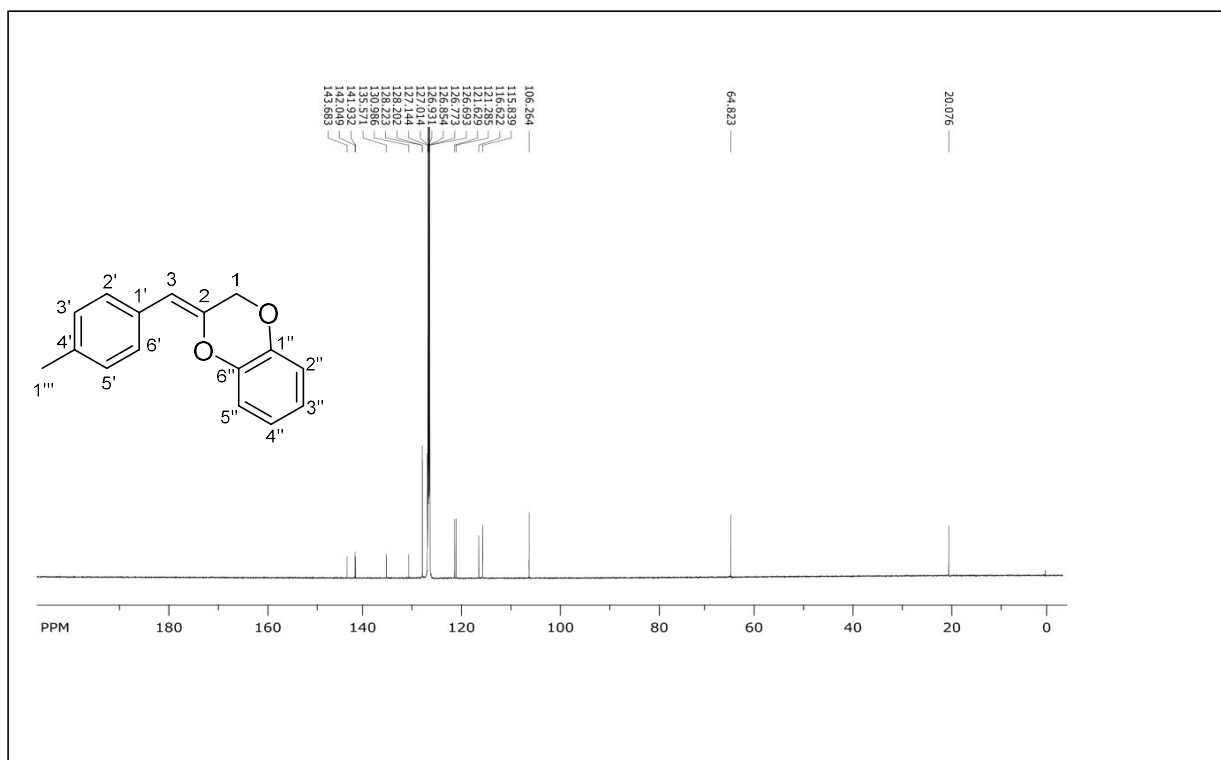


Fig. 26. ^{13}C NMR (150 MHz) spectrum of (Z)-3b in C_6D_6 .

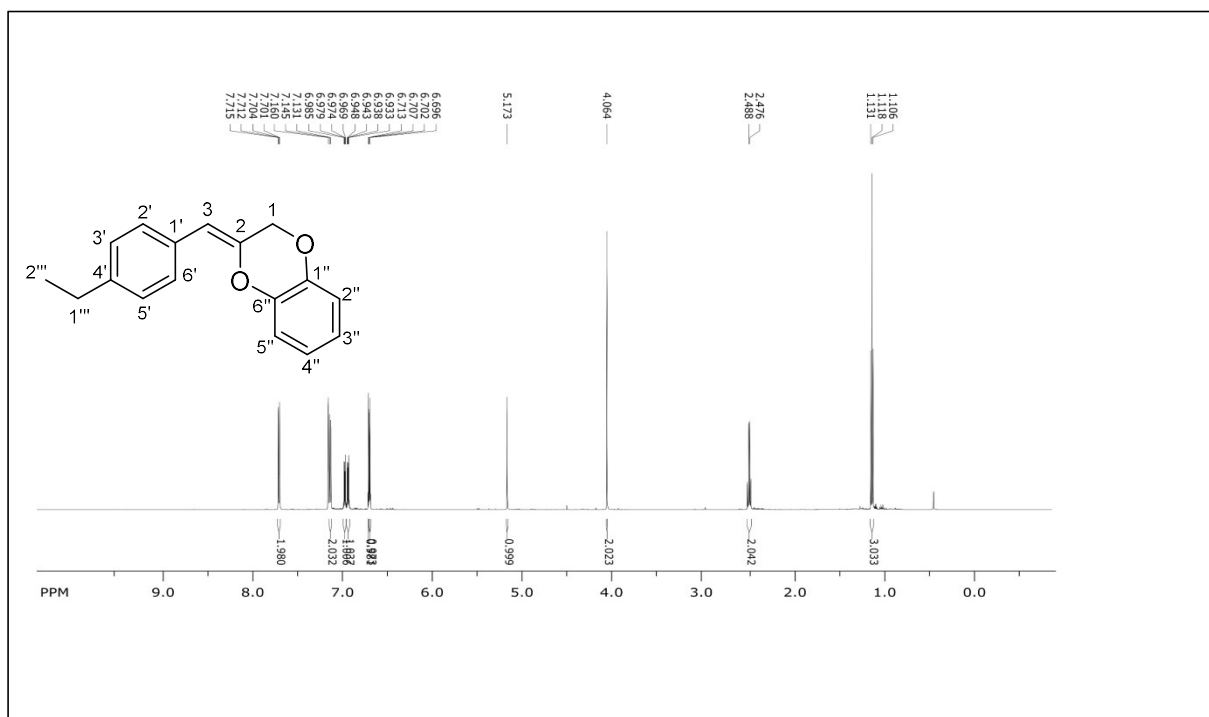


Fig. 27. ^1H NMR (600 MHz) spectrum of (Z)-3c in C_6D_6 .

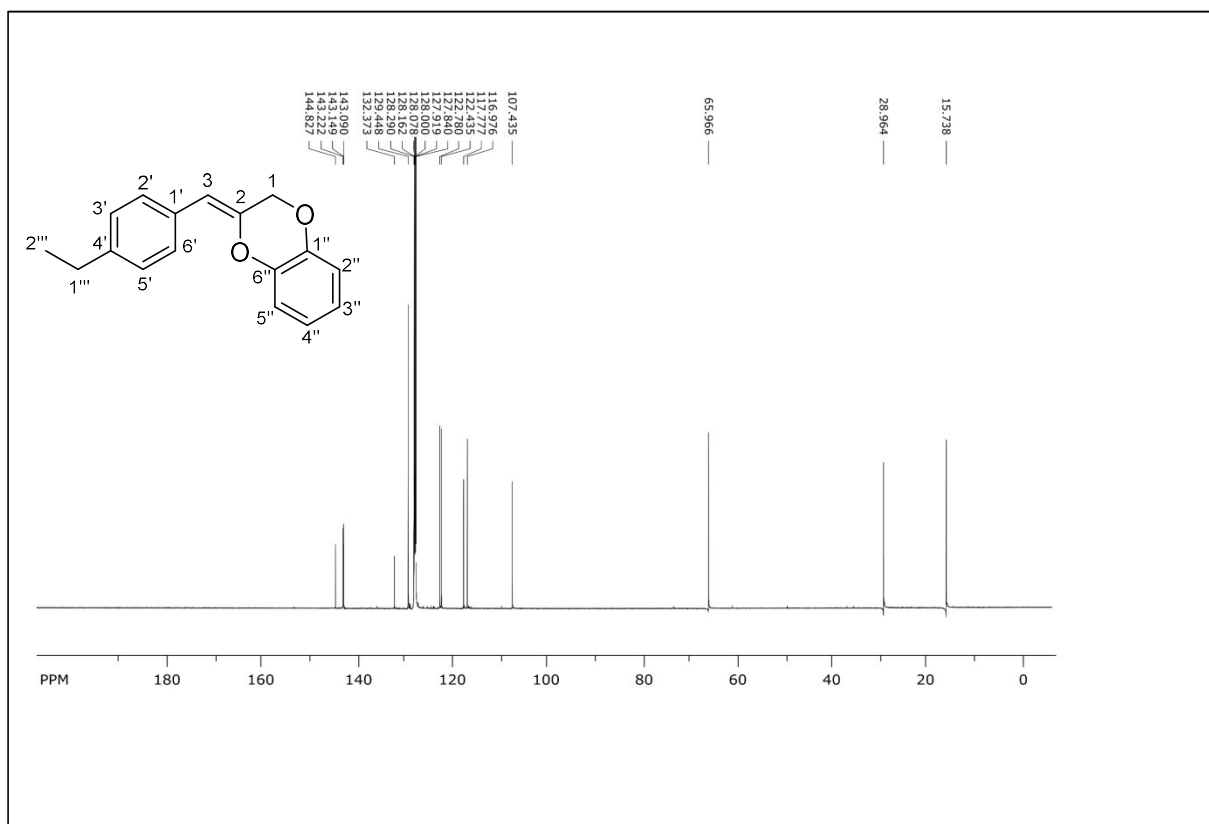
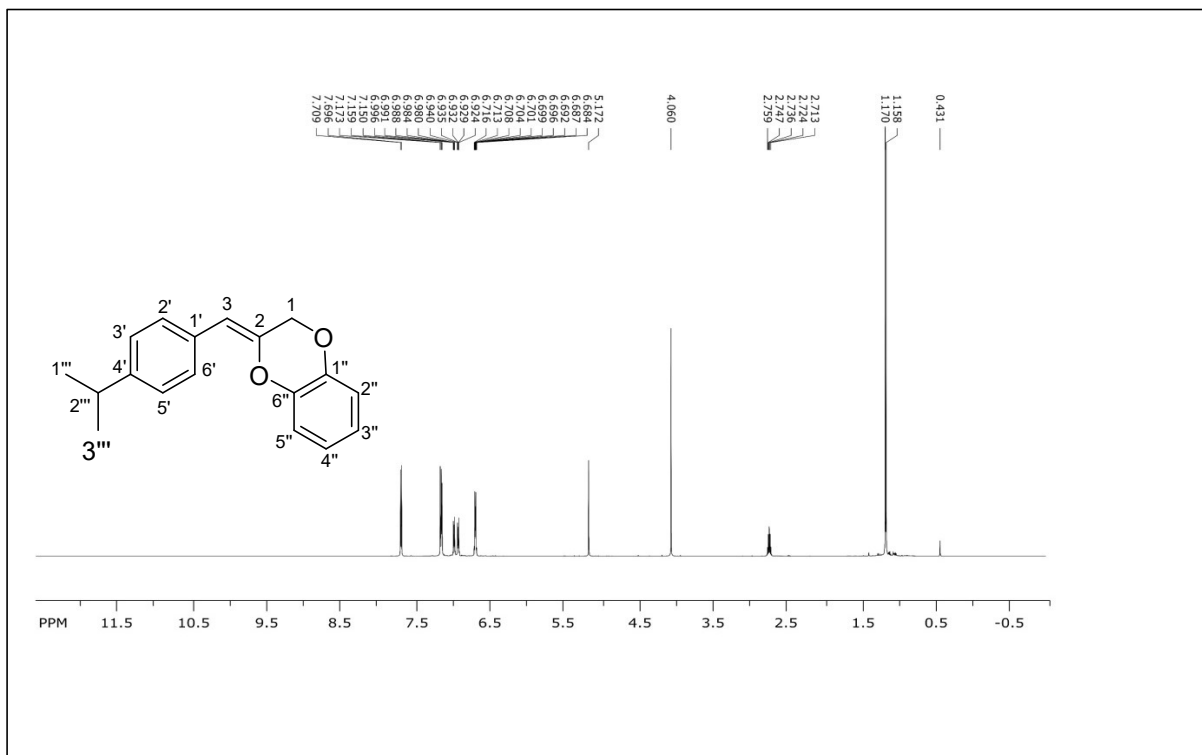


Fig. 28. ^{13}C NMR (150 MHz) spectrum of (Z)-3c in C_6D_6 .



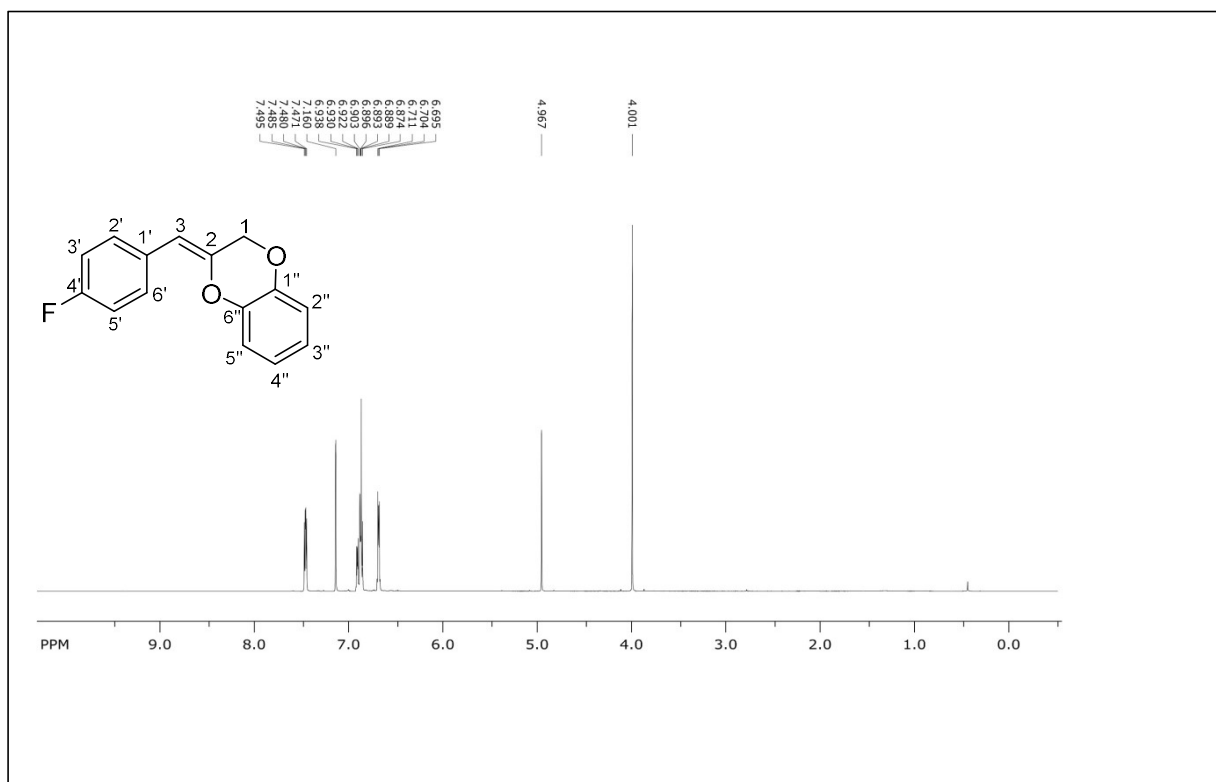
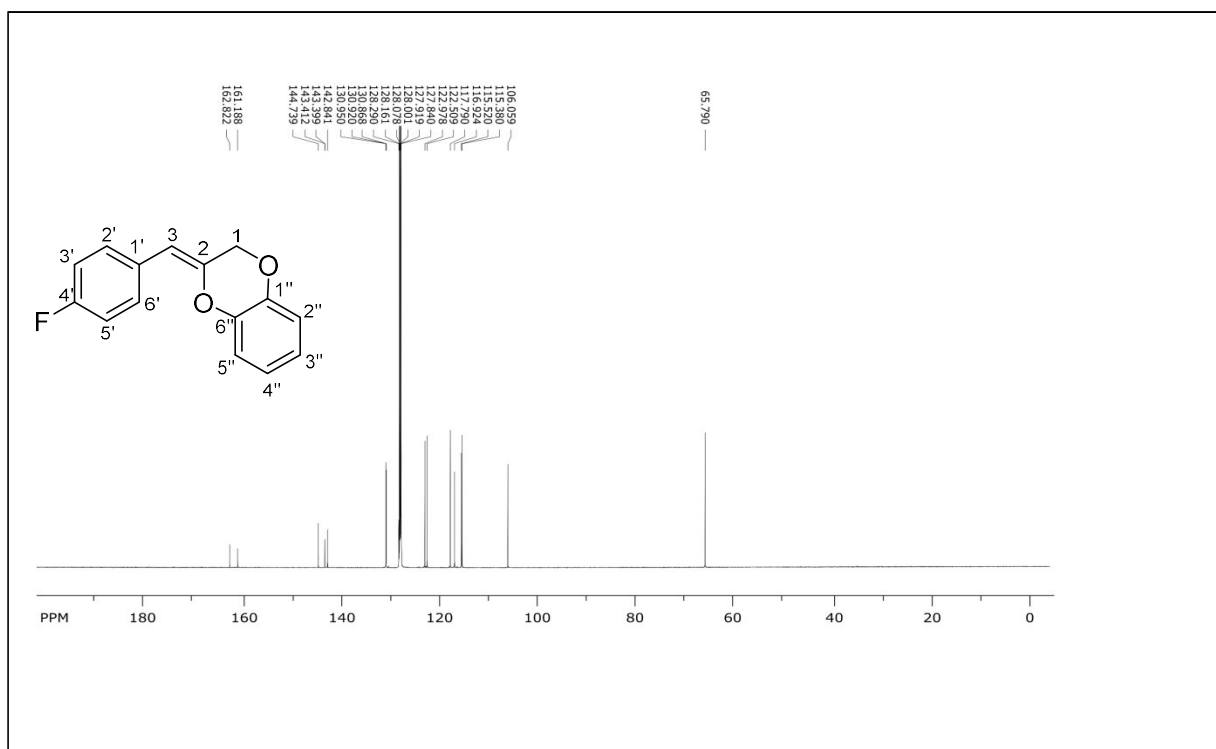


Fig. 31. ¹H NMR (600 MHz) spectrum of (Z)-3e in C₆D₆.



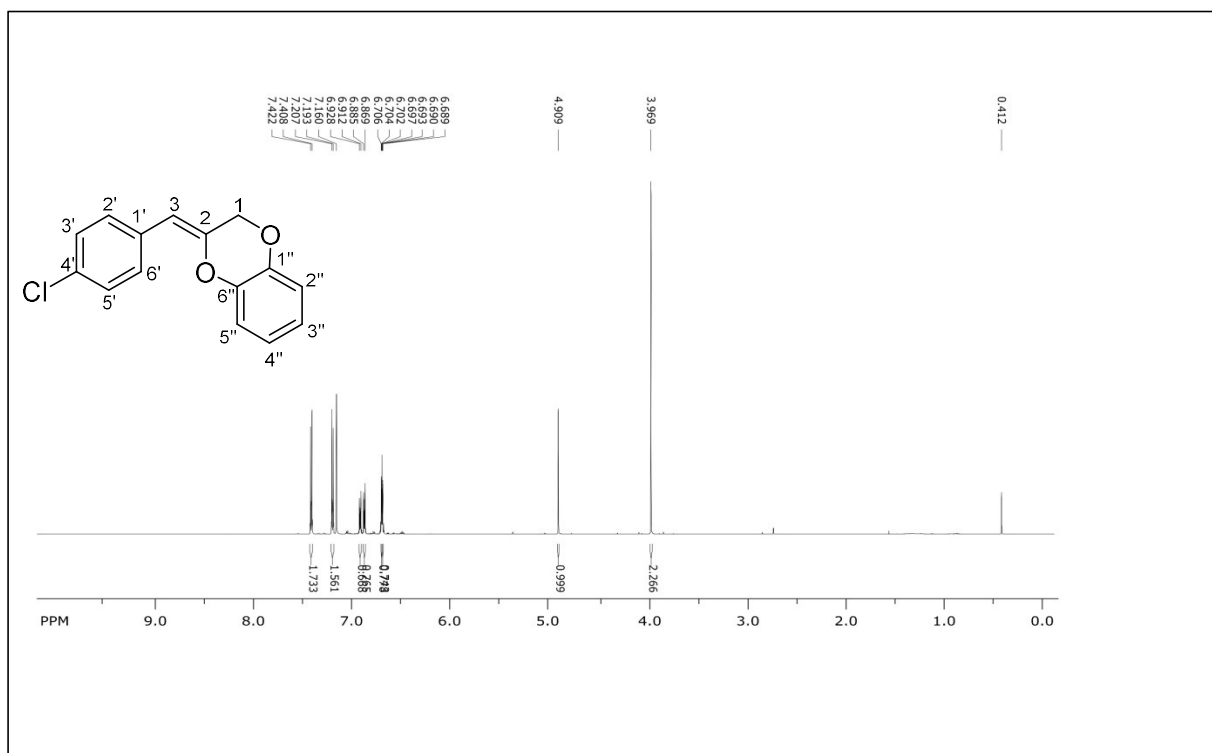


Fig. 33. ^1H NMR (600 MHz) spectrum of (Z)-3f in C_6D_6 .

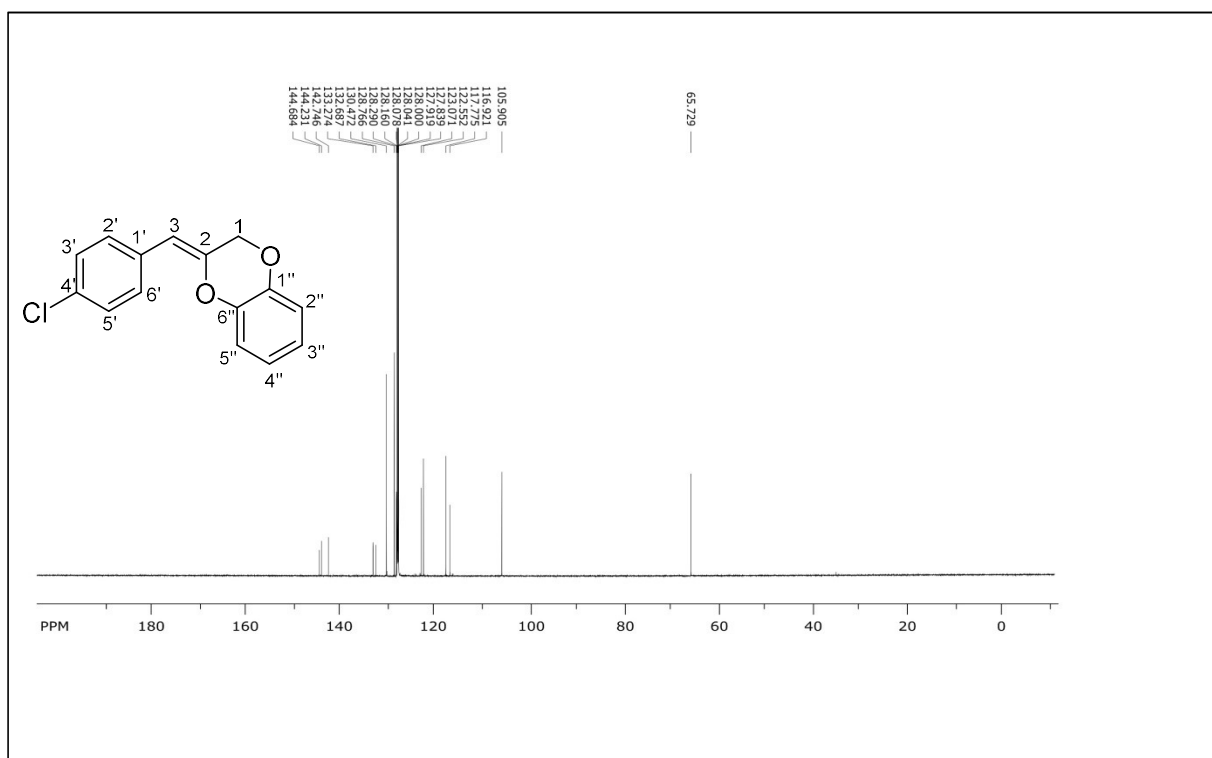
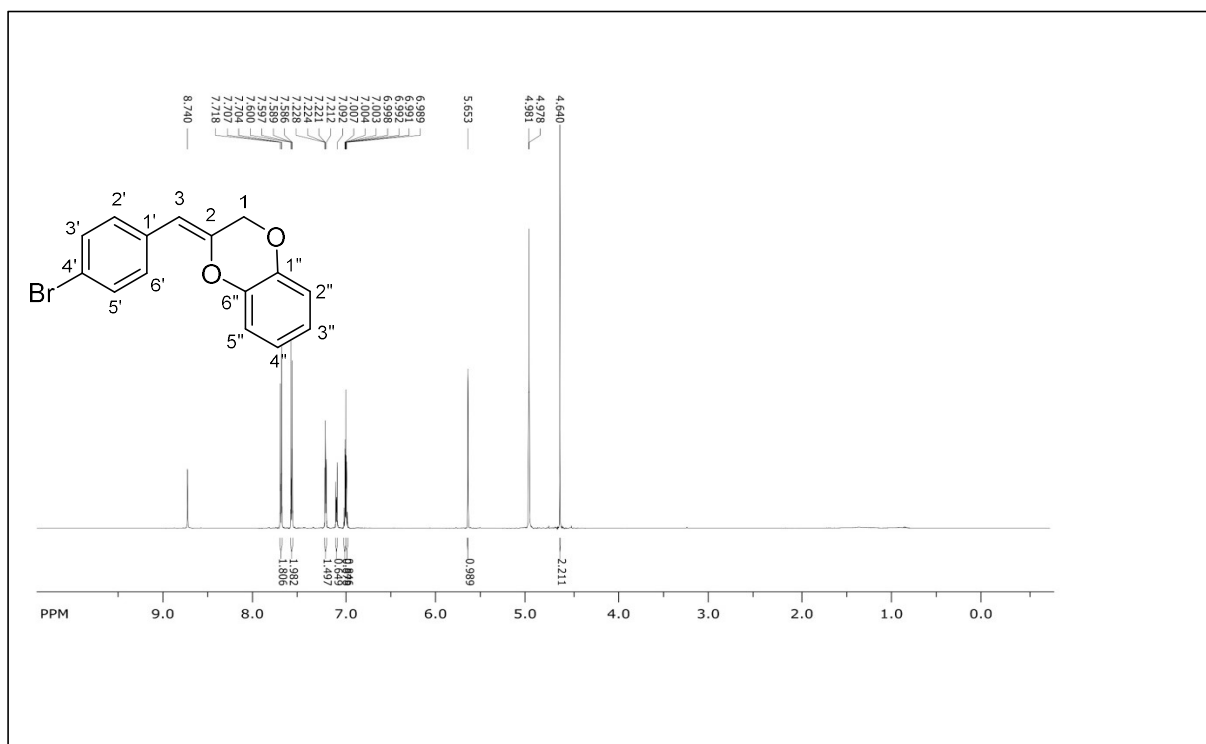


Fig. 34. ^{13}C NMR (150 MHz) spectrum of (Z)-3f in C_6D_6 .



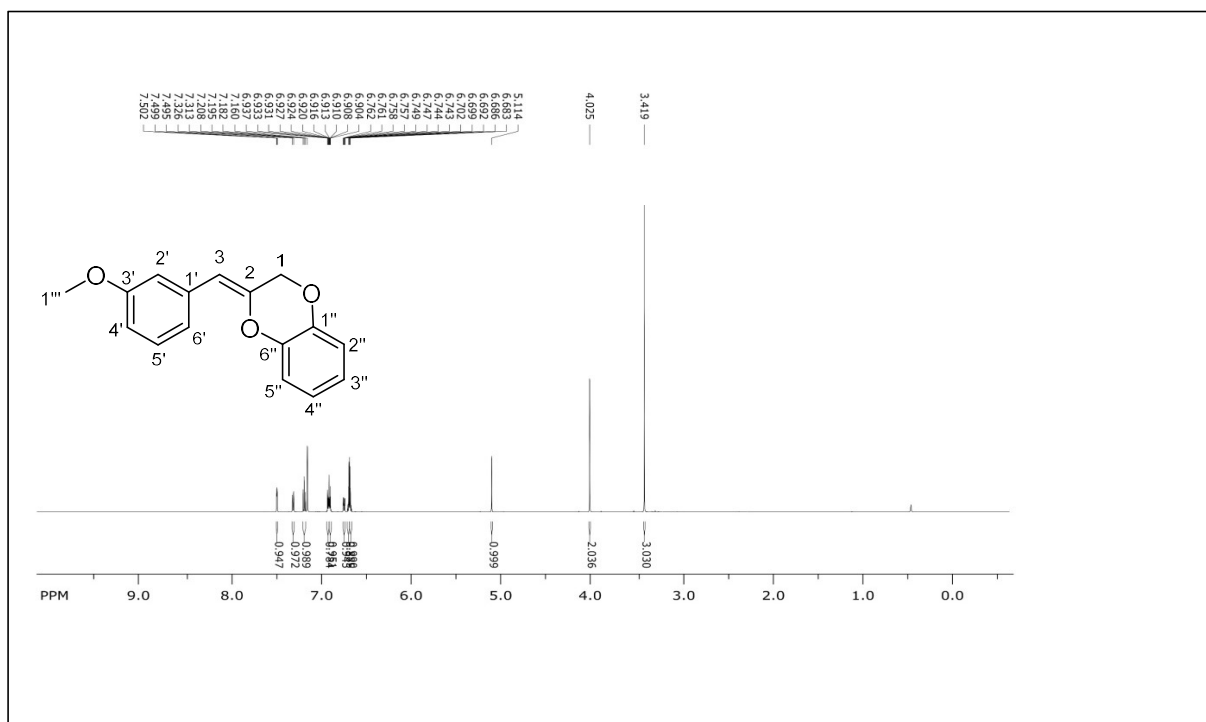


Fig. 39. ^1H NMR (600 MHz) spectrum of (Z)-3i in C_6D_6 .

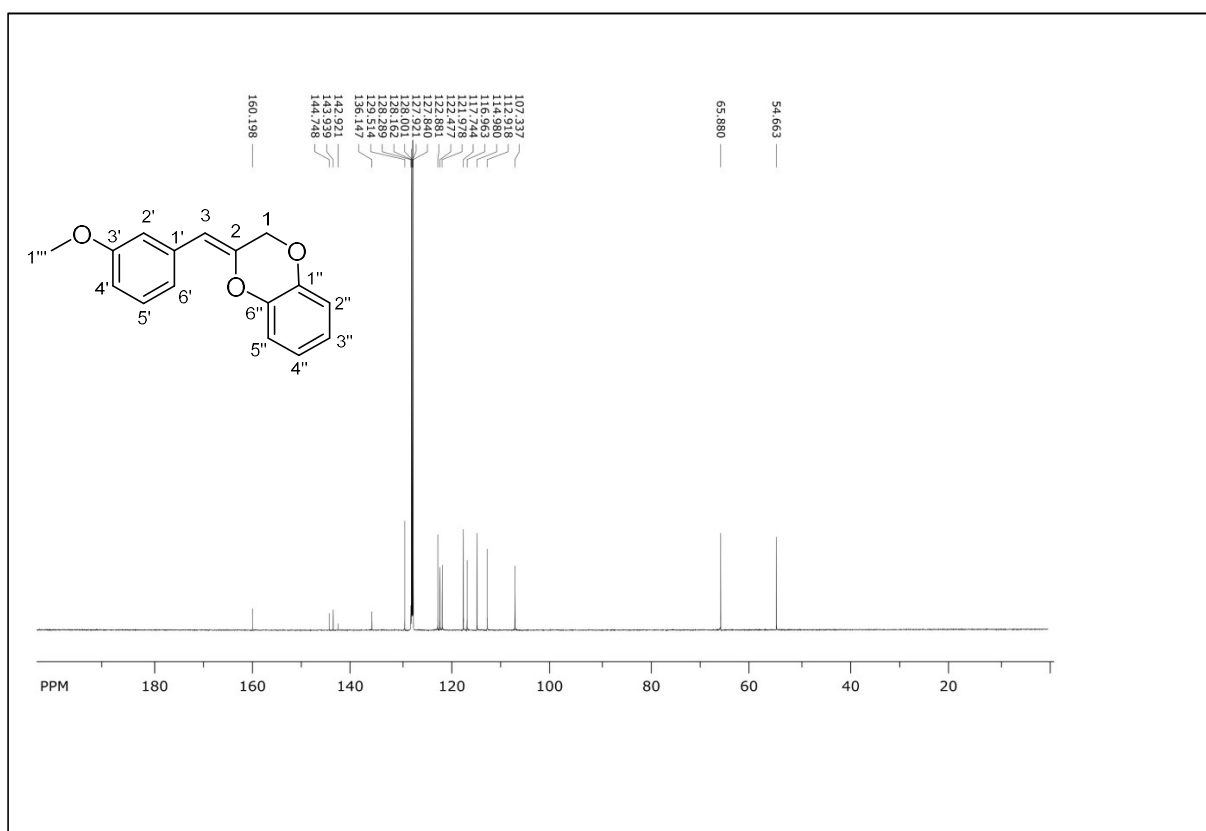


Fig. 40. ^{13}C NMR (150 MHz) spectrum of (Z)-3i in C_6D_6 .

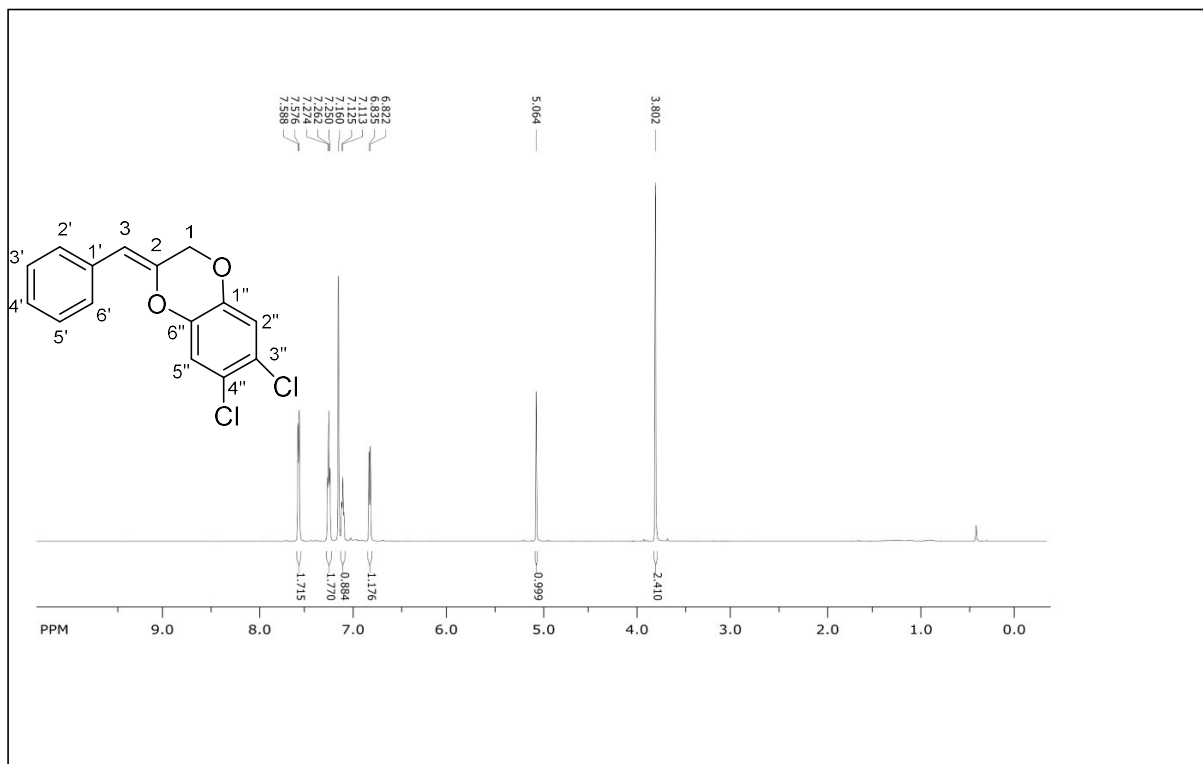


Fig. 41. ¹H NMR (600 MHz) spectrum of (Z)-3j in C₆D₆.

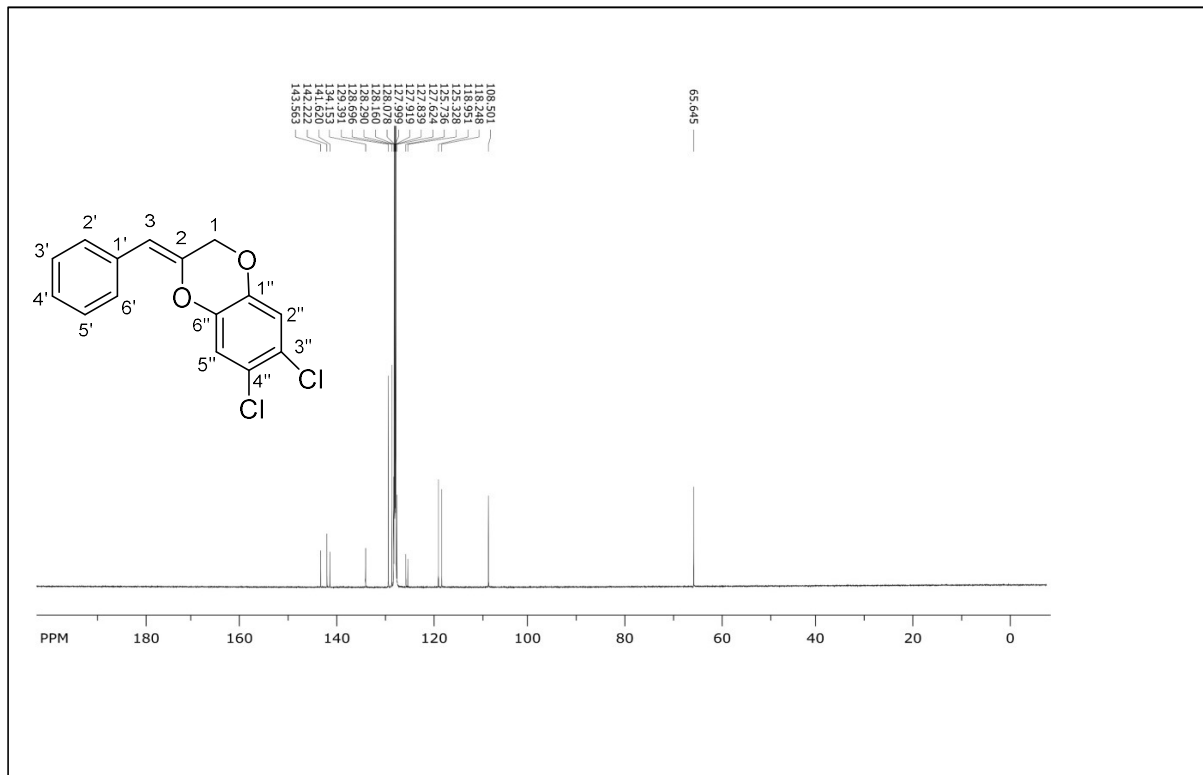
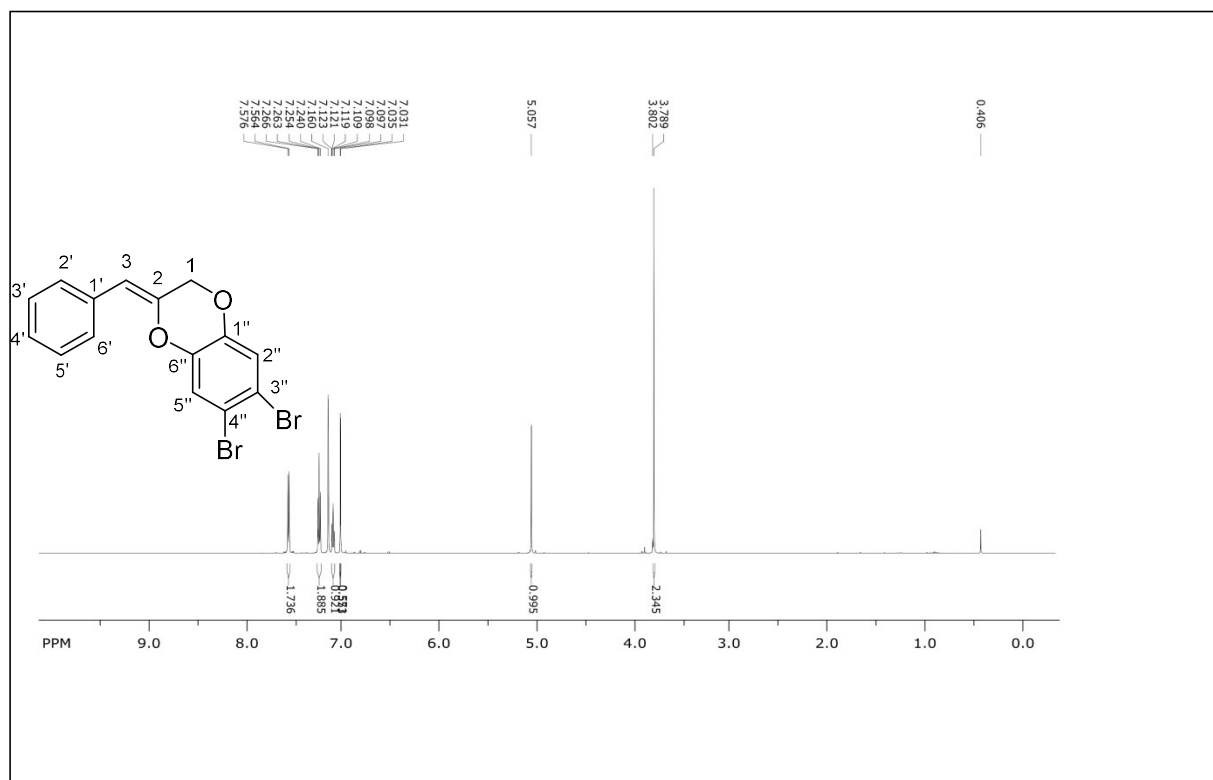


Fig. 42. ¹³C NMR (150 MHz) spectrum of (Z)-3j in C₆D₆.



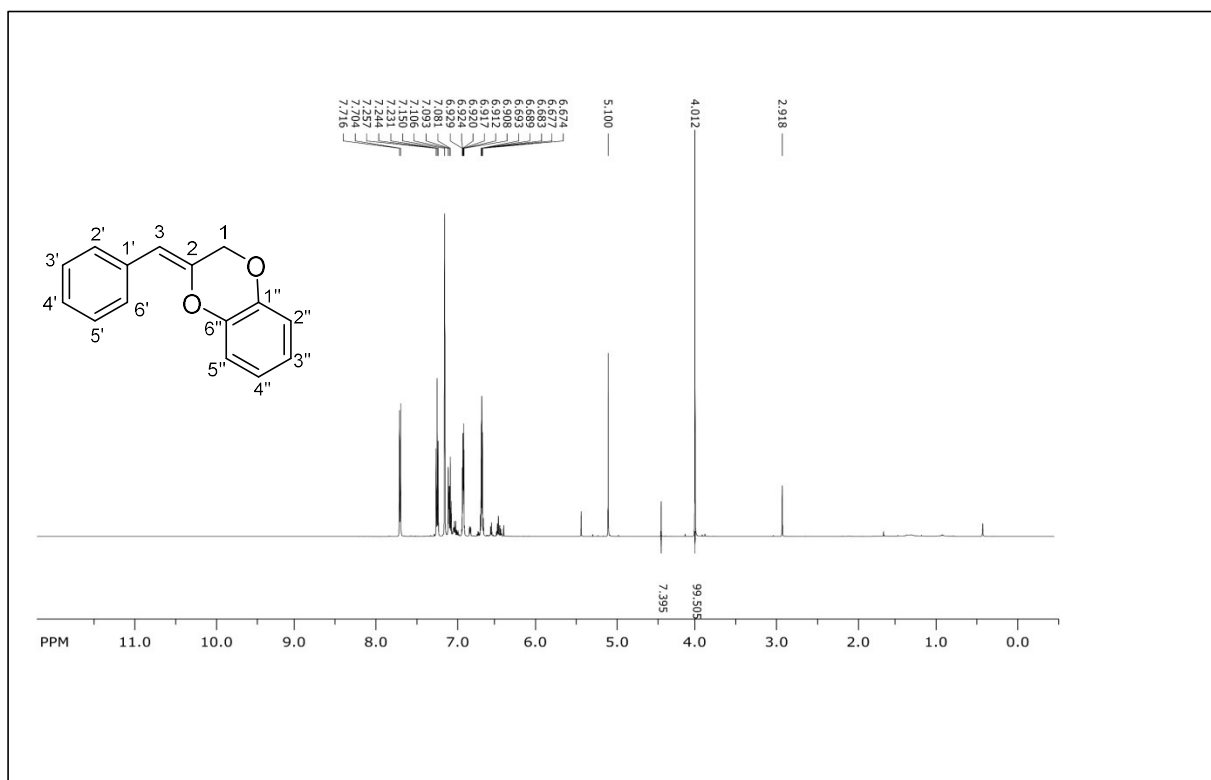


Fig. 47. ^1H NMR (500 MHz) spectrum of the mixture ($Z:E = 92:8$) of (Z)-**3a** in C_6D_6 .

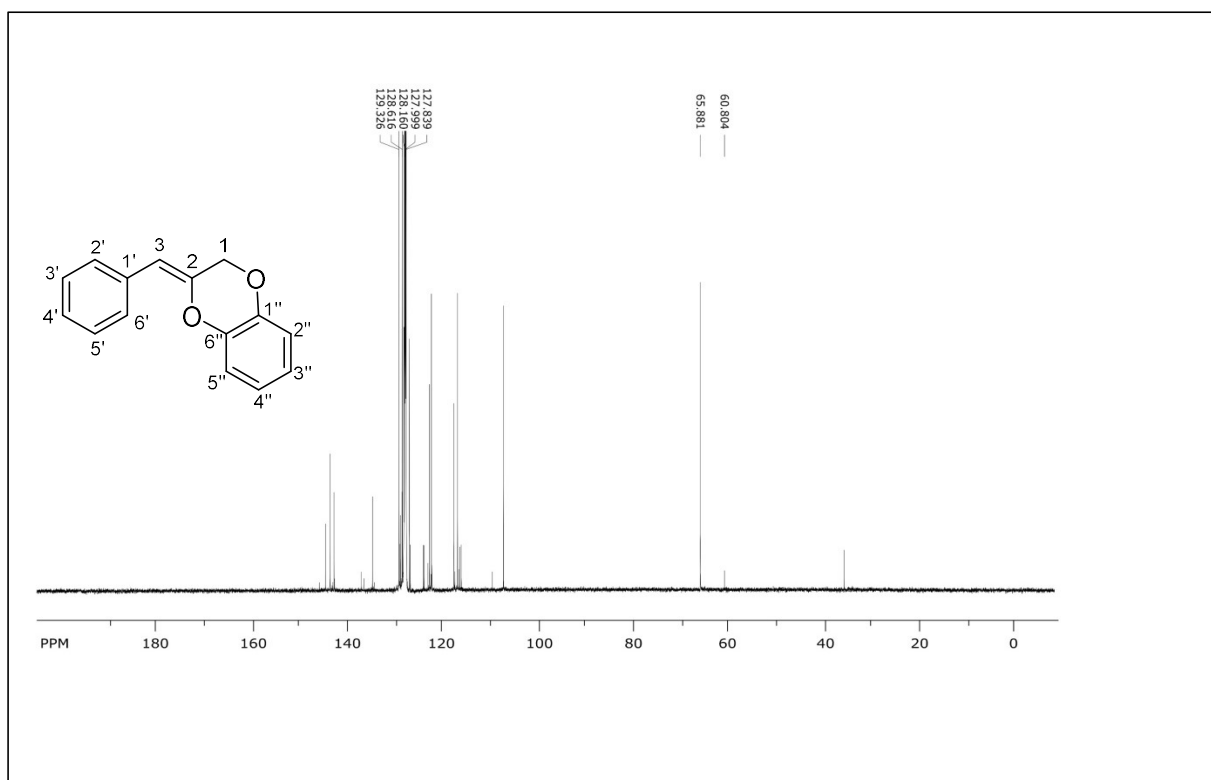


Fig. 48. ^{13}C NMR (125 MHz) spectrum of the mixture ($Z:E = 92:8$) of (Z)-**3a** in C_6D_6 .

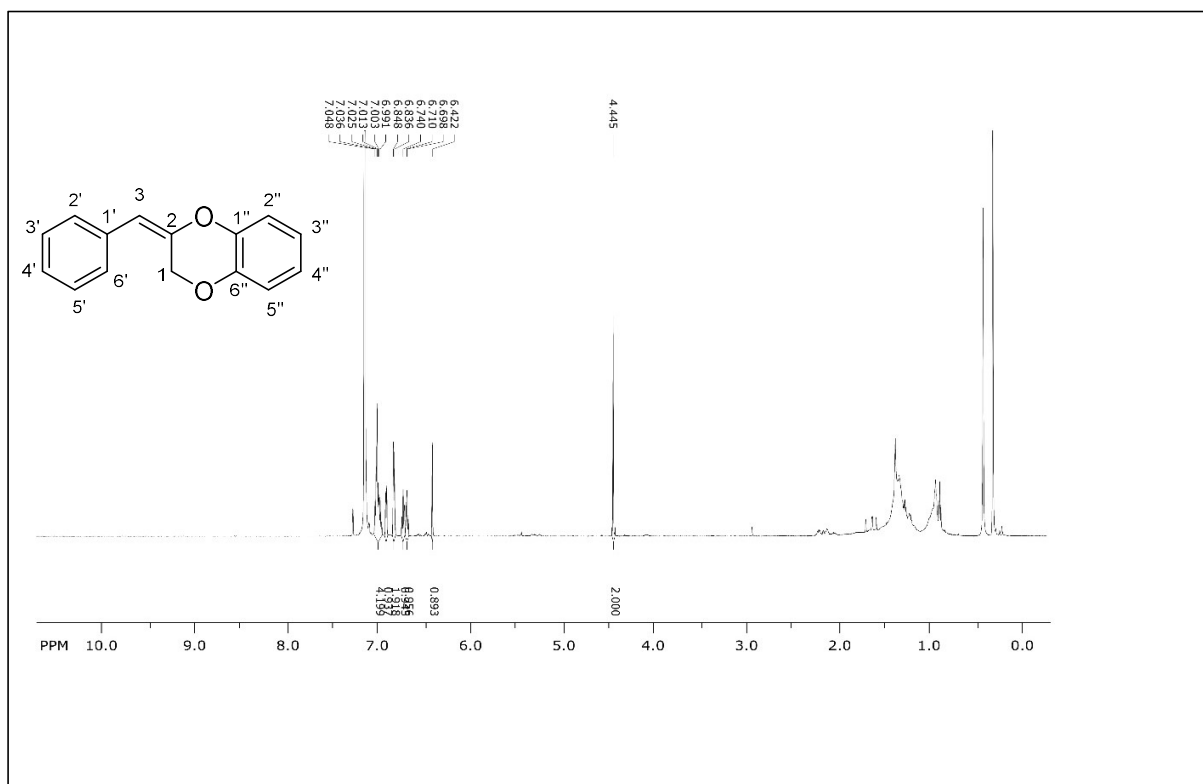


Fig. 49. ¹H NMR (600 MHz) spectrum of *(E)*-3a in C₆D₆.

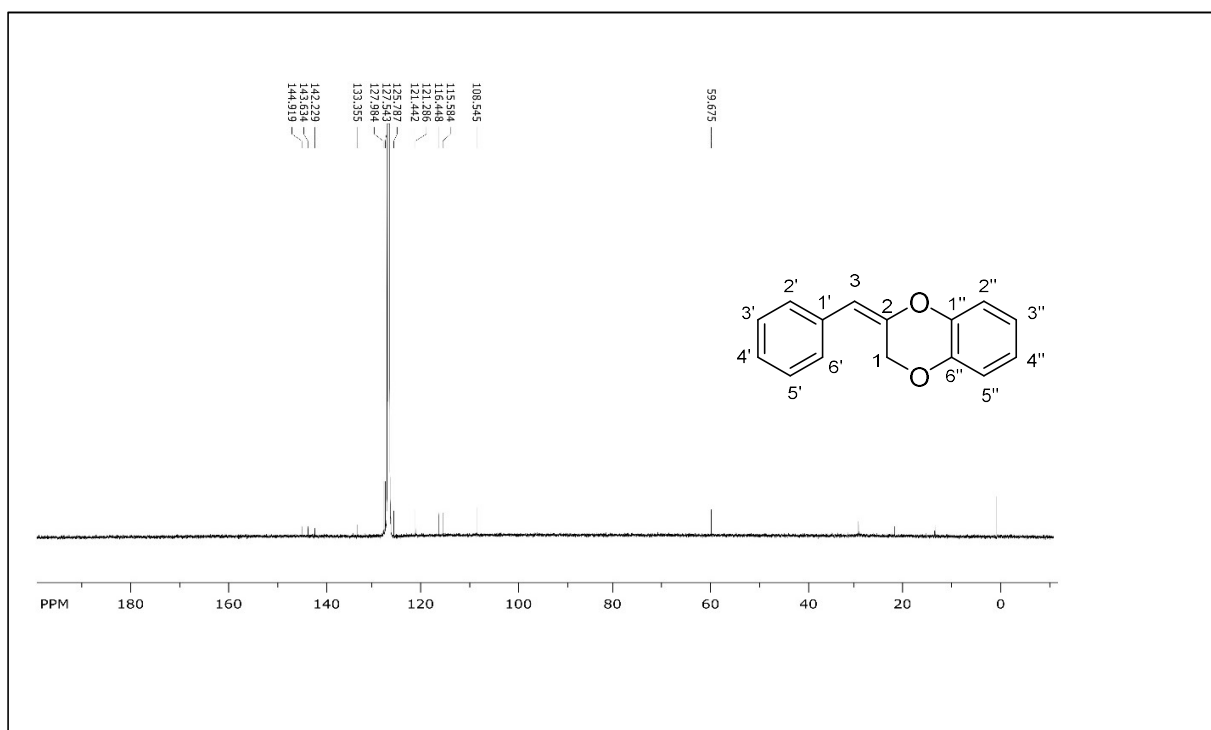


Fig. 50. ¹³C NMR (150 MHz) spectrum of *(E)*-3a in C₆D₆.

10. ^1H and ^{13}C NMR spectra of **9a**

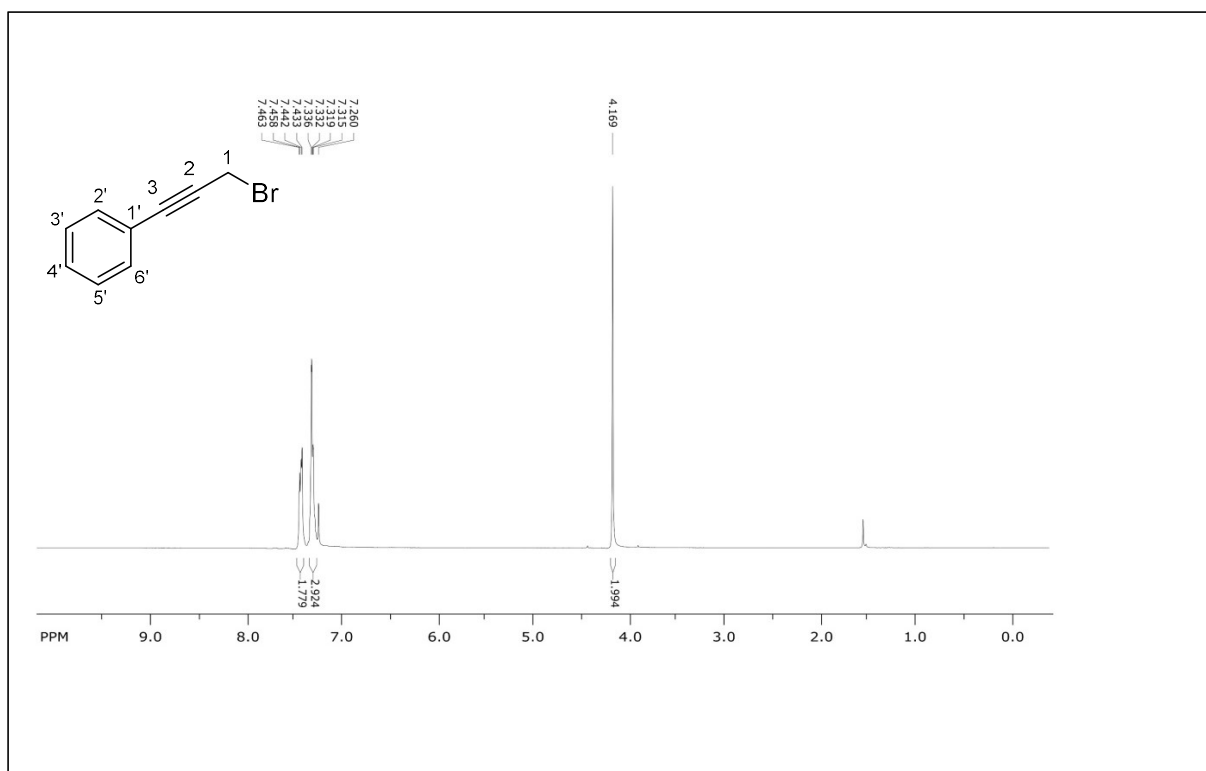


Fig. 51. ^1H NMR (300 MHz) spectrum of **9a** in CDCl_3 .

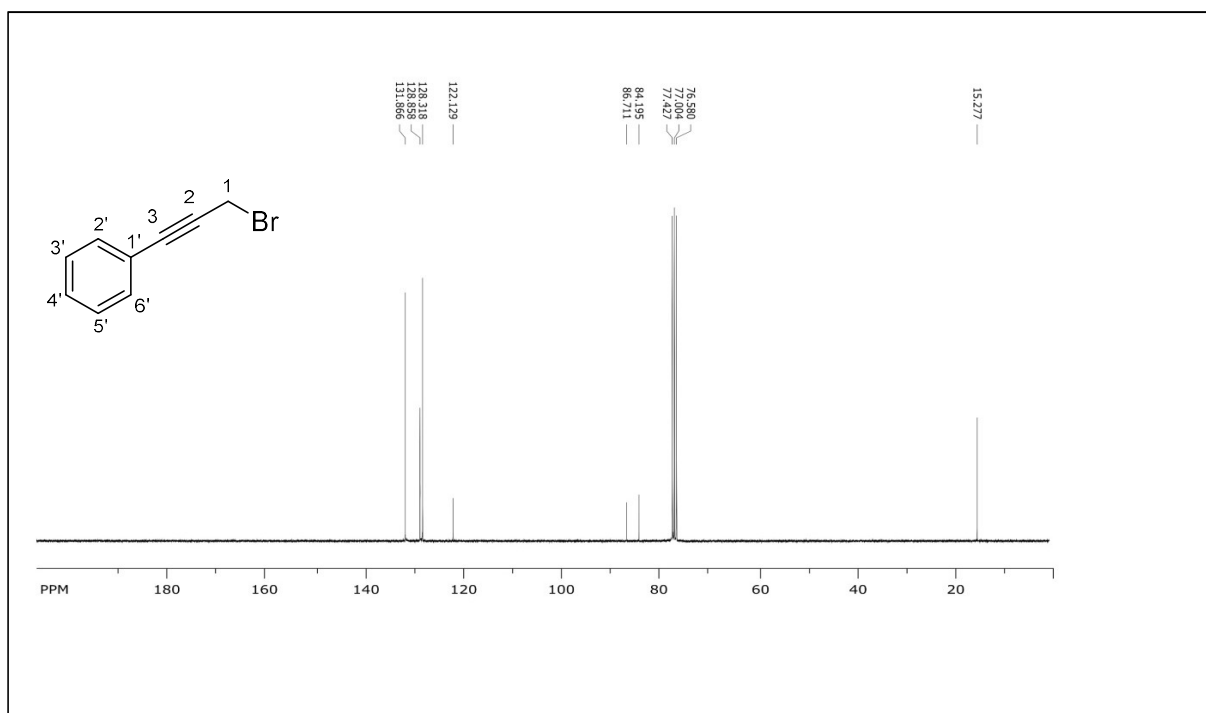


Fig. 52. ^{13}C NMR (75 MHz) spectrum of **9a** in CDCl_3 .

11. References

1. Schaefer JP, Higgins JG, Shenoy PK. *Org Synth* 1968;48:51.
2. Gatti M, Drinkel E, Wu L, Pusterla I, Gaggia F, Dorta R. *J Am Chem Soc* 2010;132(43):15179–81.
3. Ritter C, Nett N, Acevedo-Rocha CG, Lonsdale R, Kräling K, Dempwolff F et al. *Angew Chem Int Ed* 2015;54(45):13440–3.
4. (a) Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB. *Gaussian*. Wallingford CT: Inc.; 2009;
(b) Lee C, Yang W, Parr RG. *Phys.Rev.B*1988;37:785–89.
5. Parr RG, Yang W. *Density-functional Theory of Atoms and Molecules*. New York: Oxford University Press; 1989.

4.2 "A novel copper-catalyzed, hydrazine-free synthesis of *N*-1 unsubstituted 1*H*-indazoles using stable guanyldiazone salts as substrates"^[209]

Szymon P. Rekowski, Bettina K. Kroener, Deepika Kathuria, Aabid A. Wani, Sumit S. Chourasiya, Jürgen Conrad, Prasad V. Bharatam, Wolfgang Frey, Uwe Beifuss

Tetrahedron **2021**, 91, 132192



A novel copper-catalyzed, hydrazine-free synthesis of N-1 unsubstituted 1*H*-indazoles using stable guanylhydrazone salts as substrates



Szymon P. Rekowski^a, Bettina K. Kroener^a, Deepika Kathuria^{b, c}, Aabid A. Wani^b, Sumit S. Chourasiya^b, Jürgen Conrad^a, Prasad V. Bharatam^b, Wolfgang Frey^d, Uwe Beifuss^{a, *}

^a Bioorganische Chemie, Institut für Chemie, Universität Hohenheim, Garbenstraße 30, D-70599, Stuttgart, Germany

^b Department of Medicinal Chemistry, National Institute of Pharmaceutical Education and Research (NIPER), Sector 67, S.A.S. Nagar, 160 062, Punjab, India

^c University Center for Research and Development, Chandigarh University, Gharuan, 140413, Punjab, India

^d Institut für Organische Chemie, Universität Stuttgart, Pfaffenwaldring 55, D-70569, Stuttgart, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 12 March 2021

Received in revised form

23 April 2021

Accepted 28 April 2021

Available online 4 May 2021

Keywords:

1*H*-indazole

Copper-catalyzed

NMR

DFT

Guanylhydrazone salts

ABSTRACT

A CuI-catalyzed, hydrazine-free transformation of 2-(2-bromoarylidene)guanylhydrazone hydrochlorides using Cs₂CO₃ as a base and DMEDA as a ligand at 120 °C for 5 h delivers substituted 1*H*-indazoles with yields up to 75%. The C,N double bond configuration of the substrates was determined by NMR experiments and quantum chemical calculations. The reaction mechanism was studied using quantum chemical calculations.

© 2021 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

The synthesis of functionalized *N*-heterocyclic compounds is of great interest due to the impressive number of pharmaceuticals which contain an *N*-heterocyclic framework [1]. Amongst them, there is a series of drugs exhibiting a 1*H*-indazole scaffold [2]. A prominent drug with an N-1 unsubstituted 1*H*-indazole structure is the antitumor agent Axitinib (A) (Inlyta®) (Fig. 1). It is a selective inhibitor of the vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor tyrosine kinases 1 to 3 (RTK 1–3) signaling pathway, which is responsible for neovascularization, tumor growth and metastasis. The drug shows activity in a wide range of tumor types, including renal cell carcinoma, thyroid cancer and melanoma [3]. In addition, numerous N-1 unsubstituted 1*H*-indazoles such as ABT-102 (B), KP1019 (C) and GSK2292767 (D) are in clinical trials (Fig. 1). ABT-102 (B) displays interesting antagonistic properties at the TRPV1-

receptor (capsaicin-receptor) and therefore might be an interesting analgesic drug candidate [4]. The ruthenium complex C is a promising anticancer agent exhibiting cytotoxic properties for the treatment of platinum-resistant colorectal cancers [5]. GSK2292767 (D) inhibits phosphoinositide 3-kinase δ , making it a suitable anti-inflammatory agent of respiratory diseases such as asthma [6]. Apart from that, there is a wide range of N-1 unsubstituted 1*H*-indazoles exhibiting interesting biological and pharmacological activities, including anticancer [7], anti-inflammatory [8], anti-obesity [9], antihypertensive [10] and antimicrobial [11] activities. On the other hand, there are several drugs approved for human use which contain an N-1 substituted 1*H*-indazole moiety, such as Benzydamine (Tantum®) (E) and Granisetron (F) (Fig. 2).

Benzydamine (Tantum®) is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) inhibiting the synthesis of proinflammatory cytokines like the tumor necrosis factor- α (TNF- α) and the interleukin-1 β (IL-1 β). It is used locally for pain relief and anti-inflammatory treatment of the mouth, throat, or musculoskeletal system [12]. Granisetron (F) is a serotonin receptor (5-HT3)

* Corresponding author.

E-mail address: ubeifuss@uni-hohenheim.de (U. Beifuss).

<https://doi.org/10.1016/j.tet.2021.132192>

0040-4020/© 2021 Elsevier Ltd. All rights reserved.

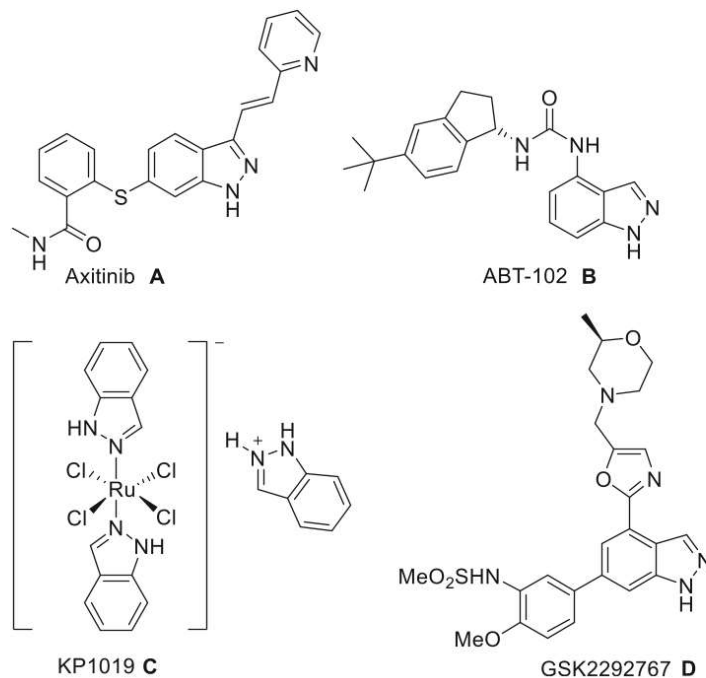


Fig. 1. N-1 unsubstituted 1H-indazole-containing drugs or lead compounds.

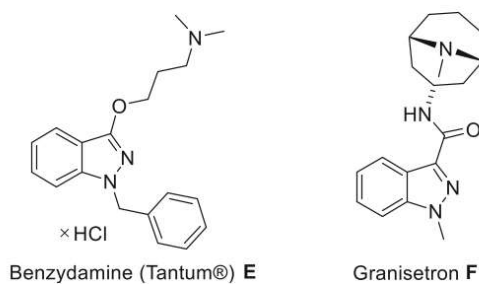


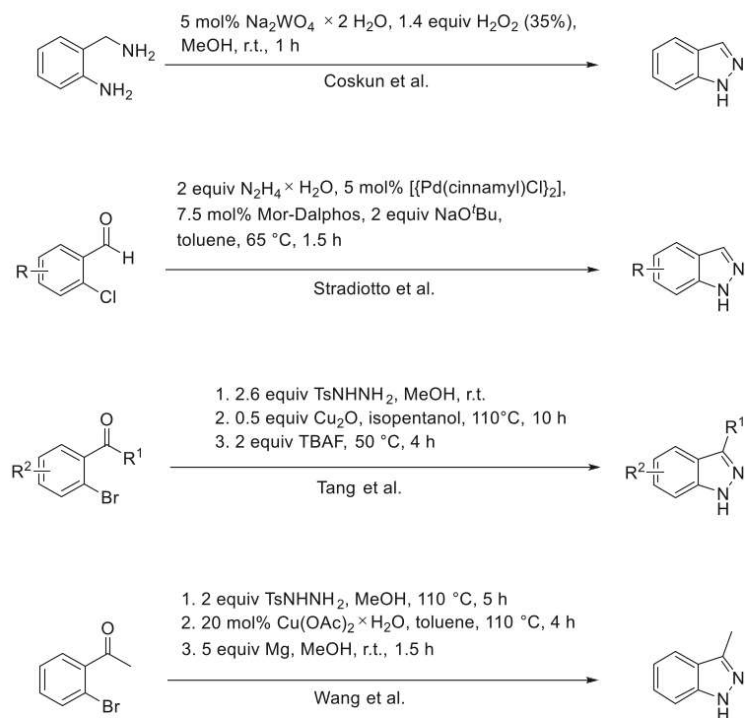
Fig. 2. N-1 substituted 1H-indazole-moiety-containing drugs.

antagonist used as an antiemetic and therefore is applied for the treatment of chemotherapy-induced, radiation-induced, and post-operative nausea and vomiting [13]. This is why the accessibility of 1H-indazole containing scaffolds is of utmost importance in medicinal chemistry. Over the last decades, a number of efficient approaches for the synthesis of N-1 substituted as well as N-1 unsubstituted 1H-indazoles has been developed. Whereas there are many methods regarding the preparation of N-1 substituted 1H-indazoles, the number of approaches for N-1 unsubstituted 1H-indazoles is considerably lower [14]. The classical approach for N-1 unsubstituted 1H-indazoles consists of a cyclization of a 1,2-disubstituted aromatic compound in the absence of any transition metal catalyst [15]. One route to 1H-indazoles relies on the cyclization of a *o*-methyl substituted aryldiazonium compound which is

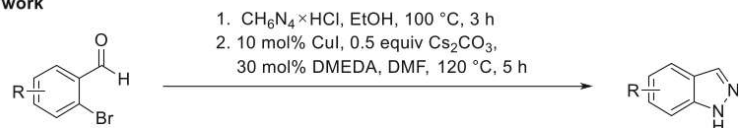
generated in situ from the corresponding aniline by diazotation [15a,e,f]. A second route to indazoles is the nitroization of *N*-acetyl 2-methyl aniline derivatives which is known as Jacobsen modification. However, it must be noted that the primary product is a 1-acetylindazole which subsequently needs to be cleaved to yield the free 1H-indazole [15g,h]. A third classical approach to N-1 unsubstituted 1H-indazoles is based on the condensation of *o*-substituted benzaldehydes with hydrazine followed by cyclization [15c,d]. Recently, two new methods have been reported: one being an intramolecular Staudinger-aza-Wittig-reaction between an azide and a nitroso compound [16], the other a [4 + 1] cycloaddition between chloromethyl arylsulfonamide and a carbamate which delivers the corresponding benzyl 1-tosyl-1,3-dihydro-2H-indazole-2-carboxylate. The cyclization products can be transformed into the respective N-1 unsubstituted 1H-indazoles by treatment with KOH [17].

Over the past decades several transition metal-catalyzed approaches, particularly for N-1 substituted 1H-indazoles, have been developed [14]. In contrast, the number of transition metal based synthetic approaches to N-1 unsubstituted 1H-indazoles is rather limited (Scheme 1) [18]. The first transition metal-catalyzed synthesis of N-1 unsubstituted 1H-indazole was reported by Coskun et al. who reacted 2-aminobenzylamine with an excess of hydrogen peroxide in conjunction with sodium tungstate (5 mol%) as catalyst [18d]. However, the scope of this method was not explored. Stradiotto et al. reported the reaction between a 2-chlorobenzaldehyde and an excess of hydrazine using 5 mol% of $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2$ and 7.5 mol% Mor-Dalphos as the ligand under strongly basic conditions (NaO^tBu) [18c]. Remarkably, the indazoles were formed in a single step, though only three examples were reported. More recently,

previous work



present work



Scheme 1. Different transition metal-catalyzed approaches to N-1 unsubstituted 1H-indazoles.

Tang and coworkers established a three-step approach for the synthesis of N-1 unsubstituted indazoles. A 2-bromobenzaldehyde is reacted with an excess of tosylhydrazide. The resulting (*E*)-configured tosylhydrazones were isolated and subsequently cyclized using 50 mol% of copper(I) oxide. The final detosylation of the 1-tosyl-1H-indazoles was achieved with an excess of TBAF [18b]. Shortly thereafter, the group of Wang reported a very similar procedure which is based on the preparation and cyclization of *E/Z*-mixtures of tosylhydrazones using 20 mol% copper(II) acetate hydrate as catalyst to obtain the 1-tosyl-1H-indazoles. Here, the deprotection was achieved with 5 equivalents of magnesium [18a]. Apparently, the majority of the methods presented in Scheme 1 make use of excess amounts of either hydrazine hydrate or *p*-toluenesulfonyl hydrazide. Both reagents are toxic, the former one is carcinogenic while the latter one is mutagenic [19a,b]. In comparison, aminoguanidine hydrochloride is less toxic [19c]. Further disadvantages of the aforementioned methods include the use of

expensive transition metal reagents as well as the necessity of a deprotection step to obtain N-1 unsubstituted 1H-indazoles. Against this background, it seemed promising to replace the hydrazones and *N*-tosylhydrazones with guanylhya-zones as starting materials for the synthesis of N-1 unsubstituted 1H-indazoles. Guanylhya-zones [20a] are easily accessible by condensation of benzaldehydes with an aminoguanidine salt under aqueous basic conditions at room temperature [20b]. It has been demonstrated that benzyldeneguanylhya-zones can be converted into several *N*-heterocyclic compounds, including 1-(arylideneamino)-4-aryl-1H-imidazole-2-amines [21] and 2-phenyl [1,2,4]triazolo [1,5-*a*]pyrimidines [22]. Recently, Bharatam and coworkers developed [23] a method for the synthesis of 5-substituted-3-amino-1,2,4-triazoles which involves an iodine-promoted cyclization of 1,1-diaminoazines, which are tautomers of benzyldeneguanylhya-zones. Herein, we disclose our results on a direct copper-catalyzed synthesis of N-1 unsubstituted 1H-indazoles using *o*-

Table 1
Optimization of the Cu-catalyzed cyclization of (*E*)-2-(2-bromobenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(*E*)-**1aa**] to 1*H*-indazole (**2a**).^a

Entry	Catalyst (mol%)	Base (equiv)	Ligand (mol%)	Yield 2a (%)
1	CuI (5)	—	DMEDA (30)	—
2	CuI (5)	—	Phenanthroline (30)	—
3	CuI (5)	K ₂ CO ₃ (4)	DMEDA (30)	—
4	CuI (5)	K ₂ CO ₃ (2)	DMEDA (30)	—
5	CuI (5)	K ₂ CO ₃ (2)	Phenanthroline (30)	—
6	CuI (5)	K ₂ CO ₃ (1)	DMEDA (30)	50
7	—	K ₂ CO ₃ (1)	DMEDA (30)	—
8	CuI (5)	K ₂ CO ₃ (0.5)	DMEDA (30)	68
9	CuI (5)	K ₂ CO ₃ (0.5)	DMEDA (10)	50
10	CuI (5)	Cs ₂ CO ₃ (0.5)	DMEDA (10)	23
11	CuI (15)	K ₂ CO ₃ (1)	DMEDA (30)	61
12	CuI (15)	K ₂ CO ₃ (0.5)	DMEDA (30)	59
13	CuBr (15)	K ₂ CO ₃ (0.5)	DMEDA (30)	56
14	CuI (15)	—	DMEDA (30)	43
15	CuBr (15)	—	DMEDA (30)	44
16	CuO (15)	—	DMEDA (30)	40
17	Cu(acac) ₂ (15)	—	DMEDA (30)	35
18	CuI (10)	K ₂ CO ₃ (1)	DMEDA (30)	59
19	CuI (10)	K ₂ CO ₃ (0.5)	DMEDA (30)	63
20	CuI (10)	K ₂ CO ₃ (0.5)	DMEDA (10)	42
21	CuI (10)	K ₂ CO ₃ (0.5)	TMEDA (10)	35
22	CuI (10)	K ₂ CO ₃ (0.5)	Bipy (10)	26
23	CuI (10)	K ₂ CO ₃ (0.5)	L-Proline (10)	30
24	CuI (10)	K ₂ CO ₃ (0.5)	Picolinic acid (10)	14
25	CuI (10)	K ₂ CO ₃ (0.5)	TMEDA (30)	51
26	CuI (10)	Cs ₂ CO ₃ (0.5)	DMEDA (30)	75
27	CuI (10)	Cs ₂ CO ₃ (0.5)	DMEDA (10)	28
28	CuI (10)	—	DMEDA (30)	23

^a All reactions were performed with 0.36 mmol (*E*)-**1aa** in 1.5 mL DMF in a sealed tube.

halobenzylideneguanyldihydrazone salts as substrates. To the best of our knowledge, the cyclization of *o*-halobenzylideneguanyldihydrazone salts to 1*H*-indazoles has not been reported so far.

2. Results and discussion

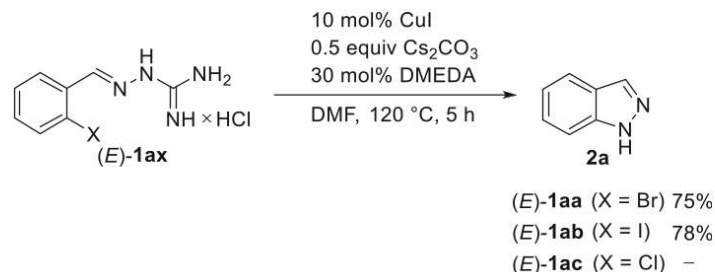
2.1. Synthesis

The cyclization of 2-(2-bromobenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(*E*)-**1aa**] to 1*H*-indazole (**2a**) under Cu-catalyzed conditions was selected as a model reaction. The substrate (*E*)-**1aa** was synthesized according to Wilks, Xue et al. by reacting the appropriate benzaldehyde **3** with amino-guanidine hydrochloride (**4**) [24]. At the outset, (*E*)-**1aa** was heated with 5 mol% CuI as catalyst and 30 mol% DMEDA as ligand in the absence of any base in DMF at 120 °C for 5 h (Table 1, entry 1). Under these conditions not even a trace of the desired 1*H*-indazole (**2a**) could be isolated. The same result was observed with phenanthroline as a ligand (Table 1, entry 2). Therefore, it was assumed

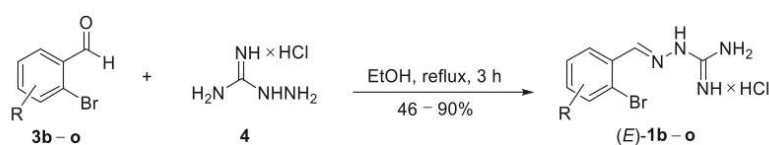
that the reaction needs to be run under basic conditions. Subsequently, the reactions with the two ligands were performed in the presence of four and two equivalents of K₂CO₃, respectively (Table 1, entries 3–5). Unfortunately, also under these strongly basic conditions no indazole formation took place. Gratifyingly, the 1*H*-indazole **2a** was formed in 50% yield when the reaction was run in the presence of only one equivalent K₂CO₃ (Table 1, entry 6). A control reaction clearly demonstrated that a copper-catalyst is indispensable for a successful cyclization (Table 1, entry 7). It came as a big surprise that the yield of **2a** increased to 68% when the amount of K₂CO₃ was further decreased to 0.5 equivalents (Table 1, entry 8). It appears that the base is only required for the transformation of the guanyldihydrazone salt into the respective free guanyldihydrazone. A reduction of the amount of the ligand DMEDA from 30 mol% to 10 mol% led to a decrease in product yield by 18% (Table 1, entry 9). Interestingly, when K₂CO₃ was replaced with Cs₂CO₃ the yield sharply decreased to 23% (Table 1, entry 10). Next, several control experiments were performed with 15 mol% of different copper sources either in the presence (Table 1, entries 11–13) or the absence (Table 1, entries 14–17) of base. None of these optimization experiments resulted in an improvement of the yield obtained in Table 1, entry 8. However, it should be noted that the cyclization can be achieved without any base when 15 mol% of a copper source, such as CuI, CuBr, Cu(acac)₂ and 30 mol% DMEDA are employed. Under these conditions **2a** was formed with yields ranging between 35 and 44%. With no further gains in using 15 mol% of a copper source, it was decided to reduce the amount to 10 mol%. Therefore, we did run the model reaction with 10 mol% CuI, 30 mol% DMEDA as the ligand and 1 equivalent of K₂CO₃ at 120 °C (Table 1, entry 18). Under these conditions indazole **2a** was obtained in 59% yield. It is noteworthy that the reduction of the CuI amount to 10% results only in a marginal decrease of the yield. A reduction of the amount of K₂CO₃ to 0.5 equivalents delivered **2a** in 63% yield (Table 1, entry 19). This slight increase in yield supports our assumption, that only 0.5 equivalents of a divalent base are sufficient for the required deprotonation of the guanyldihydrazone salt into the corresponding free base. Unfortunately, a reduction of the DMEDA concentration did not pay off: with 10 mol% of DMEDA the product yield decreased to 42% (Table 1, entry 20). Next, the reaction was performed using 10 mol% of a number of different ligands, such as TMEDA, bipyridine, L-proline and picolinic acid (Table 1, entries 21–24). However, none of these measures resulted in any improvement. Returning to the reaction conditions of Table 1, entry 19 and exchanging the ligand DMEDA with TMEDA resulted in a decrease of the yield of **2a** from 63 to 51% (Table 1, entry 25). In a final attempt, K₂CO₃ was replaced with Cs₂CO₃. To our delight, the product was isolated in 75% when the reaction was performed with 10 mol% CuI, 0.5 equivalents Cs₂CO₃, and 30 mol% DMEDA (Table 1, entry 26). Not unexpectedly, two final experiments clearly demonstrated, that a reduction of the amount of DMEDA to 10 mol% or a full omission of the base resulted in a dramatic decrease of the product yield (Table 1, entries 27 and 28).

With optimized reaction conditions for the cyclization of (*E*)-2-(2-bromobenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(*E*)-**1aa**] in hand, we embarked to study the effects of replacing the bromide leaving group of (*E*)-**1aa** with an iodide as well as a chloride leaving group (Scheme 2).

It was found that with the iodine-containing substrate (*E*)-**1ab** the indazole **2a** could be isolated in 78% yield. With the chlorine-containing substrate (*E*)-**1ac**, however, no product formation was observed. Against the background, that the replacement of bromine with iodine only resulted in a marginal increase in yield and the difficulties in accessing substituted 2-iodobenzaldehydes, it was decided to run all further reactions with (*E*)-2-(2-bromobenzylidene)guanyldihydrazone hydrochlorides.



Scheme 2. Impact of different leaving groups X on the outcome of the model reaction.



Scheme 3. Synthesis of the guanylhydrazone salts (E)-1b-o.

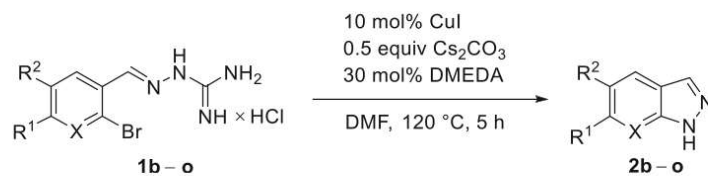
After the successful optimization of the model cyclization, we studied scope and limitation of the new 1*H*-indazole synthesis. For this purpose, a number of substituted 2-(2-bromobenzylidene)guanylhydrazone hydrochlorides (E)-1b-o were prepared by the reaction of one equivalent of the corresponding substituted 2-bromobenzaldehydes **3b-o** with one equivalent of aminoguanidine hydrochloride (**4**) in EtOH at 100 °C for 3 h (Scheme 3) [24]. The desired substituted 2-(2-bromobenzylidene)guanylhydrazone hydrochlorides (E)-1b-o were obtained in yields ranging from 46 to 90% (for details, see Experimental section). With the substrates in hand, the cyclizations were performed under optimized reaction conditions (Table 1, entry 26). It should be emphasized that in all cyclizations, the 1*H*-indazoles **2b-o** were formed as the sole products. With the 4-methyl-substituted substrate (E)-1b, the product **2b** was isolated in 59% yield (Table 2, entry 1). Then, a set of 4- and 5-halogen-substituted 2-(2-bromobenzylidene)guanylhydrazone hydrochlorides (E)-1c-f were reacted to deliver the corresponding 5- and 6-halogen-substituted 1*H*-indazoles **2c-f** in yields between 49 and 63% (Table 2, entries 2–5). It is interesting to note, that the 5-halogen-substituted starting materials gave the products in better yields than the substrates with the halogen atom at C-4. The 4- and 5-methoxy-substituted compounds (E)-1g and (E)-1h did also undergo the expected cyclization (Table 2, entries 6, 7). It also could be demonstrated that a number of 4,5-disubstituted substrates (E)-1i-k undergo a clean cyclization to the corresponding 5,6-disubstituted products (E)-2i-k (Table 2, entries 8–10). It is worth to note that even (E)-1l, i.e., the substrate with the 5-nitro group underwent a clean reaction (Table 2, entry 11). The CF₃-containing starting materials also delivered the corresponding heterocycles (Table 2, entries 12, 13). In a final experiment the pyridine-based substrate (E)-1o was reacted to produce the 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine (**2o**) in 51% (Table 2, entry 14). In summary, a number of substituted 2-(2-bromobenzylidene)guanylhydrazone hydrochlorides (E)-1b-o were prepared and cyclized to the corresponding 1*H*-indazoles **2b-o** using the protocol established for reaction of the transformation of (E)-1a into **2a**.

2.2. Structure elucidation

All guanylhydrazone salts (E)-1aa-o and 1*H*-indazoles **2a-o** were characterized by IR-, ¹H and ¹³C NMR spectroscopy as well as by mass spectrometry. The structure of the guanylhydrazone salt (E)-1aa was also studied by X-ray crystal structure analysis (for details, see Supplementary Data).

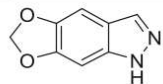
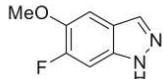
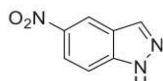
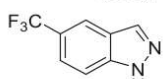
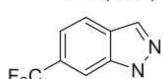
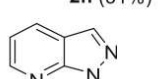
The structure elucidation of the substrates (E)-1aa-o is mainly based on NMR experiments, including COSY-, HMBC-, HSQC-, HMQMBC-, ¹H-¹⁵N PIP-HSQMBC and ¹H-¹⁵N super long-range HMBC. As an example, the signals at $\delta = -232.9, -65.4, 145.04$ and 155.39 ppm derived from the ¹H-¹⁵N PIP-HSQMBC-, the ¹H-¹⁵N super long-range HMBC- and the ¹³C NMR spectra, which can be assigned unambiguously to N-1, N-1', C-2 and C-2', respectively, are in accordance with a 2-(2-bromobenzylidene)guanylhydrazone hydrochloride structure (Fig. 3). The corresponding protons attached to C-2 and N-1' resonate at $\delta = 8.50$ and 12.32 ppm, respectively. The protons linked to N-3' and N-4' occur as a broad singlet at $\delta = 7.90$ ppm. The corresponding nitrogen atoms cannot be assigned unequivocally. This is probably due to a fast proton exchange between the nitrogen atoms and/or dynamic reasons (rotations) of the guanylhydrazone salt (E)-1aa. It should be noted that due to poor solubility in other solvents all NMR experiments had to be performed in DMSO-*d*₆. The connection between the aromatic ring and the hydrazone moiety can be proved through the ³J HBMC correlations between 2-H ($\delta = 8.50$ ppm) and C-6' ($\delta = 128.13$ ppm) as well as C-2' ($\delta = 123.66$ ppm) and by a ³J HBMC correlation between 6'-H ($\delta = 8.26$ ppm) and C-2 ($\delta = 145.04$ ppm). The C-2' position of the brominated quaternary C-2' at $\delta = 123.66$ ppm was established by ³J HBMC correlations with protons 2-H, 6'-H and 4'-H. The determination of the configuration of the C,N double bond of guanylhydrazones is so far barely explored [20,25]. Therefore, we embarked on the investigation of this matter using NMR experiments as well as DFT calculations.

2-(2-Bromobenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(E)-(1aa)] was used as an example to determine the *E/Z*-configuration of the C-2/N-1 double bond of the 2-(2-

Table 2Substrate scope of the reaction of substituted guanyldiazones hydrochlorides (**1b–o**) to the corresponding 1*H*-indazoles **2b–o** under optimized conditions.^a

Entry	1	R ¹	R ²	X	Yield 2 (%)
1	B	Me	H	CH	 2b (59%)
2	c	H	F	CH	 2c (63%)
3	d	F	H	CH	 2d (49%)
4	e	H	Cl	CH	 2e (58%)
5	f	Cl	H	CH	 2f (55%)
6	g	H	OMe	CH	 2g (53%)
7	h	OMe	H	CH	 2h (62%)
8	i	OMe	OMe	CH	 2i (64%)

Table 2 (continued)

Entry	l	R ¹	R ²	X	Yield 2 (%)
9	j	OCH ₂ O		CH	 2j (64%)
10	k	F	OMe	CH	 2k (50%)
11	l	H	NO ₂	CH	 2l (53%)
12	m	H	F ₃ C	CH	 2m (49%)
13	n	F ₃ C	H	CH	 2n (31%)
14	o	H	H	N	 2o (51%)

^a All reactions were performed with 0.36 mmol (*E*)-1 in 1.5 mL DMF using a sealed tube.

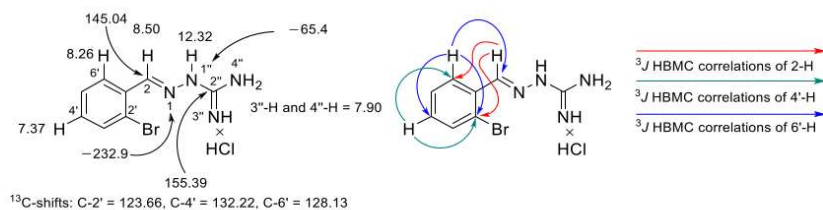


Fig. 3. (a) Some important ¹H-, ¹³C- and ¹⁵N NMR chemical shifts [ppm] of (*E*)-1aa. ¹⁵N shifts are referenced to external nitromethane at $\delta_N = 0$ ppm. (b) ³J HBMBC correlations from 2-H, 4'-H and 6'-H of (*E*)-1aa.

bromobenzylidene)guanyldiazide derivatives (*E*)-1. In the case of an *E*-configured double bond the olefinic 2-H at $\delta = 8.50$ ppm and the hydrazine proton 1''-H at $\delta = 12.32$ ppm are *cis* located giving rise to a homonuclear NOE between them (Fig. 4). Unfortunately, no NOE could be observed between proton 1''-H and the carboximidamide protons 3''-H and 4''-H in DMSO-*d*₆ because both the hydrazine proton and the carboximidamide protons exhibit very broad signals at $\delta = 12.32$ ppm (1''-H) and $\delta = 7.90$ ppm (3''-H, 4''-H), respectively. Due to the limited solubility of the salts in other deuterated solvents only DMSO-*d*₆ could be used for NMR measurements. Thus, an alternative approach comprising comparison of the experimental ¹H–¹⁵N long range coupling constant ³J_(2-H, N-1'')

with computationally calculated ¹H–¹⁵N long range coupling constants for the *E/Z*-isomers was applied to address the aforementioned issue. The ³J_(2-H, N-1'') coupling constants between 2-H and N-1'' of the *E*- and *Z*-isomers were calculated both in gas phase and in DMSO using the IEPFCM model at the DFT GIAO APDF/AUG–CC–pVTZ//APDF/6–311++G(2d,p) level of theory [26] to be 6.8 Hz and 7.4 Hz (gas phase) and 5.9 Hz and 6.9 Hz (DMSO), respectively (Fig. 4). Unfortunately, the calculated ³J_(2-H, N-1'') couplings are of the same order of magnitude and therefore the comparison with the experimental value ³J_(2-H, N-1'') = 7.0 Hz between 2-H and N-1'' at $\delta = -65.4$ ppm does not allow any *E/Z*-assignment of the C-2/N-1 double bond. However, the calculated ²J_(2-H, N-1) of the

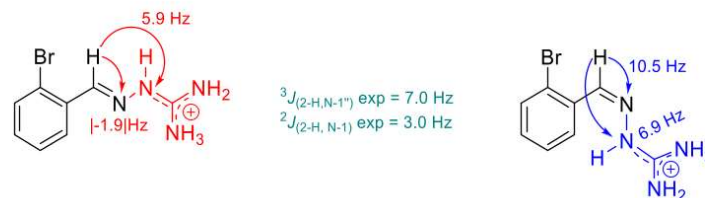


Fig. 4. Experimental (green) and computationally calculated ${}^3J_{(2-H, N-1')}$ and ${}^2J_{(2-H, N-1)}$ of the *E*- (red) and *Z*- (blue) isomer of 2-(2-bromobenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(*E*)-**1aa**] in DMSO- d_6 .

E- and *Z*-isomers significantly differ in size: gas phase ${}^2J_{(2-H, N-1)} = |-1.8|$ Hz (*E*) and ${}^2J_{(2-H, N-1)} = 11.1$ Hz (*Z*); DMSO ${}^2J_{(2-H, N-1)} = |-1.9|$ Hz (*E*) and ${}^2J_{(2-H, N-1)} = 10.5$ Hz (*Z*). Consequently, the experimentally determined ${}^2J_{(2-H, N-1)} = 3.0$ Hz between 2-H ($\delta = 8.50$ ppm) and N-1 ($\delta = -232.9$ ppm) establish an *E*-configuration of the C-2/N-1 double bond. These findings are in good agreement with a study of Györgydeák et al. [27], who observed that structurally similar compounds with *E*-configuration also exhibit great differences with respect to the ${}^2J_{NH}$ but only small differences with respect to the ${}^3J_{NH}$ couplings. Consideration of the calculated and measured ${}^{15}N$ chemical shift differences between N-1 and N-1' do not support the above finding because these differences in DMSO are almost of the same size: $\Delta\delta$ (E calc) = 163.8 ppm, $\Delta\delta$ (Z calc) = 163.3 ppm and $\Delta\delta$ (exp) = 167.5 ppm (for details, see Supplementary Data). Unambiguous evidence for the entire structure as well as the configuration of the C-2/N-1 double bond of the guanylhydrazone salt (*E*)-**1aa** came from single crystal X-ray diffraction (for details, see Supplementary Data).

2.3. Reaction mechanism

To understand the mechanism for the cyclization of the precursors (*E*)-**1** to the 1*H*-indazoles **2**, quantum chemical calculations were carried out using the B3LYP/6-31+G(d) level of theory. All calculations were performed using the cyclization of (*E*)-**1aa** to **2a** as an example (Schemes 4 and 5). The free energy profile diagram (Scheme 5, see also Scheme 4, A) reveals that the overall product formation is exergonic in nature by 36.01 kcal/mol and hence, the product formation is a thermodynamically favorable reaction. For the product formation, the starting material, the guanylhydrazone (*E*)-**1aa** undergoes the following processes: i) azine-hydrazone tautomerism, ii) geometrical isomerism, iii) copper-catalyzed cyclization and iv) the hydrolysis of the intermediate **Int-1** (Scheme 4). The quantum chemical calculations were performed to study the kinetics and energetics associated with these processes.

Azine-Hydrazone tautomerism: The azine tautomer (*E*)-**1aa** is by 6.17 kcal/mol more stable than the corresponding hydrazone tautomer (*E*)-**1aa** (Scheme 4, B, a), this is in accordance with earlier reports [28]. This result suggests that the azine tautomer (*E*)-**1aa** is probably present in higher amounts in the reaction mixture at equilibrium.

Geometrical isomerism: The ease of *E/Z*-isomerization for a tautomer decides about its participation in the product formation. For the hydrazone tautomer of **1aa**, the energy difference between the *E*- and the *Z*-isomer is only 1.52 kcal/mol and therefore the *Z*-isomer is less preferred (Scheme 4, B, b). The activation energy required for the *E/Z*-isomerization for the hydrazone tautomer of (*E*)-**1aa** is 30.21 kcal/mol. In case of the azine tautomer of **1aa**, the energy difference between the *E*- and the *Z*-isomer amounts to 3.31 kcal/mol. Here also, the (*Z*)-**1aa** tautomer is the less preferred one. The activation energy required for the *E/Z*-isomerization of the

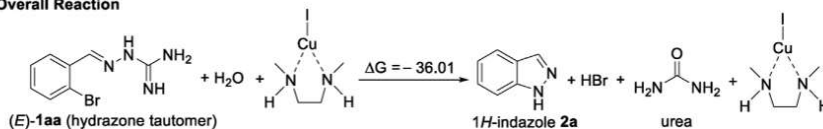
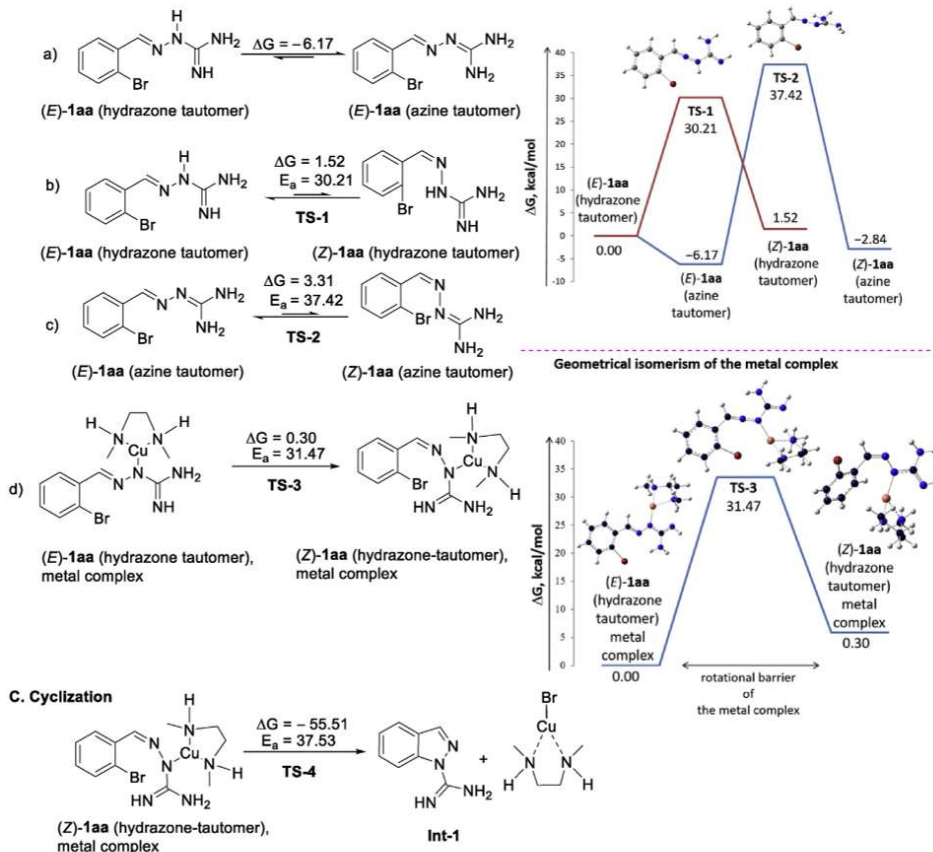
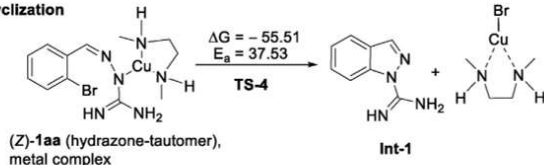
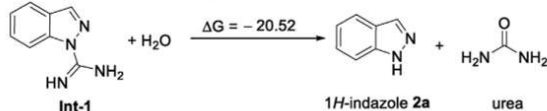
azine tautomers (Scheme 4, B, c) is 37.42 kcal/mol. The participation of a particular tautomer in the cyclization process is entirely based on the respective activation energy values. Since the activation energy is lower in case of the hydrazone tautomer, it can be assumed that it is the hydrazone tautomer, which is involved in the cyclization process. In addition, the geometrical isomerism of the metal complexes for the hydrazone tautomers of **1aa** was also calculated. The energy difference between the metal complex of (*E*)-**1aa** (hydrazone tautomer) and the metal complex of (*Z*)-**1aa** (hydrazone tautomer) is 0.30 kcal/mol, which means that the *Z*-isomer is less preferred (Scheme 4, B, d). The activation energy which is required for the *E/Z*-isomerization of these hydrazone metal complexes (**TS-3**) amounts to 31.47 kcal/mol. This means that the activation energy for the metal complexes is by 2.06 kcal/mol higher than that of the metal free hydrazone tautomers. Thus, quantum chemical calculations suggest that the metal complex formation occurs after the *E/Z*-isomerization of the hydrazone tautomers. Consequently, the metal complex formation takes place with the metal complex of the hydrazone tautomer of (*Z*)-**1aa** (Scheme 5). In summary, it is suggested that the metal complex of the hydrazone tautomer of (*Z*)-**1aa** is involved in the cyclization.

Copper-catalyzed cyclization: At the outset of the mechanistic discussion, it was assumed that an oxidative addition of copper into the carbon-bromine bond plays a central role in the cyclization process. However, all attempts for the optimization of the structure ended with the bromine atom at the $C-sp^2$ hybridized carbon of the benzene ring. After analyzing the 3D-structure of the metal complex of (*Z*)-**1aa** hydrazone, it was found that this metal complex itself can serve as an intermediate for the cyclization without undergoing the oxidative addition. This structure has a carbon atom preactivated by bromine and a nitrogen atom activated by copper metal. The two activated centers are now ready to form a new C–N bond which gives rise to the intermediate **Int-1**. The 3D structure of **TS-4** is presented in Scheme 5. With a C–N distance of 2.18 Å and a Cu–Br distance of 2.63 Å, this transition state is quite convenient for the cyclization. The formation of intermediate **Int-1** is an exergonic reaction by 55.51 kcal/mol (Scheme 4, C). The activation energy required for the C–N bond formation amounts to 37.53 kcal/mol.

Hydrolysis of the intermediate Int-1: Finally, the intermediate **Int-1** undergoes hydrolysis which produces 1*H*-indazole (**2a**) as well as urea. The hydrolysis is exergonic by 20.52 kcal/mol (Scheme 4, D). The process of complex formation and the catalyst regeneration have been found to be endergonic by 39.72 kcal/mol.

In conclusion, the DFT study reveals that i) the hydrazone tautomer of **1aa** must be involved in the product formation, that ii) the metal complexation happens only after the *E/Z*-isomerization of hydrazone tautomer **1aa** and that iii) the metal complex of the hydrazone tautomer of (*Z*)-**1aa** serves as an intermediate for the intramolecular C–N bond formation.

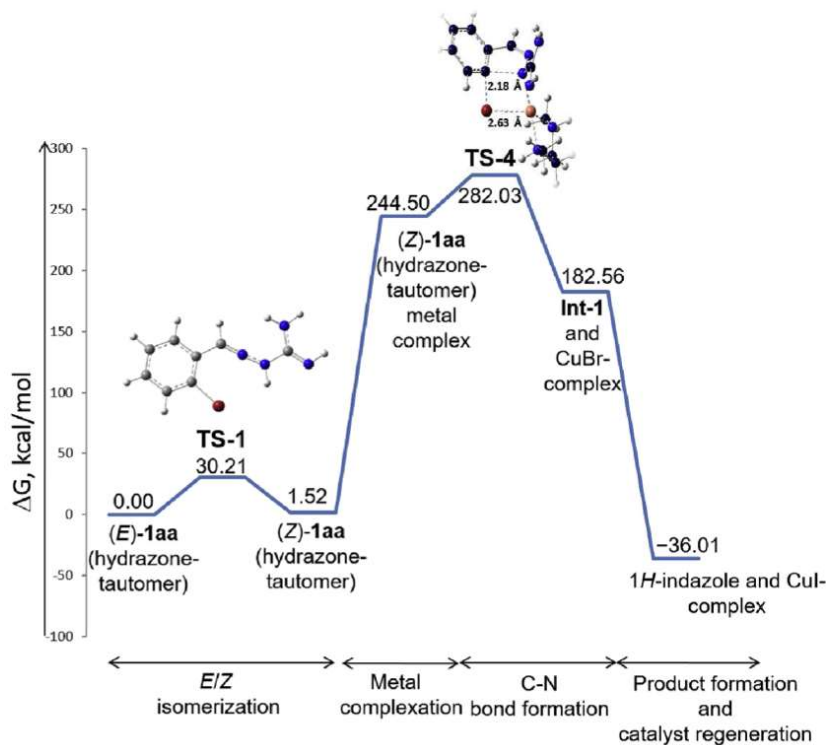
Based on the results from the DFT study, the reaction

A. Overall Reaction**B. Tautomerism and geometrical isomerism****C. Cyclization****D. Hydrolysis of Intermediate, Int-1:**

Scheme 4. Thermodynamics and activation energies associated with the possible steps of the reaction mechanism. All energies are given in kcal/mol.

mechanism presented in **Scheme 6** has been proposed. It is assumed that the reaction starts with the formation of the hydrazone tautomer of (*E*)-**1aa** by neutralizing the guanylhydrazone hydrochloride of (*E*)-**1aa** with Cs₂CO₃. In the next step, (*E*)-**1aa** (hydrazone tautomer) undergoes *E/Z*-isomerization, which results in the formation of the corresponding (*Z*)-**1aa** (hydrazone

tautomer). This is followed by the complexation of the (*Z*)-**1aa** (hydrazone tautomer) with the CuI-DMEDA complex. The resulting metal complex of the (*Z*)-**1aa** (hydrazone tautomer) undergoes an intramolecular C–N-bond formation which results in the formation of intermediate **Int-1** and a CuBr-DMEDA complex. The final hydrolysis of **Int-1** delivers 1*H*-indazole (**2a**) and urea. In addition, the



Scheme 5. The free energy profile of the copper-catalyzed cyclization of (*E*)-**1aa** to **2a**. All energies are given in kcal/mol. All distances are given in Å (Angström).

CuI-DMEDA complex is regenerated. It is interesting to note, that the calculations do not support a typical oxidative addition/reductive elimination sequence. Instead, the calculations suggest that the metal complex of (*Z*)-**1aa** (hydrazone tautomer) acts as the direct precursor of the intramolecular cyclization. The structure **TS-4** (Scheme 5) is characterized by a carbon that is preactivated by bromine as well as a nitrogen atom that is activated by a copper atom.

3. Conclusions

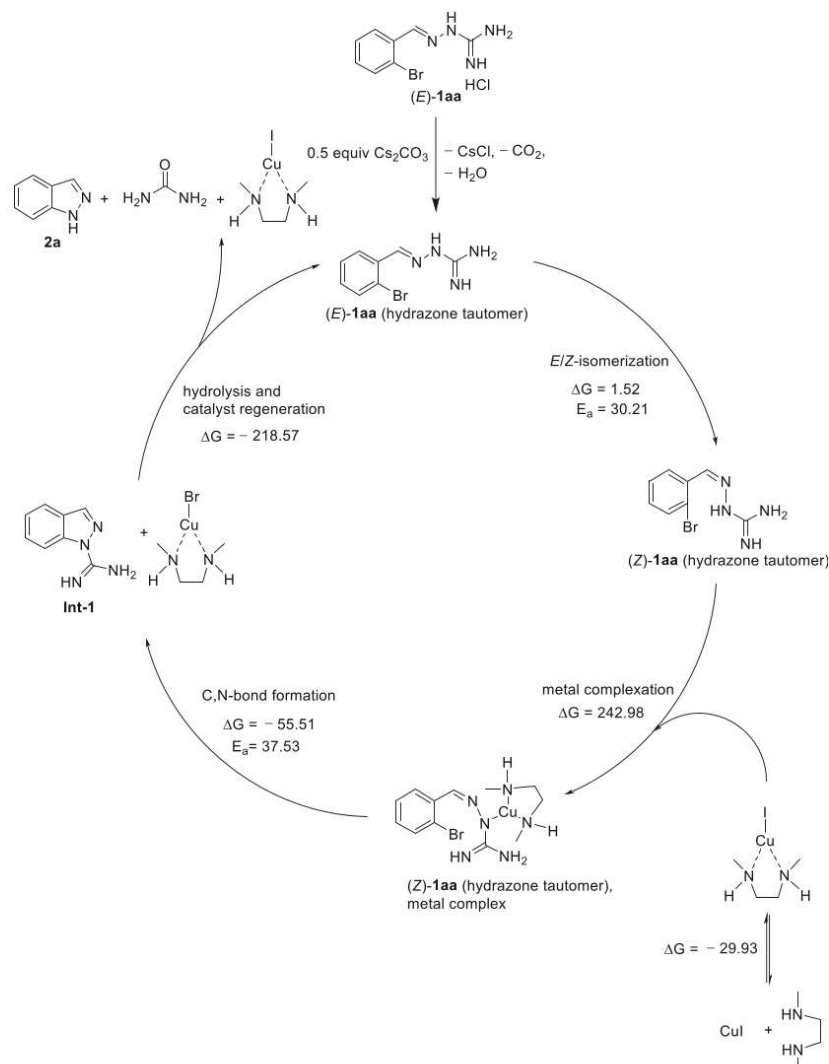
To summarize, a new and efficient, hydrazine-free protocol for the synthesis of *1H*-indazoles **2** with yields up to 75% has been developed. A number of easily accessible and stable substituted 2-(2-halobenzylidene)guanyldiazone hydrochlorides (*E*)-**1** were transformed under copper-catalyzed conditions using DMEDA as a ligand and Cs₂CO₃ as the base to produce the corresponding *1H*-indazoles **2**. The substrates were synthesized by reaction between substituted 2-halobenzaldehydes **3** and aminoguanidine hydrochloride (**4**) in boiling ethanol with yields ranging between 46 and 90%. The *E*-configuration of the guanyldiazone salts (*E*)-**1** was unambiguously proven by NMR experiments as well as DFT-calculations and X-ray diffraction. It was found that the best results were achieved when the transformations were run in the presence of 10 mol% CuI, 30 mol% DMEDA and 0.5 equivalents of Cs₂CO₃ in DMF at 120 °C for 5h. Using this protocol which was

established for a model reaction a number of substrates with different substituents on the aryl moiety were successfully cyclized to the corresponding *1H*-indazoles **2**. A pyridine-based guanyldiazone salt can also serve as starting material. With regard to the reaction mechanism of the cyclization, extensive DFT-calculations have been performed. As a result, it is assumed that the reaction starts with a neutralization to deliver the corresponding guanyldiazones (*E*)-**1aa** which exhibit hydrazone-azine tautomerism. The mechanism also involves *E/Z*-isomerization. After complexation, the resulting copper complex undergoes intramolecular C,N bond formation. Final hydrolysis delivers the *1H*-indazoles **2**. It should be highlighted that our protocol is one of the few methods that does not require the use of highly toxic hydrazines as a nitrogen source and makes use of the less toxic aminoguanidine hydrochloride. Another advantage is that the protocol delivers the *N*-1 unsubstituted products in a single step, i.e., an additional deprotection step is not required. A third advantage is that the starting materials as well as the catalyst are easily accessible and available for a reasonable price.

4. Experimental section

4.1. General

All commercially available reagents were used without further purification. DMF used in reactions was distilled prior to use and



Scheme 6. Proposed reaction mechanism for the synthesis of 1H-indazole (2a). All energies are given in kcal/mol.

stored under argon atmosphere over 4 Å molecular sieves. Other solvents used in reactions and solvents used for extraction and purification were distilled prior to use. Demineralized H₂O was used without further purification. Reaction temperatures are reported as bath temperatures. Thin-layer chromatography (TLC) was performed on precoated aluminum plates (silica gel Macherey-Nagel ALUGRAM® Xtra SIL G/UV₂₅₄) and visualized by UV light (254 nm) and/or by immersion in an ethanolic ninhydrine solution followed by heating. Products were purified by flash chromatography on silica gel (MN 60, 0.04–0.063 mm; Macherey-Nagel). Melting points were determined on a Büchi melting point apparatus B-545 and are uncorrected. IR spectra were measured on a

Bruker Alpha FT-IR spectrometer. ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded at 500 MHz on Varian Unity Inova spectrometers and at 600 MHz on a Bruker Avance III HD spectrometer using DMSO-*d*₆ as the solvent. The ¹H and ¹³C chemical shifts were referenced to residual solvent signals at δ H/C 2.49/39.50 (DMSO-*d*₆) relative to TMS as internal standard. COSY-, NOESY-, HSQC-, HMBC-, and ¹H–¹⁵N PIP-HSQMBC [29] and super long range ¹H–¹⁵N HMBC [30] spectra were recorded on Bruker Avance III HD spectrometer at 600 MHz. Coupling constants *J* [Hz] were directly taken from the spectra and are not averaged. Splitting patterns are designated as s (singlet), bs (broad singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet) and ovl (overlapped). High resolution mass spectra [HRMS (ESI)] were

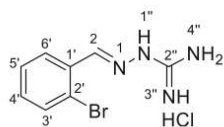
recorded in the solvent system 0.2% formic acid in H₂O (solvent A) and acetonitrile + 0.2% formic acid (solvent B) using Agilent 1290-G4220 (Q Exactive plus, Thermo Fisher Scientific, ESI, pos/neg) with the following gradient program: 0.00 (min), 0.30 (mL/min), A:B = 90:10; 20.00 (min), 0.30 (mL/min), A:B = 60:40; 25.00 (min), 0.30 (mL/min), A:B = 02:98; 26.00 (min), 0.30 (mL/min), A:B = 90:10; 25.00 (min), 0.30 (mL/min), A:B = 90:10. Intensities are reported as percentages relative to the base peak (I = 100%). The computational studies are displayed in the supplementary information.

4.2. Synthesis and characterization of starting materials [(E)-**1aa-o**]

4.2.1. General procedure I for the synthesis of starting materials (E)-**1aa-o** [24]

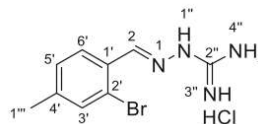
A stirred solution of aminoguanidine hydrochloride (**4**) (5 mmol, 1.0 equiv) and a 2-bromobenzaldehyde **3** (5 mmol, 1.0 equiv) in EtOH (3.0 mL/mmol aldehyde) was heated under reflux (100 °C, oil bath temperature) for 3 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The remaining solid was subjected to filtration and the filter cake was washed thoroughly with cyclohexane (3 × 50 mL). The crude product was purified by recrystallization using mixtures of EtOH and H₂O to afford the corresponding (E)-2-(2-bromobenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride (E)-**1** in analytically pure form.

4.2.2. (E)-2-(2-bromobenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(E)-(**1aa**)] [24]



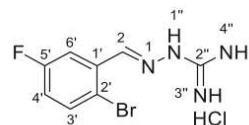
According to general procedure I, 2-bromobenzaldehyde (**3a**) (926 mg, 5 mmol) and aminoguanidine hydrochloride (**4**) (552 mg, 5 mmol) were reacted. After work-up and purification by recrystallization (EtOH:H₂O = 1:1) (E)-2-(2-bromobenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(E)-(**1aa**)] was obtained as white crystals in 63% yield (0.86 g, 3.13 mmol); ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.37 (dt like, ³J(4'-H, 3'-H) = ³J(4'-H, 5'-H) = 7.8 Hz, ⁴J(4'-H, 6'-H) = 1.7 Hz, 1H, 4'-H), 7.44 (dt like, ³J(5'-H, 6'-H) = ³J(5'-H, 4'-H) = 7.8 Hz, ⁴J(5'-H, 3'-H) = 1.7 Hz, 1H, 5'-H), 7.67 (dd like, ³J(3'-H, 4'-H) = 7.8 Hz, ⁴J(3'-H, 5'-H) = 1.7 Hz, 1H, 3'-H), 7.90 (bs, 2H, 3''-H and 4''-H), 8.26 (dd like, ³J(6'-H, 5'-H) = 7.8 Hz, ⁴J(6'-H, 4'-H) = 1.7 Hz, 1H, 6'-H), 8.50 (s, 1H, 2-H), 12.32 (bs, 1H, 1''-H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ 123.66 (C-2'), 127.97 (C-5'), 128.13 (C-6'), 132.14 (C-1'), 132.22 (C-4'), 133.12 (C-3'), 145.04 (C-2), 155.39 (C-2''), ¹⁵N NMR (60 MHz, DMSO-*d*₆) δ -232.9 ppm (N-1''), -65.4 ppm (N-1); chemical shifts were indirectly determined by ¹H, ¹⁵N-PIP HMQC and super long-range ¹H-¹⁵N-HMBC and referenced to external nitromethane at δ_N 0 ppm; HRMS (ESI, [M+H]⁺) calculated for [C₈H₁₀N₄Br]⁺ 241.0083 found 241.0080.

4.2.3. (E)-2-(2-bromo-4-methylbenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(E)-(**1b**)]

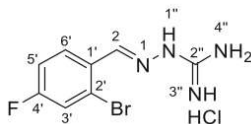


According to general procedure I, 2-bromo-4-methylbenzaldehyde (**3b**) (995 mg, 5 mmol) and aminoguanidine hydrochloride (**4**) (552 mg, 5 mmol) were reacted. After work-up and purification by recrystallization (EtOH:H₂O = 1:1) (E)-2-(2-bromo-4-methylbenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(E)-(**1b**)] was obtained as white crystals in 84% yield (1.21 g, 4.18 mmol); mp 278–279 °C; IR (ATR) $\bar{\nu}$ 3313, 3169, 2942, 1666, 1635, 1488, 1433, 1279, 1227, 1159, 1039, 1011, 939, 874, 824 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.34 (s, 3H, 1'''-H), 7.27 (dd like, ³J(5'-H, 6'-H) = 8.0 Hz, ⁴J(5'-H, 3'-H) = 1.5 Hz, 1H, 5'-H), 7.53 (d like, ⁴J(3'-H, 5'-H) = 1.5 Hz, 1H, 3'-H), 7.88 (bs, 2H, 3''-H and 4''-H), 8.16 (d like, ³J(6'-H, 5'-H) = 8.0 Hz, 1H, 6'-H), 8.46 (s, 1H, 2-H), 12.30 (bs, 1H, 1''-H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ 21.57 (C-1'''), 123.56 (C-2'), 127.79 (C-5'), 128.84 (C-6'), 129.34 (C-1'), 133.22 (C-3'), 142.72 (C-4'), 145.01 (C-2), 155.32 (C-2''); HRMS (ESI, [M+H]⁺) calculated for [C₉H₁₂N₄Br]⁺ 255.0234 found 255.0239.

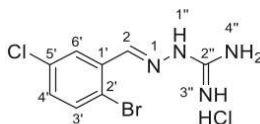
4.2.4. (E)-2-(2-bromo-5-fluorobenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(E)-(**1c**)]



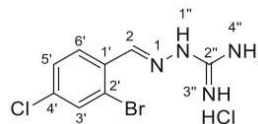
According to general procedure I, 2-bromo-5-fluorobenzaldehyde (**3c**) (1015 mg, 5 mmol) and aminoguanidine hydrochloride (**4**) (552 mg, 5 mmol) were reacted. After work-up and purification by recrystallization (EtOH:H₂O = 1:1) (E)-2-(2-bromo-5-fluorobenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(E)-(**1c**)] was obtained as a white solid in 72% yield (1.06 g, 3.61 mmol); mp 247–248 °C; IR (ATR) $\bar{\nu}$ 3270, 3135, 2934, 1671, 1625, 1591, 1463, 1437, 1413, 1262, 1224, 2270, 1099, 1028, 972, 930, 888, 807 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.26 (dt like, ³J(4'-H, 3'-H) = 8.1 Hz, ³J(4'-H, 5'-F) = 8.9 Hz, ⁴J(4'-H, 6'-H) = 3.4 Hz, 1H, 4'-H), 7.71 (dd like, ³J(3'-H, 4'-H) = 8.1 Hz, ⁴J(3'-H, 5'-F) = 5.3 Hz, 1H, 3'-H), 7.98 (bs, 2H, 3''-H and 4''-H), 8.20 (dd like, ³J(6'-H, 5'-F) = 10.0 Hz, ⁴J(6'-H, 4'-H) = 3.4 Hz, 1H, 6'-H), 8.45 (d like ⁴J(2-H, 6'-H) = 1.9 Hz, 1H, 2-H), 12.45 (bs, 1H, 1''-H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ 114.35 (d, ²J(5'-F, C-6') = 24.4 Hz, C-6'), 118.13 (C-2'), 119.34 (d, ²J(5'-F, C-4') = 24.4 Hz, C-4'), 134.20 (d, ³J(5'-F, C-1') = 8.6 Hz, C-1'), 134.90 (d, ³J(5'-F, C-3') = 8.6 Hz, C-3'), 143.87 (C-2), 155.37 (C-2''), 161.57 (d, ¹J(5'-F, C-5') = 244.0 Hz, C-5'); HRMS (ESI, [M+H]⁺) calculated for [C₈H₉N₄BrF]⁺ 258.9989 found 258.9988.

4.2.5. (*E*)-2-(2-bromo-4-fluorobenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(*E*)-(1d)]

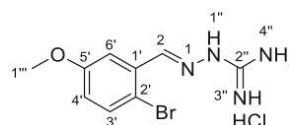
According to general procedure I, 2-bromo-4-fluorobenzaldehyde (**3d**) (1015 mg, 5 mmol) and aminoguanidine hydrochloride (**4**) (552 mg, 5 mmol) were reacted. After work-up and purification by recrystallization (EtOH:H₂O = 1:1) (*E*)-2-(2-bromo-4-fluorobenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(*E*)-(1d)] was obtained as a white solid in 46% yield (0.67 g, 2.28 mmol); mp 242–243 °C; IR (ATR) $\bar{\nu}$ 3324, 3130, 3086, 2974, 1625, 1591, 1484, 1389, 1361, 1242, 1149, 1029, 946, 890, 866, 815 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.39 (dt like, ³*J*(5'-H, 6'-H) = 8.5 Hz, ³*J*(5'-H, 4'-F) = 8.8 Hz, ⁴*J*(5'-H, 3'-H) = 2.4 Hz, 1H, 5'-H), 7.69 (dd like, ³*J*(3'-H, 4'-F) = 8.8 Hz, ⁴*J*(3'-H, 5'-H) = 2.4 Hz, 1H, 3'-H), 7.94 (bs, 2H, 3''-H and 4''-H), 8.37 (dd like, ³*J*(6'-H, 5'-H) = 8.5 Hz, ⁴*J*(6'-H, 4'-F) = 6.3 Hz, 1H, 6'-H), 8.47 (s, 1H, 2-H), 12.40 (bs, 1H, 1''-H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ 116.11 (d, ²*J*(4'-F, C-5') = 21.0 Hz, C-5'), 120.50 (d, ²*J*(4'-F, C-3') = 24.2 Hz, C-3'), 124.44 (d, ³*J*(4'-F, C-2') = 9.8 Hz, C-2'), 129.47 (d, ⁴*J*(4'-F, C-1') = 3.2 Hz, C-1'), 130.28 (d, ³*J*(4'-F, C-6') = 8.7 Hz, C-6'), 144.38 (C-2), 155.84 (C-2''), 163.27 (d, ¹*J*(4'-F, C-4') = 253.6 Hz, C-4'); HRMS (ESI, [M+H]⁺) calculated for [C₈H₉N₄BrF]⁺ 258.9989 found 258.9988.

4.2.6. (*E*)-2-(2-bromo-5-chlorobenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(*E*)-(1e)]

According to general procedure I, 2-bromo-5-chlorobenzaldehyde (**3e**) (1098 mg, 5 mmol) and aminoguanidine hydrochloride (**4**) (552 mg, 5 mmol) were reacted. After work-up and purification by recrystallization (EtOH:H₂O = 1:1) (*E*)-2-(2-bromo-5-chlorobenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(*E*)-(1e)] was obtained as a white solid in 60% yield (0.94 g, 3.01 mmol); mp 236–237 °C; IR (ATR) $\bar{\nu}$ 3273, 3082, 3002, 2930, 1681, 1598, 1442, 1390, 1254, 1210, 1148, 1088, 1024, 940, 914, 802 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.43 (dd like, ³*J*(4'-H, 3'-H) = 8.6 Hz, ⁴*J*(4'-H, 6'-H) = 2.6 Hz, 1H, 4'-H), 7.71 (d like, ³*J*(3'-H, 4'-H) = 8.6 Hz, 1H, 3'-H), 7.99 (bs, 2H, 3''-H and 4''-H), 8.39 (d like, ⁴*J*(6'-H, 4'-H) = 2.6 Hz, 1H, 6'-H), 8.45 (s, 1H, 2-H), 12.43 (bs, 1H, 1''-H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ 122.25 (C-2'), 127.73 (C-6'), 132.09 (C-4'), 133.65 (C-5'), 134.36 (C-1'), 135.17 (C-3'), 144.17 (C-2), 155.83 (C-2''); HRMS (ESI, [M+H]⁺) calculated for [C₈H₉N₄BrCl]⁺ 274.9694 found 274.9692.

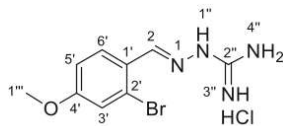
4.2.7. (*E*)-2-(2-bromo-4-chlorobenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(*E*)-(1f)]

According to general procedure I, 2-bromo-4-chlorobenzaldehyde (**3f**) (1098 mg, 5 mmol) and aminoguanidine hydrochloride (**4**) (552 mg, 5 mmol) were reacted. After work-up and purification by recrystallization (EtOH:H₂O = 1:1) (*E*)-2-(2-bromo-4-chlorobenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(*E*)-(1f)] was obtained as a white solid in 74% yield (1.15 g, 3.70 mmol); mp 236–237 °C; IR (ATR) $\bar{\nu}$ 3306, 3138, 2944, 1670, 1629, 1468, 1375, 1219, 1157, 1091, 1035, 1011, 935, 860, 828, 751 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.55 (dd like, ³*J*(5'-H, 6'-H) = 8.5 Hz, ⁴*J*(5'-H, 3'-H) = 2.0 Hz, 1H, 5'-H), 7.85 (d like, ⁴*J*(3'-H, 5'-H) = 2.0 Hz, 1H, 3'-H), 7.94 (bs, 2H, 3''-H and 4''-H), 8.31 (d like, ³*J*(6'-H, 5'-H) = 8.5 Hz, 1H, 6'-H), 8.47 (s, 1H, 2-H), 12.41 (bs, 1H, 1''-H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ 124.12 (C-2'), 128.32 (C-5'), 129.29 (C-6'), 131.37 (C-1'), 132.41 (C-3'), 135.83 (C-4'), 144.18 (C-2), 155.35 (C-2''); HRMS (ESI, [M+H]⁺) calculated for [C₈H₉N₄BrCl]⁺ 274.9694 found 274.9690.

4.2.8. (*E*)-2-(2-bromo-5-methoxybenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(*E*)-(1g)]

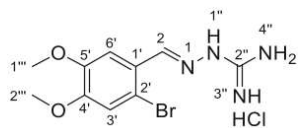
According to general procedure I, 2-bromo-5-methoxybenzaldehyde (**3g**) (1078 mg, 5 mmol) and aminoguanidine hydrochloride (**4**) (552 mg, 5 mmol) were reacted. After work-up and purification by recrystallization (EtOH:H₂O = 4:1) (*E*)-2-(2-bromo-5-methoxybenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(*E*)-(1g)] was obtained as a beige solid in 79% yield (1.20 g, 3.92 mmol); mp 258–259 °C; IR (ATR) $\bar{\nu}$ 3365, 3186, 2948, 1670, 1623, 1588, 1561, 1547, 1461, 1433, 1351, 1282, 1230, 1207, 1181, 1128, 1053, 1011, 930, 888, 805 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.81 (s, 3H, 1'''-H), 6.98 (dd like, ³*J*(4'-H, 3'-H) = 8.8 Hz, ⁴*J*(4'-H, 6'-H) = 3.2 Hz, 1H, 4'-H), 7.55 (d like, ³*J*(3'-H, 4'-H) = 8.8 Hz, 1H, 3'-H), 7.77 (d like, ⁴*J*(6'-H, 4'-H) = 3.2 Hz, 1H, 6'-H), 7.94 (bs, 2H, 3''-H and 4''-H), 8.44 (s, 1H, 2-H), 12.39 (bs, 1H, 1''-H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ 56.28 (C-1'''), 112.74 (C-6'), 114.79 (C-2'), 119.36 (C-4'), 133.19 (C-1'), 134.29 (C-3'), 145.39 (C-2), 155.79 (C-2''); HRMS (ESI, [M+H]⁺) calculated for [C₉H₁₂N₄BrO]⁺ 271.0189 found 271.0186.

4.2.9. (E)-2-(2-bromo-4-methoxybenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(E)-(1h)]



According to general procedure I, 2-bromo-4-methoxybenzaldehyde (**3h**) (1078 mg, 5 mmol) and aminoguanidine hydrochloride (**4**) (552 mg, 5 mmol) were reacted. After work-up and purification by recrystallization (EtOH:H₂O = 1:1) (E)-2-(2-bromo-4-methoxybenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(E)-(1h)] was obtained as white crystals in 78% yield (1.19 g, 3.89 mmol); mp 231–232 °C; IR (ATR) $\bar{\nu}$ 3325, 3114, 2939, 1664, 1633, 1592, 1491, 1433, 1297, 1249, 1216, 1155, 1038, 956, 877, 832, 804 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.81 (s, 3H, 1''-H), 7.02 (dd like, ³J(5'-H, 6'-H) = 8.8 Hz, ⁴J(5'-H, 3'-H) = 2.3 Hz, 1H, 5'-H), 7.23 (d like, ⁴J(3'-H, 5'-H) = 2.3 Hz, 1H, 3'-H), 7.81 (bs, 2H, 3''-H and 4''-H), 8.19 (d like, ³J(6'-H, 5'-H) = 8.8 Hz, 1H, 6'-H), 8.41 (s, 1H, 2-H), 12.17 (bs, 1H, 1''-H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ 55.95 (C-1'''), 114.98 (C-5'), 117.37 (C-3'), 124.61 (C-1'), 124.63 (C-2'), 129.05 (C-6'), 144.95 (C-2), 155.27 (C-2''), 161.51 (C-4'); HRMS (ESI, [M+H]⁺) calculated for [C₉H₁₂N₄BrO]⁺ 271.0189 found 271.0187.

4.2.10. (E)-2-(2-bromo-4,5-dimethoxybenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(E)-(1i)]



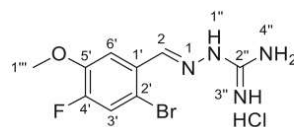
According to general procedure I, 2-bromo-4,5-dimethoxybenzaldehyde (**3i**) (1225 mg, 5 mmol) and aminoguanidine hydrochloride (**4**) (552 mg, 5 mmol) were reacted. After work-up and purification by recrystallization (EtOH:H₂O = 1:1) (E)-2-(2-bromo-4,5-dimethoxybenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(E)-(1i)] was obtained as a white solid in 69% yield (1.16 g, 3.46 mmol); mp 220–221 °C; IR (ATR) $\bar{\nu}$ 3126, 2940, 1670, 1604, 1502, 1433, 1392, 1325, 1263, 1208, 1168, 1020, 974, 865, 817, 753 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.81 (s, 3H, 2''-H), 3.83 (s, 3H, 1''-H), 7.18 (s, 1H, 3'-H), 7.69 (s, 1H, 6'-H), 7.79 (bs, 2H, 3''-H and 4''-H), 8.39 (s, 1H, 2-H), 12.20 (bs, 1H, 1''-H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ 56.54 (C-2'''), 56.60 (C-1'''), 110.02 (C-6'), 115.78 (C-3'), 115.90 (C-2'), 124.55 (C-1'), 145.74 (C-'), 149.14 (C-5'), 152.08 (C-4'), 155.67 (C-2''); HRMS (ESI, [M+H]⁺) calculated for [C₉H₁₄N₄BrO₂]⁺ 301.0295 found 301.0296.

4.2.11. (E)-2-((6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)methylene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(E)-(1j)]



According to general procedure I, 6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-carbaldehyde (**3j**) (1146 mg, 5 mmol) and aminoguanidine hydrochloride (**4**) (552 mg, 5 mmol) were reacted. After work-up and purification by recrystallization (EtOH:H₂O = 2:1) (E)-2-((6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)methylene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(E)-(1j)] was obtained as a white solid in 83% yield (1.34 g, 4.17 mmol); mp 279–280 °C; IR (ATR) $\bar{\nu}$ 3328, 3161, 3090, 2976, 1667, 1626, 1610, 1501, 1474, 1411, 1325, 1248, 1120, 1033, 930, 881, 846 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.13 (s, 2H, 1''-H), 7.28 (s, 1H, 3'-H), 7.85 (bs, 2H, 3''-H and 4''-H), 7.90 (s, 1H, 6'-H), 8.39 (s, 1H, 2-H), 12.17 (bs, 1H, 1''-H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ 102.62 (C-1'''), 106.55 (C-6'), 112.43 (C-3'), 116.04 (C-2'), 125.83 (C-1'), 144.90 (C-2), 147.89 (C-5'), 150.28 (C-4'), 155.21 (C-2''); HRMS (ESI, [M+H]⁺) calculated for [C₉H₁₀N₄BrO₂]⁺ 284.9982 found 284.9979.

4.2.12. (E)-2-(2-bromo-4-fluoro-5-methoxybenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(E)-(1k)]



According to general procedure I, 2-bromo-4-fluoro-5-methoxybenzaldehyde (**3k**) (1134 mg, 5 mmol) and aminoguanidine hydrochloride (**4**) (552 mg, 5 mmol) were reacted. After work-up and purification by recrystallization (EtOH:H₂O = 2:1) (E)-2-(2-bromo-4-fluoro-5-methoxybenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(E)-(1k)] was obtained as white crystals in 90% yield (1.42 g, 4.39 mmol); mp 205–206 °C; IR (ATR) $\bar{\nu}$ 3350, 3063, 2921, 1673, 1620, 1495, 1439, 1390, 1346, 1274, 1179, 1117, 1013, 975, 929, 883, 860, 833, 750 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.94 (s, 3H, 1''-H), 7.67 (d like, ³J(3'-H, 4'-F) = 10.6 Hz, 1H, 3'-H), 7.91 (d like, ⁴J(6'-H, 4'-F) = 9.1 Hz, 1H, 6'-H), 7.92 (bs, 2H, 3''-H and 4''-H), 8.44 (s, 1H, 2-H), 12.29 (bs, 1H, 1''-H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ 56.75 (C-1'''), 111.91 (d, ³J(4'-F, C-6') = 8.1 Hz, C-6'), 113.77 (d, ³J(4'-F, C-2') = 8.1 Hz, C-2'), 120.32 (d, ²J(4'-F, C-3') = 21.1 Hz, C-3'), 128.79 (⁴J(4'-F, C-1') = 4.1 Hz, C-1'), 144.42 (C-2), 147.28 (d, ²J(4'-F, C-5') = 12.3 Hz, C-5'), 152.65 (d, ¹J(4'-F, C-4') = 254.5 Hz, C-4'), 155.27 (C-2''); HRMS (ESI, [M+H]⁺) calculated for [C₉H₁₁N₄BrFO]⁺ 289.0095 found 289.0097.

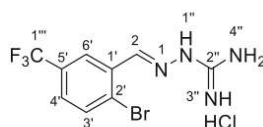
4.2.13. (E)-2-(2-bromo-5-nitrobenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(E)-(1l)]



According to general procedure I, 2-bromo-5-nitrobenzaldehyde (**3l**) (1134 mg, 5 mmol) and aminoguanidine hydrochloride (**4**) (552 mg, 5 mmol) were reacted. After work-up and purification by recrystallization (EtOH:H₂O = 1:1) (E)-2-(2-bromo-5-nitrobenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(E)-(1l)] was obtained as a yellow-orange solid in 85% yield (1.36 g, 4.23 mmol); mp 279–280 °C; IR (ATR) $\bar{\nu}$ 3456, 3376, 3271, 3013, 2944, 1681, 1592, 1514, 1470, 1345, 1250, 1214, 1151, 1025, 946, 912, 825, 737, 715 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆)

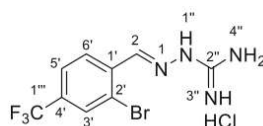
δ 7.98 (d like, $^3J(3'-H, 4'-H) = 8.8$ Hz, 1H, 3'-H), 8.04 (bs, 2H, 3''-H and 4''-H), 8.11 (dd like, $^3J(4'-H, 3'-H) = 8.8$ Hz, $^4J(4'-H, 6'-H) = 2.8$ Hz, 1H, 4'-H), 8.56 (s, 1H, 2-H), 8.96 (d like, $^4J(6'-H, 4'-H) = 2.8$ Hz, 1H, 6'-H), 12.52 (bs, 1H, 1''-H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ 122.70 (C-6'), 126.10 (C-4'), 130.60 (C-2'), 134.19 (C-1'), 135.21 (C-3'), 144.06 (C-2), 148.0 (C-5'), 155.81 (C-2''); HRMS (ESI, [M+H] $^+$) calculated for [C₈H₉N₄BrCl] $^+$ 285.9334 found 285.9336.

4.2.14. (*E*)-2-(2-bromo-5-(trifluoromethyl)benzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(*E*)-(1**m**)]



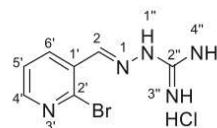
According to general procedure I, 2-bromo-5-(trifluoromethyl)benzaldehyde (**3m**) (1265 mg, 5 mmol) and aminoguanidine hydrochloride (**4**) (552 mg, 5 mmol) were reacted. After work-up and purification by recrystallization (EtOH:H₂O = 1:1) (*E*)-2-(2-bromo-5-(trifluoromethyl)benzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(*E*)-(1**m**)] was obtained as a white solid in 68% yield (1.17 g, 3.41 mmol); mp 201–202 °C; IR (ATR) $\bar{\nu}$ 3282, 3105, 3016, 2905, 1676, 1636, 1598, 1581, 1454, 1414, 1325, 1259, 1210, 1160, 1114, 1078, 1025, 956, 908, 830 cm $^{-1}$; 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7.69 (dd like, $^3J(4'-H, 3'-H) = 8.5$ Hz, $^4J(4'-H, 6'-H) = 2.0$ Hz, 1H, 4'-H), 7.92 (d like, $^3J(3'-H, 4'-H) = 8.5$ Hz, 1H, 3'-H), 7.99 (bs, 2H, 3''-H and 4''-H), 8.54 (s, 1H, 2-H), 8.60 (d like, $^4J(6'-H, 4'-H) = 2.0$ Hz, 1H, 6'-H), 12.49 (bs, 1H, 1''-H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ 123.70 (q, $^1J(1'''-F, C-1''') = 272.5$ Hz, C-1'''), 124.60 (C-2'), 124.68 (q, $^3J(1'''-F, C-6') = 4.0$ Hz, C-6'), 127.89 (q, $^3J(1'''-F, C-4') = 4.0$ Hz, C-4'), 128.98 (q, $^2J(1'''-F, C-5') = 32.6$ Hz, C-5'), 133.31 (C-1'), 134.36 (C-3'), 143.78 (C-2), 155.37 (C-2''); HRMS (ESI, [M+H] $^+$) calculated for [C₉H₉N₄BrF₃] $^+$ 308.9957 found 308.9955.

4.2.15. (*E*)-2-(2-bromo-4-(trifluoromethyl)benzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(*E*)-(1**n**)]



According to general procedure I, 2-bromo-4-(trifluoromethyl)benzaldehyde (**3n**) (1265 mg, 5 mmol) and aminoguanidine hydrochloride (**4**) (552 mg, 5 mmol) were reacted. After work-up and purification by recrystallization (EtOH:H₂O = 1:1) (*E*)-2-(2-bromo-4-(trifluoromethyl)benzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(*E*)-(1**n**)] was obtained as a white solid in 67% yield (1.14 g, 3.33 mmol); mp 216–217 °C; IR (ATR) $\bar{\nu}$ 3245, 3122, 2948, 1666, 1628, 1595, 1529, 1458, 1396, 1315, 1228, 1129, 1074, 1039, 942, 888, 867, 835, 785 cm $^{-1}$; 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (d like, $^3J(6'-H, 5'-H) = 8.2$ Hz, 1H, 6'-H), 8.01 (bs, 2H, 3''-H and 4''-H), 8.06 (d like, $^4J(5'-H, 7'-H) = 1.6$ Hz, 1H, 3'-H), 8.48 (dd like, $^3J(5'-H, 6'-H) = 8.2$ Hz, $^4J(5'-H, 3'-H) = 1.7$ Hz, 1H, 5'-H), 12.52 (bs, 1H, 1''-H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ 123.08 (q, $^1J(1'''-F, C-1''') = 272.1$ Hz, C-1'''), 123.72 (C-6'), 124.58 (q, $^3J(1'''-F, C-3') = 4.3$ Hz, C-3'), 128.82 (C-1), 129.90 ($^3J(1'''-F, C-5') = 4.3$ Hz, C-5'), 136.24 (C-2'), 143.67 (C-2), 155.41 (C-2''); HRMS (ESI, [M+H] $^+$) calculated for [C₉H₉N₄BrF₃] $^+$ 308.9957 found 308.9954.

4.2.16. (*E*)-2-(2-(2-bromopyridin-3-yl)methylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(*E*)-(1**o**)]



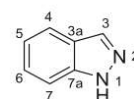
According to general procedure I, 2-bromonicotinaldehyde (**3o**) (930 mg, 5 mmol) and aminoguanidine hydrochloride (**4**) (552 mg, 5 mmol) were reacted. After work-up and purification by recrystallization (EtOH:H₂O = 1:1) (*E*)-2-(2-(2-bromopyridin-3-yl)methylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(*E*)-(1**o**)] was obtained as a white solid in 76% yield (1.05 g, 3.79 mmol); mp 238–239 °C; IR (ATR) $\bar{\nu}$ 3199, 3067, 2921, 1678, 1648, 1591, 1552, 1459, 1391, 1339, 1278, 1147, 1120, 1047, 934, 861, 730 cm $^{-1}$; 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7.54 (dd like, $^3J(5'-H, 6'-H) = ^3J(5'-H, 4'-H) = 7.7$ Hz, 1H, 5'-H), 7.99 (bs, 2H, 3''-H and 4''-H), 8.43 (s, 1H, 2-H), 8.43–8.41 (m, 1H, 4'-H), 8.65 (dd like, $^3J(6'-H, 5'-H) = 7.7$ Hz, $^4J(6'-H, 4'-H) = 2.0$ Hz, 1H, 6'-H), 12.47 (bs, 1H, 1''-H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ 124.23 (C-5'), 130.43 (C-1'), 136.95 (C-6'), 142.71 (C-2'), 143.82 (C-2), 152.08 (C-4'), 155.80 (C-2''); HRMS (ESI, [M+H] $^+$) calculated for [C₉H₉N₄BrF₃] $^+$ 242.0036 found 242.0032.

4.3. Synthesis and characterization of products 2a–o

4.3.1. General procedure II for the synthesis of 2a–o

A 10 mL pressure glass vial, equipped with a magnetic stir bar, was charged with a (*E*)-2-(2-bromobenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride (*E*)-**1** (360 μ mol, 1.0 equiv), Cs₂CO₃ (180 μ mol, 0.5 equiv), DMEDA (108 μ mol, 0.3 equiv) and CuI (36 μ mol, 0.1 equiv). Then DMF (1.5 mL) was added, the vial was sealed and the reaction mixture was stirred vigorously at 120 °C for 5 h. The reaction mixture was allowed to cool down to room temperature and NH₄Cl (~250 mg) was added. The reaction mixture was transferred to a round bottom flask using ethyl acetate (3 \times 30 mL). After adding silica gel, the volatiles were removed and the adsorbed crude product was subjected to column chromatography using mixtures of cyclohexane and ethyl acetate as eluents to afford the corresponding 1*H*-indazoles **2** in pure form.

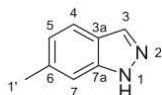
4.3.2. 1*H*-indazole (**2a**) [18b]



According to general procedure II, (*E*)-2-(2-bromobenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(*E*)-(1**aa**)] (100 mg, 360 μ mol), Cs₂CO₃ (59 mg, 180 μ mol), DMEDA (10 mg, 108 μ mol) and CuI (7 mg, 36 μ mol) were reacted. After work-up and purification by column chromatography (SiO₂; cyclohexane:ethyl acetate = 1:1) 1*H*-indazole (**2a**) was obtained as a white solid in 75% yield (32 mg, 270 μ mol); R_f 0.60 (cyclohexane:ethyl acetate = 1:1); 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.09 (dt like, $^3J(6-H, 5-H) = ^3J(6-H, 7-H) = 8.0$ Hz, $^4J(6-H, 4-H) = 1.9$ Hz, 1H, 6-H), 7.33 (dt like, $^3J(5-H, 6-H) = ^3J(5-H, 4-H) = 8.0$ Hz, $^4J(5-H, 7-H) = 1.9$ Hz, 1H, 5-H), 7.52 (dd like, $^3J(4-H, 5-H) = 8.0$ Hz, $^4J(4-H, 6-H) = 1.9$ Hz, 1H, 4-H), 7.75 (dd like, $^3J(7-H, 6-H) = 8.0$ Hz, $^4J(7-H, 5-H) = 1.9$ Hz, 1H, 7-H), 8.05 (s, 1H, 3-H), 13.05 (s, 1H, 1-H); ^{13}C NMR (125 MHz,

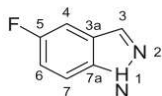
DMSO- d_6) δ 110.06 (C-4), 120.20 (C-6), 120.51 (C-7), 122.80 (C-7a), 125.92 (C-5), 133.44 (C-3), 139.83 (C-3a); HRMS (ESI, $[M+H]^+$) calculated for $[C_7H_{11}N_2]^+$ 119.0604 found 119.0605.

4.3.3. 6-Methyl-1H-indazole (**2b**) [31]



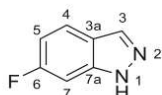
According to general procedure II, (*E*)-2-(2-bromo-4-methylbenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(*E*)-(1b)] (105 mg, 360 μ mol), CS_2CO_3 (59 mg, 180 μ mol), DMEDA (10 mg, 108 μ mol) and CuI (7 mg, 36 μ mol) were reacted. After work-up and purification by column chromatography (SiO_2 ; cyclohexane:ethyl acetate = 1:1) 6-methyl-1H-indazole (**2b**) was obtained as a white solid in 59% yield (28 mg, 210 μ mol); R_f 0.57 (cyclohexane:ethyl acetate = 1:1); 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 2.43 (s, 3H, 1'-H), 6.94 (dd like, $^3J(5-H, 4-H) = 8.1$ Hz, $^4J(5-H, 7-H) = 1.7$ Hz, 1H, 5-H), 7.31 (d like, $^4J(7-H, 5-H) = 1.7$ Hz, 1H, 7-H), 7.62 (d like, $^3J(4-H, 5-H) = 8.1$ Hz, 1H, 4-H), 7.98 (s, 1H, 3-H), 12.88 (s, 1H, 1-H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ 21.94 (C-1'), 109.72 (C-7), 120.52 (C-4), 121.50 (C-3a), 122.85 (C-5), 133.66 (C-3), 135.98 (C-6), 140.92 (C-7a); HRMS (ESI, $[M+H]^+$) calculated for $[C_8H_9N_2]^+$ 133.0760 found 133.0760.

4.3.4. 5-Fluoro-1H-indazole (**2c**) [18b]



According to general procedure II, (*E*)-2-(2-bromo-5-fluorobenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(*E*)-(1c)] (106 mg, 360 μ mol), CS_2CO_3 (59 mg, 180 μ mol), DMEDA (10 mg, 108 μ mol) and CuI (7 mg, 36 μ mol) were reacted. After work-up and purification by column chromatography (SiO_2 ; cyclohexane:ethyl acetate = 1:1) 5-fluoro-1H-indazole (**2c**) was obtained as a white solid in 63% yield (31 mg, 220 μ mol); R_f 0.52 (cyclohexane:ethyl acetate = 1:1); 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7.22 (dt like, $^3J(6-H, 5-F) = 9.3$ Hz, $^3J(6-H, 7-H) = 8.8$ Hz, $^4J(6-H, 4-H) = 2.4$ Hz, 1H, 6-H), 7.51 (dd like, $^3J(4-H, 5-F) = 9.3$ Hz, $^4J(4-H, 6-H) = 2.4$ Hz, 1H, 4-H), 7.56 (dd like, $^3J(7-H, 6-H) = 8.8$ Hz, $^4J(7-H, 5-F) = 4.3$ Hz, 1H, 7-H), 8.05 (s, 1H, 3-H), 13.17 (s, 1H, 1-H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ 104.36 (d, $^2J(5-F, C-4) = 23.7$ Hz, C-4), 111.62 (d, $^3J(5-F, C-7) = 9.8$ Hz, C-7), 115.40 (d, $^2J(5-F, C-4) = 26.5$ Hz, C-6), 122.62 (d, $^3J(5-F, C-3a) = 9.8$ Hz, C-3a), 133.98 (d, $^4J(5-F, C-3) = 4.2$ Hz, C-3), 136.97 (C-7a), 156.96 (d, $^1J(5-F, C-5) = 235.35$ Hz, C-5); HRMS (ESI, $[M+H]^+$) calculated for $[C_7H_{11}N_2F]^+$ 137.0510 found 137.0509.

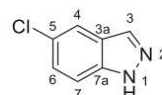
4.3.5. 6-Fluoro-1H-indazole (**2d**) [18b]



According to general procedure II, (*E*)-2-(2-bromo-4-fluorobenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride

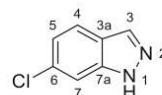
[(*E*)-(1d)] (106 mg, 360 μ mol), CS_2CO_3 (59 mg, 180 μ mol), DMEDA (10 mg, 108 μ mol) and CuI (7 mg, 36 μ mol) were reacted. After work-up and purification by column chromatography (SiO_2 ; cyclohexane:ethyl acetate = 2:1) 6-fluoro-1H-indazole (**2d**) was obtained as a white solid in 49% yield (24 mg, 176 μ mol); R_f 0.34 (cyclohexane:ethyl acetate = 2:1); 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 6.99 (dt like, $^3J(5-H, 6-F) = 9.1$ Hz, $^3J(5-H, 4-H) = 8.8$ Hz, $^4J(5-H, 7-H) = 2.0$ Hz, 1H, 5-H), 7.32 (dd like, $^3J(7-H, 6-F) = 9.1$ Hz, $^4J(7-H, 5-H) = 2.0$ Hz, 1H, 7-H), 7.80 (dd like, $^3J(4-H, 5-H) = 8.8$ Hz, $^4J(4-H, 6-F) = 5.3$ Hz, 1H, 4-H), 8.09 (s, 1H, 3-H), 13.15 (s, 1H, 1-H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ 95.96 (d, $^2J(6-F, C-7) = 26.1$ Hz, C-7), 110.36 (d, $^2J(6-F, C-5) = 26.1$ Hz, C-5), 120.39 (C-3a), 122.81 (d, $^3J(6-F, C-4) = 11.4$ Hz, C-4), 134.26 (C-3), 140.46 (d, $^3J(6-F, C-7a) = 11.4$ Hz, C-7a), 161.37 (d, $^1J(4-F, C-4) = 239.50$ Hz, C-5); HRMS (ESI, $[M+H]^+$) calculated for $[C_7H_{11}N_2F]^+$ 137.0510 found 137.0509.

4.3.6. 5-Chloro-1H-indazole (**2e**) [32]

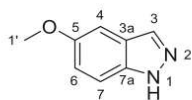


According to general procedure II, (*E*)-2-(2-bromo-5-chlorobenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(*E*)-(1e)] (112 mg, 360 μ mol), CS_2CO_3 (59 mg, 180 μ mol), DMEDA (10 mg, 108 μ mol) and CuI (7 mg, 36 μ mol) were reacted. After work-up and purification by column chromatography (SiO_2 ; cyclohexane:ethyl acetate = 1:1) 5-chloro-1H-indazole (**2e**) was obtained as a white solid in 58% yield (32 mg, 210 μ mol); R_f 0.60 (cyclohexane:ethyl acetate = 1:1); 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.34 (dd like, $^3J(6-H, 7-H) = 8.8$ Hz, $^4J(6-H, 4-H) = 2.0$ Hz, 1H, 6-H), 7.57 (d like, $^3J(7-H, 6-H) = 8.8$ Hz, 1H, 7-H), 7.83 (d like, $^4J(4-H, 6-H) = 2.0$ Hz, 1H, 4-H), 8.06 (s, 1H, 3-H), 13.27 (s, 1H, 1-H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 111.89 (C-7), 119.73 (C-4), 123.77 (C-5), 124.68 (C-7a), 126.31 (C-6), 133.21 (C-3), 138.44 (C-3a); HRMS (ESI, $[M+H]^+$) calculated for $[C_7H_{11}N_2Cl]^+$ 153.0214 found 153.0214.

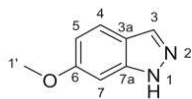
4.3.7. 6-Chloro-1H-indazole (**2f**) [33]



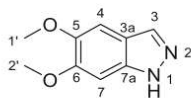
According to general procedure II, (*E*)-2-(2-bromo-4-chlorobenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(*E*)-(1f)] (112 mg, 360 μ mol), CS_2CO_3 (59 mg, 180 μ mol), DMEDA (0.010g, 0.108 mmol) and CuI (0.007g, 0.036 mmol) were reacted. After work-up and purification by column chromatography (SiO_2 ; cyclohexane:ethyl acetate = 1:1) 6-chloro-1H-indazole (**2f**) was obtained as a white solid in 55% yield (30 mg, 197 μ mol); R_f 0.60 (cyclohexane:ethyl acetate = 1:1); 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7.12 (dd like, $^3J(5-H, 4-H) = 8.2$ Hz, $^4J(5-H, 7-H) = 1.8$ Hz, 1H, 5-H), 7.62 (d like, $^4J(7-H, 5-H) = 1.8$ Hz, 1H, 7-H), 7.78 (d like, $^3J(4-H, 5-H) = 8.2$ Hz, 1H, 4-H), 8.10 (s, 1H, 3-H), 13.20 (s, 1H, 1-H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ 109.70 (C-7), 121.01 (C-5), 121.67 (C-3a), 122.27 (C-4), 131.05 (C-6), 133.91 (C-3), 140.27 (C-7a); HRMS (ESI, $[M+H]^+$) calculated for $[C_7H_{11}N_2Cl]^+$ 153.0214 found 153.0213.

4.3.8. 5-Methoxy-1H-indazole (**2g**) [18b]

According to general procedure II, (*E*)-2-(2-bromo-5-methoxybenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(*E*)-(**1g**)] (110 mg, 360 μ mol), Cs₂CO₃ (59 mg, 180 μ mol), DMEDA (10 mg, 108 μ mol) and CuI (7 mg, 36 μ mol) were reacted. After work-up and purification by column chromatography (SiO₂; cyclohexane:ethyl acetate = 1:3) 5-methoxy-1H-indazole (**2g**) was obtained as a white solid in 53% yield (29 mg, 190 μ mol); *R*_f 0.60 (cyclohexane:ethyl acetate = 1:3); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.76 (s, 3H, 1'-H), 7.00 (dd like, ³*J*(6-H, 7-H) = 8.9 Hz, ⁴*J*(6-H, 4-H) = 2.0 Hz, 1H, 6-H), 7.15 (d like, ⁴*J*(4-H, 6-H) = 2.0 Hz, 1H, 4-H), 7.43 (d like, ³*J*(7-H, 6-H) = 8.9 Hz, 1H, 7-H), 7.93 (s, 1H, 3-H), 12.91 (s, 1H, 1-H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 55.28 (C-1'), 99.68 (C-4), 111.05 (C-7), 117.97 (C-6), 123.12 (C-3a), 132.83 (C-3), 135.72 (C-7a); HRMS (ESI, [M+H]⁺) calculated for [C₈H₉N₂O]⁺ 149.0710 found 149.0708.

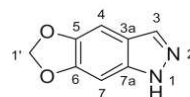
4.3.9. 6-Methoxy-1H-indazole (**2h**) [15d]

According to general procedure II, (*E*)-2-(2-bromo-4-methoxybenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(*E*)-(**1h**)] (110 mg, 360 μ mol), Cs₂CO₃ (59 mg, 180 μ mol), DMEDA (10 mg, 108 μ mol) and CuI (7 mg, 36 μ mol) were reacted. After work-up and purification by column chromatography (SiO₂; cyclohexane:ethyl acetate = 1:3) 6-methoxy-1H-indazole (**2h**) was obtained as a white solid in 62% yield (33 mg, 220 μ mol); *R*_f 0.60 (cyclohexane:ethyl acetate = 1:3); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.79 (s, 3H, 1'-H), 6.72 (dd like, ³*J*(5-H, 4-H) = 8.7 Hz, ⁴*J*(5-H, 7-H) = 2.1 Hz, 1H, 5-H), 6.91 (d like, ⁴*J*(7-H, 5-H) = 2.1 Hz, 1H, 7-H), 7.59 (d like, ³*J*(4-H, 5-H) = 8.7 Hz, 1H, 4-H), 7.92 (s, 1H, 3-H), 12.82 (s, 1H, 1-H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 55.66 (C-1'), 91.27 (C-7), 112.83 (C-5), 118.01 (C-3a), 121.69 (C-4), 133.82 (C-3), 141.55 (C-7a), 159.08 (C-6); HRMS (ESI, [M+H]⁺) calculated for [C₈H₉N₂O]⁺ 149.0710 found 149.0708.

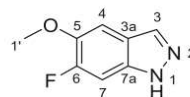
4.3.10. 5,6-Dimethoxy-1H-indazole (**2i**)

According to general procedure II, (*E*)-2-(2-bromo-4,5-dimethoxybenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(*E*)-(**1i**)] (121 mg, 360 μ mol), Cs₂CO₃ (59 mg, 180 μ mol), DMEDA (10 mg, 108 μ mol) and CuI (7 mg, 36 μ mol) were reacted. After work-up and purification by column chromatography (SiO₂; cyclohexane:ethyl acetate = 1:2) 5,6-dimethoxy-1H-indazole (**2i**) was obtained as a pale-yellow solid in 64% yield (41 mg, 230 μ mol); mp 167–168 °C; *R*_f 0.31 (cyclohexane:ethyl acetate = 1:2); IR (ATR) $\bar{\nu}$ 3349, 2916, 1634, 1491, 1462, 1347, 1314, 1243, 1203, 1131, 996,

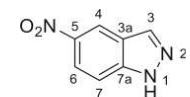
945, 846, 809, 735, cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.76 (s, 3H, 2'-H), 3.81 (s, 3H, 1'-H), 6.93 (s, 1H, 4-H), 7.12 (s, 1H, 7-H), 7.83 (s, 1H, 3-H), 12.69 (s, 1H, 1-H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ 55.48 (C-2'), 55.61 (C-1'), 91.45 (C-4), 100.20 (C-7), 115.78 (C-7a), 132.79 (C-3), 135.42 (C-3a), 145.54 (C-6), 150.16 (C-5); HRMS (ESI, [M+H]⁺) calculated for [C₉H₁₁N₂O₂]⁺ 179.0815 found 179.0813.

4.3.11. 1H-[1,3]Dioxolo[4,5-*f*]indazole (**2j**)

According to general procedure II, (*E*)-2-((6-bromobenzo[*d*] [1,3]dioxol-5-yl)methylene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(*E*)-(**1j**)] (115 mg, 360 μ mol), Cs₂CO₃ (59 mg, 180 μ mol), DMEDA (10 mg, 108 μ mol) and CuI (7 mg, 36 μ mol) were reacted. After work-up and purification by column chromatography (SiO₂; cyclohexane:ethyl acetate = 1:2) 1H-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]indazole (**2j**) was obtained as a white solid in 64% yield (37 mg, 230 μ mol); mp 218–219 °C; *R*_f 0.50 (cyclohexane:ethyl acetate = 1:2); IR (ATR) $\bar{\nu}$ 3152, 3121, 3048, 2887, 1638, 1530, 1499, 1473, 1315, 1215, 1155, 1095, 1033, 945, 859, 831, 734 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.02 (s, 2H, 1'-H), 6.97 (s, 1H, 7-H), 7.10 (s, 1H, 4-H), 7.81 (s, 1H, 3-H), 12.78 (s, 1H, 1-H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 89.41 (C-7), 97.09 (C-4), 101.16 (C-1'), 117.15 (C-3a), 133.12 (C-3), 136.41 (C-7a), 143.58 (C-5), 148.11 (C-6); HRMS (ESI, [M+H]⁺) calculated for [C₉H₁₁N₂O₂]⁺ 163.0501 found 163.0502.

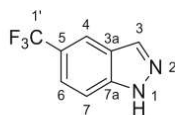
4.3.12. 6-Fluoro-5-methoxy-1H-indazole (**2k**)

According to general procedure II, (*E*)-2-(2-bromo-4-fluoro-5-methoxybenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(*E*)-(**1k**)] (117 mg, 360 μ mol), Cs₂CO₃ (59 mg, 180 μ mol), DMEDA (10 mg, 108 μ mol) and CuI (7 mg, 36 μ mol) were reacted. After work-up and purification by column chromatography (SiO₂; cyclohexane:ethyl acetate = 1:2) 6-fluoro-5-methoxy-1H-indazole (**2k**) was obtained as a pale-yellow solid in 50% yield (30 mg, 180 μ mol); mp 191–192 °C; *R*_f 0.58 (cyclohexane:ethyl acetate = 1:2); IR (ATR) $\bar{\nu}$ 3130, 2905, 1498, 1326, 1233, 1191, 1136, 1084, 1012, 959, 844, 824, 769, 722, cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.85 (s, 3H, 1'-H), 7.37 (s, 1H, 4-H), 7.40 (d like, ³*J*(7-H, 6-F) = 11.3 Hz, 1H, 7-H), 7.98 (s, 1H, 3-H), 12.98 (s, 1H, 1-H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ 56.50 (C-1'), 97.19 (d, ²*J*(6-F, C-7) = 23.3 Hz, C-7), 102.51 (d, ³*J*(6-F, C-4) = 5.2 Hz, C-4), 118.96 (C-3a), 133.68 (C-3), 134.36 (d, ³*J*(6-F, C-7a) = 5.2 Hz, C-7a), 143.82 (d, ²*J*(6-F, C-5) = 13.7 Hz, C-5), 152.88 (d, ¹*J*(6-F, C-6) = 245.3 Hz, C-6); HRMS (ESI, [M+H]⁺) calculated for [C₉H₁₁N₂O₂]⁺ 167.0612 found 167.0612.

4.3.13. 5-Nitro-1H-indazole (**2l**) [18b]

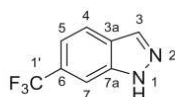
According to general procedure II, (*E*)-2-(2-bromo-5-nitrobenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(*E*)-(1)] (116 mg, 360 μ mol), Cs₂CO₃ (59 mg, 180 μ mol), DMEDA (10 mg, 108 μ mol) and CuI (7 mg, 36 μ mol) were reacted. After work-up and purification by column chromatography (SiO₂; cyclohexane:ethyl acetate = 1:2) 5-nitro-1*H*-indazole (21) was obtained as a yellow solid in 53% yield (31 mg, 191 μ mol); *R*_f 0.52 (cyclohexane:ethyl acetate = 1:2); ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.72 (d like, ³J(7-H, 6-H) = 9.1 Hz, 1H, 7-H), 8.18 (dd like, ³J(6-H, 7-H) = 9.1 Hz, ⁴J(6-H, 4-H) = 2.0 Hz, 1H, 6-H), 8.39 (s, 1H, 3-H), 8.83 (d like, ⁴J(4-H, 6-H) = 2.0 Hz, 1H, 4-H), 13.73 (s, 1H, 1-H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ 111.07 (C-7), 118.90 (C-4), 120.92 (C-6), 122.09 (C-3a), 136.80 (C-3), 141.57 (C-7a), 141.86 (C-5); HRMS (ESI, [M+H]⁺) calculated for [C₇H₁₁N₃O₂]⁺ 164.0455 found 164.0457.

4.3.14. 5-(Trifluoromethyl)-1*H*-indazole (2m) [34]



According to general procedure II, (*E*)-2-(2-bromo-5-(trifluoromethyl)benzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(*E*)-(1m)] (124 mg, 360 μ mol), Cs₂CO₃ (59 mg, 180 μ mol), DMEDA (10 mg, 108 μ mol) and CuI (7 mg, 36 μ mol) were reacted. After work-up and purification by column chromatography (SiO₂; cyclohexane:ethyl acetate = 1:1) 5-(trifluoromethyl)-1*H*-indazole (2m) was obtained as a white solid in 49% yield (33 mg, 177 μ mol); *R*_f 0.48 (cyclohexane:ethyl acetate = 1:1); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.62 (dd like, ³J(6-H, 7-H) = 8.5 Hz, ⁴J(6-H, 4-H) = 1.6 Hz, 1H, 6-H), 7.75 (d like, ³J(7-H, 6-H) = 8.5 Hz, 1H, 7-H), 8.24 (d like, ⁴J(4-H, 6-H) = 1.6 Hz, 1H, 4-H), 8.27 (s, 1H, 3-H), 13.49 (s, 1H, 1-H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 111.89 (C-7), 119.60 (q, ³J(1'-F, C-4) = 4.5 Hz, C-4), 121.58 (q, ²J(1'-F, C-5) = 31.7 Hz, C-5), 122.44 (C-3a), 122.64 (q, ³J(1'-F, C-6) = 3.6 Hz, C-6), 125.48 (q, ¹J(1'-F, C-1') = 271.8 Hz, C-1'), 135.33 (C-3), 141.37 (C-7a); HRMS (ESI, [M+H]⁺) calculated for [C₈H₆N₂F₃]⁺ 187.0478 found 187.0477.

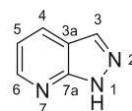
4.3.15. 14-(Trifluoromethyl)-1*H*-indazole (2n) [35]



According to general procedure II, (*E*)-2-(2-bromo-4-(trifluoromethyl)benzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(*E*)-(1n)] (124 mg, 360 μ mol), Cs₂CO₃ (59 mg, 180 μ mol), DMEDA (10 mg, 108 μ mol) and CuI (7 mg, 36 μ mol) were reacted. After work-up and purification by column chromatography (SiO₂; cyclohexane:ethyl acetate = 1:1) 6-(trifluoromethyl)-1*H*-indazole (2n) was obtained as a white solid in 31% yield (0.020g, 0.110 mmol); *R*_f 0.48 (cyclohexane:ethyl acetate = 1:1); ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.37 (dd like, ³J(5-H, 4-H) = 8.5 Hz, ⁴J(5-H, 7-H) = 1.3 Hz, 1H, 6-H), 7.92 (d like, ⁴J(7-H, 5-H) = 1.3 Hz, 1H, 7-H), 7.99 (d like, ³J(4-H, 5-H) = 8.5 Hz, 1H, 5-H), 8.24 (s, 1H, 3-H), 13.53 (s, 1H, 1-H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ 108.06 (C-7), 116.30 (q, ³J(1'-F, C-5) = 3.3 Hz, C-5), 122.22 (C-4), 124.70 (C-7a), 124.92 (q,

¹J(1'-F, C-1') = 271.8 Hz, C-1'), 126.42 (q, ²J(1'-F, C-6) = 32.0 Hz, C-6), 133.87 (C-3), 138.74 (C-3a); HRMS (ESI, [M+H]⁺) calculated for [C₈H₆N₂F₃]⁺ 187.0478 found 187.0479.

4.3.16. 1*H*-Pyrazolo[3,4-*b*]pyridine (2o) [36]



According to general procedure II, (*E*)-2-((2-bromopyridin-3-yl)methylene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride [(*E*)-(1o)] (100 mg, 360 μ mol), Cs₂CO₃ (59 mg, 180 μ mol), DMEDA (10 mg, 108 μ mol) and CuI (7 mg, 36 μ mol) were reacted. After work-up and purification by column chromatography (SiO₂; cyclohexane:ethyl acetate = 1:2) 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine (2o) was obtained as a white solid in 51% yield (22 mg, 184 μ mol); *R*_f 0.47 (cyclohexane:ethyl acetate = 1:2); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.17 (dd like, ³J(5-H, 4-H) = 8.0 Hz, ³J(5-H, 6-H) = 4.5 Hz, 1H, 5-H), 8.14 (s, 1H, 3-H), 8.22 (dd like, ³J(4-H, 5-H) = 8.0 Hz, ⁴J(4-H, 6-H) = 1.5 Hz, 1H, 4-H), 8.50 (dd like, ³J(6-H, 5-H) = 4.5 Hz, ⁴J(6-H, 4-H) = 1.5 Hz, 1H, 6-H), 13.61 (s, 1H, 1-H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 114.40 (C-3a), 116.71 (C-5), 130.03 (C-4), 133.16 (C-3), 148.71 (C-6), 151.68 (C-7a); HRMS (ESI, [M+H]⁺) calculated for [C₆H₅N₃]⁺ 120.0557 found 120.0556.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgements

Financial support from the DAAD-DST-PPP (project 57318111) is gratefully acknowledged. We thank Mr. Mario Wolf (Institut für Chemie, Universität Hohenheim) and Ms. Lydia Foitzik (Core Facility Hohenheim, Universität Hohenheim) for recording NMR spectra, Ms. Ute Bertsche and Ms. Iris Klaiber (Core Facility, Universität Hohenheim) for recording ESI MS spectra. Special thanks go to Mehran Khoshbakhsh Foumani, M. Sc., for his persistent support during this project.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.tet.2021.132192>.

References

- [1] E. Vitaku, D.T. Smith, J.T. Njardarson, *J. Med. Chem.* 57 (24) (2014) 10257–10274.
- [2] (a) S.-G. Zhang, C.-G. Liang, W.-H. Zhang, *Molecules* 23 (11) (2018) 2783–2824; (b) A. Thaugadurai, M. Minu, S. Wadoke, S. Agrawal, B. Narasimhan, *Med. Chem. Res.* 21 (2012) 1509–1523; (c) H. Cerecetto, A. Gerpe, M. Gonzalez, V.J. Aran, C. Ochoa de Ocariz, *Mini Rev. Med. Chem.* 5 (10) (2005) 869–878.
- [3] D.D. Hu-Lowe, H.Y. Zou, M.L. Grazzini, M.E. Hallin, G.R. Wickman, K. Amundson, et al., *Clin. Canc. Res.* 14 (22) (2008) 7272–7283.
- [4] A. Gomtshyan, E.K. Bayburt, R.G. Schmidt, C.S. Surowy, P. Honore, K.C. Marsh, et al., *J. Med. Chem.* 51 (3) (2008) 392–395.

- [5] (a) E. Alessio, L. Messori, *Molecules* 24 (10) (2019) 1995–2015;
 (b) C.G. Hartinger, S. Zorbas-Seifried, M.A. Jakupec, B. Kynast, H. Zorbas, B.K. Keppler, *J. Inorg. Biochem.* 100 (5–6) (2006) 891–904.
- [6] K. Down, A. Amour, I.R. Baldwin, A.W.J. Cooper, A.M. Deakin, L.M. Felton, et al., *J. Med. Chem.* 58 (18) (2015) 7381–7399.
- [7] (a) X. Wang, A. Kolesnikov, S. Tay, G. Chan, Q. Chao, S. Do, et al., *J. Med. Chem.* 60 (10) (2017) 4458–4473;
 (b) P.B. Simpson, Y. Liu, B. Forrest, G. Cumming, S.-W. Li, N.K. Patel, et al., *J. Med. Chem.* 58 (1) (2015) 147–169;
 (c) J.H. Koo, S.W. Yeon, J.S. Ryu, T.-Y. Kim, E.-H. Song, H.-J. Yon, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett* 16 (23) (2006) 6001–6005;
 (d) G. Daidone, D. Raffa, B. Maggio, M.V. Raimondi, F. Plescia, D. Schillaci, *Eur. J. Med. Chem.* 39 (3) (2004) 219–224.
- [8] I. Drizin, A. Gontsyan, E.K. Bayburt, R.G. Schmidt, G.Z. Zheng, R.J. Perner, et al., *Bioorg. Med. Chem.* 14 (14) (2006) 4740–4749.
- [9] Y. Wada, S. Nakano, A. Morimoto, K.-i. Kasahara, T. Hayashi, Y. Takada, et al., *J. Med. Chem.* 60 (8) (2017) 3252–3265.
- [10] M.J. Meyers, G.B. Arhancet, S.L. Hockerman, X. Chen, S.A. Long, M.W. Mahoney, et al., *J. Med. Chem.* 53 (16) (2010) 5979–6002.
- [11] (a) A. Tanitame, Y. Oyamada, K. Ofuji, Y. Kyoya, K. Suzuki, H. Ito, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett* 14 (11) (2004) 2857–2862;
 (b) X. Li, S. Chu, V.A. Fehler, M. Khalili, Z. Nie, S. Margosiak, et al., *J. Med. Chem.* 46 (26) (2003) 5663–5673.
- [12] (a) A.S. Al-Bogami, *Res. Chem. Intermed.* 42 (2016) 5457–5477;
 (b) P.A. Quane, G.G. Graham, J.B. Ziegler, *Inflammopharmacology* 6 (2) (1998) 95–107.
- [13] D. Midani, H.P. Parkman, *J. Neurogastroenterol. Motil.* 22 (4) (2016) 650–655.
- [14] D.D. Gaikwad, A.D. Chapolikar, C.G. Devkate, K.D. Warad, A.P. Tayade, R.P. Pawar, et al., *Eur. J. Med. Chem.* 90 (2015) 707–731.
- [15] (a) P. Song, M. Chen, X. Ma, L. Xu, T. Liu, Y. Zhou, et al., *Bioorg. Med. Chem.* 23 (8) (2015) 1858–1868;
 (b) A. Schmidt, A. Beutler, B. Snovydyovych, *Eur. J. Org. Chem.* (24) (2008) 4073–4095;
 (c) P.D. Lokhande, A. Raheem, S.T. Sabale, A.R. Chabukswar, S.C. Jagdale, *Tetrahedron Lett.* 48 (39) (2007) 6890–6892;
 (d) K. Lukin, M. Hsu, D. Fernando, M.R. Leanna, *J. Org. Chem.* 71 (21) (2006) 8166–8172;
 (e) F. Crestey, V. Collot, S. Stiebig, S. Rault, *Tetrahedron* 62 (33) (2006) 7772–7775;
 (f) A.J. Souers, J. Gao, M. Brune, E. Bush, D. Wodka, A. Vasudevan, et al., *J. Med. Chem.* 48 (5) (2005) 1318–1321;
 (g) C. Rüchardt, V. Hassmann, *Liebigs Ann. Chem.* (6) (1980) 908–927;
 (h) P. Jacobsen, L. Huber, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 41 (1) (1908) 660–671.
- [16] T. Alaimo, M. Daniel, M.-A. Hiebel, E. Pasquinet, F. Suzenet, G. Guillaumet, *Chem. Commun.* 54 (60) (2018) 8411–8414.
- [17] X. Zhang, Y. Pan, P. Liang, X. Ma, W. Jiao, H. Shao, *Adv. Synth. Catal.* 361 (24) (2019) 5552–5557.
- [18] (a) X.-Q. Zhu, S. Mao, D.-D. Guo, B. Li, S.-H. Guo, Y.-R. Gao, et al., *ChemCatChem* 9 (6) (2017) 1084–1091;
 (b) M. Tang, Y. Kong, B. Chu, D. Feng, *Adv. Synth. Catal.* 358 (6) (2016) 926–939;
 (c) R.J. Lundgren, M. Stradiotto, *Angew. Chem. Int. Ed.* 49 (66) (2010) 8686–8690;
 (d) N. Coskun, M. Cetin, *Tetrahedron* 63 (14) (2007) 2966–2972.
- [19] (a) M. Matsumoto, H. Kano, M. Suzuki, T. Katagiri, Y. Umeda, S. Fukushima, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 76 (2016) 63–73;
 (b) D.H. Blakey, E.R. Nestmann, J.M. Baylay, K.L. Maus, G.R. Douglas, *Toxicol. Ind. Health* 8 (6) (1992) 369–376;
 (c) <https://echa.europa.eu/de/brief-profile/-/brief-profile/100.016.098>, Source: European Chemical Agency (ECHA), <http://echa.europa.eu/>.
- [20] (a) S.S. Chourasiya, D. Kathuria, A.A. Wani, P.V. Bharatam, *Org. Biomol. Chem.* 37 (17) (2019) 8486–8521;
 (b) S.S. Chourasiya, D. Kathuria, S.S. Nikam, A. Ramakrishnan, S. Khullar, S.K. Mandal, et al., *J. Org. Chem.* 81 (17) (2016) 7574–7583.
- [21] S. Amidi, M. Esfahanizadeh, K. Tabib, Z. Soleimani, F. Kobarfard, *ChemMedChem* 12 (12) (2017) 962–971.
- [22] S.A. Popov, T.V. Rybalova, Y.V. Gatilov, A.V. Tkachev, *Mendeleev Commun.* 12 (6) (2002) 226–227.
- [23] D. Kathuria, P. Gupta, S.S. Chourasiya, S.C. Sahoo, U. Beifuss, A.K. Chakraborti, et al., *Org. Biomol. Chem.* 17 (16) (2019) 4129–4138.
- [24] G.A. Heinzl, W. Huang, W. Yu, B.J. Giardina, Y. Zhou, A.D. MacKerell, et al., *J. Med. Chem.* 59 (14) (2016) 6929–6942.
- [25] S. Cunha, F. Cesar de Macedo Jr., G.A.N. Costa, D.C. Neves, L. Cardoso de Souza Neta, I. Vencato, et al., *J. Braz. Chem. Soc.* 20 (4) (2009) 627–634.
- [26] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, et al., *Gaussian 16*, Revision C.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
- [27] Z. Gyögydeak, G. Szabo, W. Holzer, *Monatsh. Chem.* 135 (2004) 173–184.
- [28] A. Ramakrishnan, S.S. Chourasiya, P.V. Bharatam, *RSC Adv.* 5 (69) (2015) 55938–55947.
- [29] L. Castanar, J. Sauri, R.T. Williamson, A. Virgili, T. Parella, *Angew. Chem. Int. Ed.* 53 (32) (2014) 8379–8382.
- [30] H.T. Abdel-Mohsen, J. Conrad, U. Beifuss, *J. Org. Chem.* 78 (16) (2013) 7986–8003.
- [31] E. Dubost, S. Stiebig, T. Ferrary, T. Cailly, F. Fabis, V. Collot, *Tetrahedron* 70 (44) (2014) 8413–8418.
- [32] M. Boulouard, P. Schumann-Bard, S. Butt-Gueulle, E. Lohou, S. Stiebig, V. Collot, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett* 17 (11) (2007) 3177–3180.
- [33] R.A. Bartsch, I.-W. Yang, *J. Helv. Chem.* 21 (4) (1984) 1063–1064.
- [34] X. Ding, J. Bai, H. Weng, B. Zhao, J. Li, F. Ren, *Tetrahedron* 73 (2) (2017) 172–178.
- [35] M. Naas, S. El Kazzouli, E.M. Essassi, M. Bousmina, G. Guillaumet, *Org. Lett.* 17 (17) (2015) 4320–4323.
- [36] S. Faarasse, S. El Kazzouli, M. Naas, J. Jouha, F. Suzenet, G. Guillaumet, *J. Org. Chem.* 82 (23) (2017) 12300–12306.

SUPPLEMENTARY DATA

A novel copper-catalyzed, hydrazine-free synthesis of N-1 unsubstituted 1*H*-indazoles using stable guanyldiazone salts as substrates

Szymon P. Rekowski ^a, Bettina K. Kroener ^a, Deepika Kathuria ^{b, c}, Aabid A. Wani ^b, Sumit S. Chourasiya ^b, Jürgen Conrad ^a, Prasad V. Bharatam ^b, Wolfgang Frey ^c, Uwe Beifuss ^{a,*}

^a Bioorganische Chemie, Institut für Chemie, Universität Hohenheim, Garbenstraße 30, D-70599 Stuttgart, Germany

^b Department of Medicinal Chemistry, National Institute of Pharmaceutical Education and Research (NIPER), Sector-67, S.A.S. Nagar (Mohali), 160 062, Punjab, India

^c University Center for Research and Development, Chandigarh University, Gharuan, 140413, Punjab, India

^d Institut für Organische Chemie, Universität Stuttgart, Pfaffenwaldring 55, D-70569 Stuttgart, Germany

INDEX

1. General comments	47
2. General procedure I for the synthesis of starting materials (<i>E</i>)- 1	3
3. General procedure II for the synthesis of 2	48
4. ¹ H and ¹³ C NMR spectra of (<i>E</i>)- 1aa-o	4
5. ¹ H and ¹³ C NMR spectra of 2a-o	19
6. Computational study of 2-(2-bromobenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride (<i>E</i>)-(1aa)	35
7. Computational study of the reaction mechanism	41
8. X-ray structure of (<i>E</i>)- 1aa	64
9. References	66

1. General comments

All commercially available reagents were used without further purification. DMF used in reactions was distilled prior to use and stored under argon atmosphere over 4 Å molecular sieves. Other solvents used in reactions and solvents used for extraction and purification were distilled prior to use. Demineralized H₂O was used without further purification. Reaction temperatures are reported as bath temperatures. Thin-layer chromatography (TLC) was performed on precoated aluminum plates (silica gel Macherey-Nagel ALUGRAM[®] Xtra SIL G/UV₂₅₄) and visualized by UV light (254 nm) and/or by immersion in an ethanolic ninhydrine solution followed by heating. Products were purified by flash chromatography on silica gel (MN 60, 0.04–0.063 mm; Macherey-Nagel). Melting points were determined on a Büchi melting point apparatus B-545 and are uncorrected. IR spectra were measured on a Bruker Alpha FT-IR spectrometer. ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded at 500 MHz on Varian Unity Inova spectrometers and at 600 MHz on a Bruker Avance III HD spectrometer using DMSO-d₆ as the solvent. The ¹H and ¹³C chemical shifts were referenced to residual solvent signals at δ H/C 2.49/39.50 (DMSO-d₆) relative to TMS as internal standard. COSY-, NOESY-, HSQC-, HMBC-, and ¹H–¹⁵N PIP-HSQMBC [1] and super long range¹H–¹⁵N HMBC [2] spectra were recorded on Bruker Avance III HD spectrometer at 600 MHz. Coupling constants *J* [Hz] were directly taken from the spectra and are not averaged. Splitting patterns are designated as s (singlet), bs (broad singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet) and ovl (overlapped). High resolution mass spectra [HRMS (ESI)] were recorded in the solvent system 0.2 % formic acid in H₂O (solvent A) and acetonitrile + 0.2 % formic acid (solvent B) using Agilent 1290-G4220 (Q Exactive plus, Thermo Fisher Scientific, ESI, pos/neg) with the following gradient program: 0.00 (min), 0.30 (mL/min), A:B = 90:10; 20.00 (min), 0.30 (mL/min), A:B = 60:40; 25.00 (min), 0.30 (mL/min), A:B = 02:98; 26.00 (min), 0.30 (mL/min), A:B = 90:10; 25.00 (min), 0.30 (mL/min), A:B = 90:10. Intensities are reported as percentages relative to the base peak (I = 100%).

2. General procedure I for the synthesis of starting materials (*E*)-1 [3]

A stirred solution of aminoguanidine hydrochloride (**4**) (5 mmol, 1.0 equiv) and a 2-bromobenzaldehyde **3** (5 mmol, 1.0 equiv) in EtOH (3.0 mL/mmol aldehyde) was heated under reflux (100 °C, oil bath temperature) for 3 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The remaining solid was subjected to filtration and the filter cake was washed thoroughly with cyclohexane (3 × 50 mL). The crude product was purified by recrystallization using mixtures of EtOH and H₂O to afford the corresponding (*E*)-2-(2-bromobenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride (*E*)-**1** in analytically pure form.

3. General procedure II for the synthesis of **2**

A 10 mL pressure glass vial, equipped with a magnetic stir bar, was charged with (*E*)-2-(2-bromobenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride (*E*)-**1** (360 μmol, 1.0 equiv), Cs₂CO₃ (180 μmol, 0.5 equiv), DMEDA (108 μmol, 0.3 equiv) and CuI (36 μmol, 0.1 equiv). Then DMF (1.5 mL) was added, the vial was sealed and the reaction mixture was stirred vigorously at 120 °C for 5 h. The reaction mixture was allowed to cool down to room temperature and NH₄Cl (~250 mg) was added. The reaction mixture was transferred to a round bottom flask using ethyl acetate (3 × 30 mL). After adding silica gel, the volatiles were removed and the adsorbed crude product was subjected to column chromatography using mixtures of cyclohexane and ethyl acetate to afford the corresponding 1*H*-indazoles **2** in pure form.

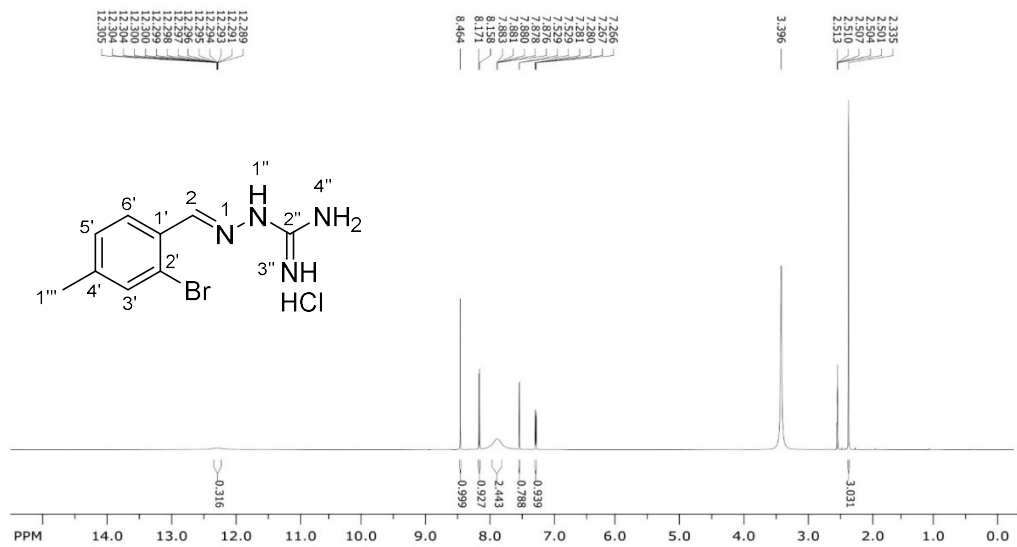


Fig. 3. ¹H NMR (600 MHz) spectrum of (*E*)-**1b** in DMSO-d₆.

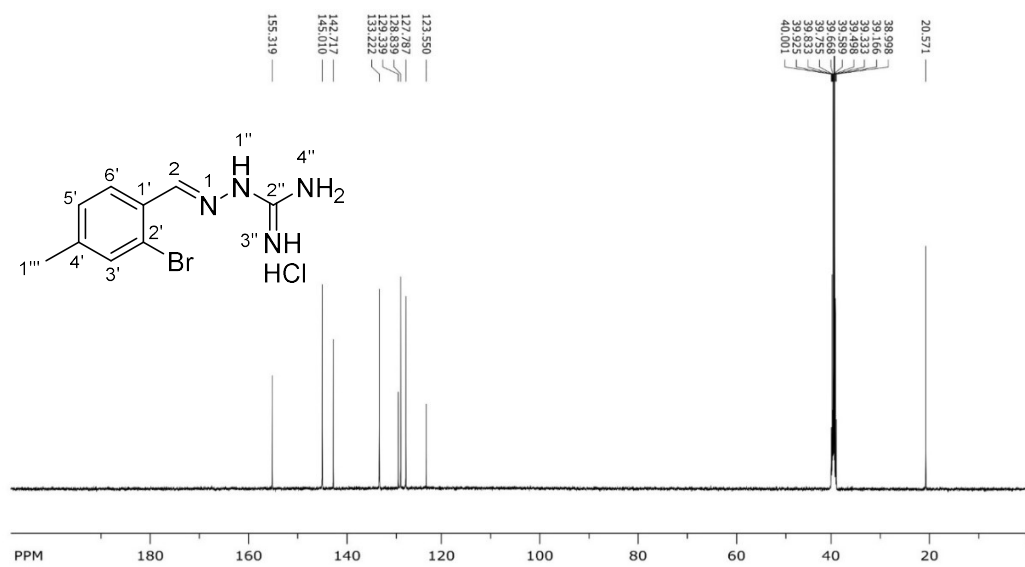


Fig. 4. ¹³C NMR (150 MHz) spectrum of (*E*)-**1b** in DMSO-d₆.

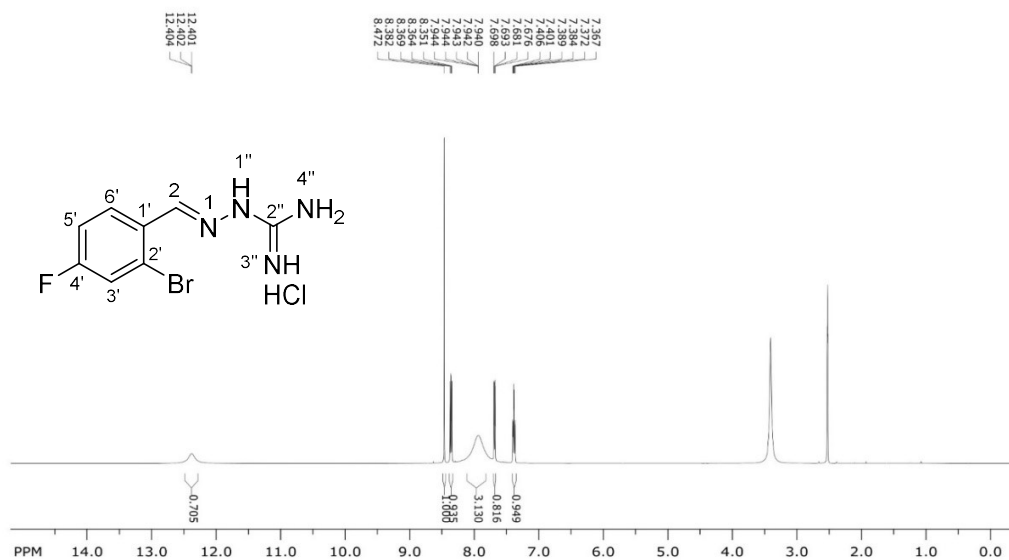


Fig. 7. ^1H NMR (600 MHz) spectrum of (E)-1d in DMSO- d_6 .

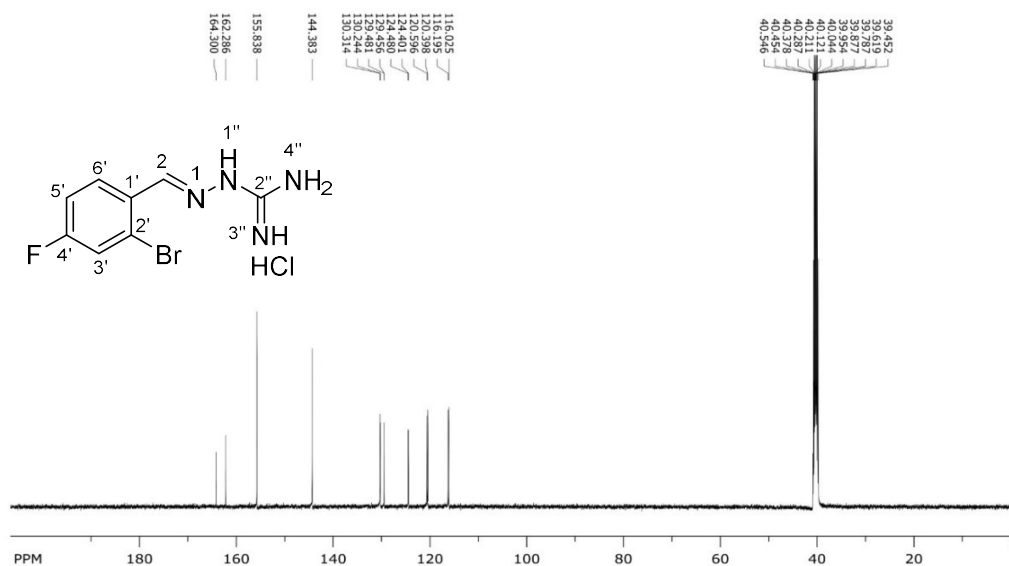


Fig. 8. ^{13}C NMR (150 MHz) spectrum of (E)-1d in DMSO- d_6 .

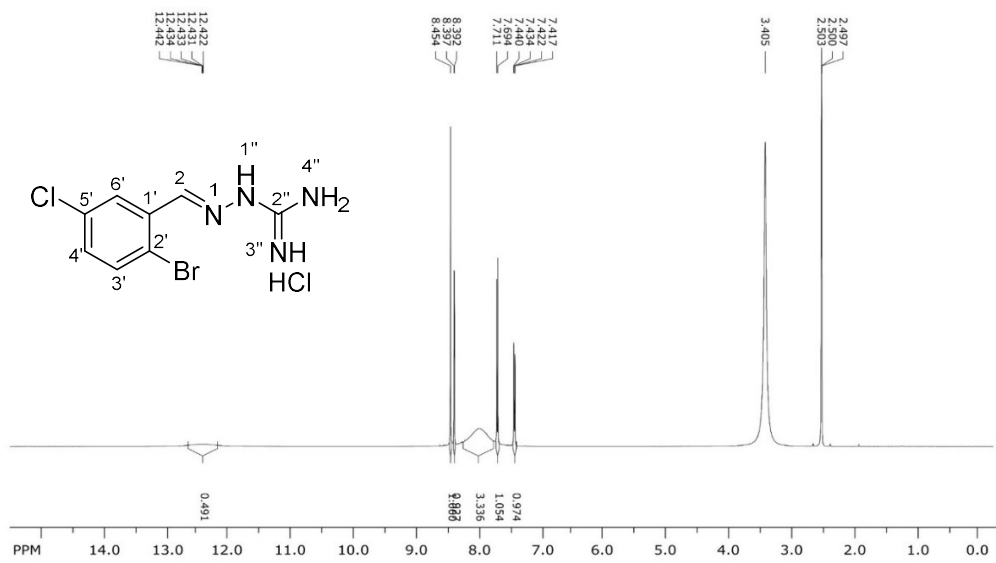


Fig. 9. ¹H NMR (600 MHz) spectrum of *(E)*-1e in DMSO-d₆.

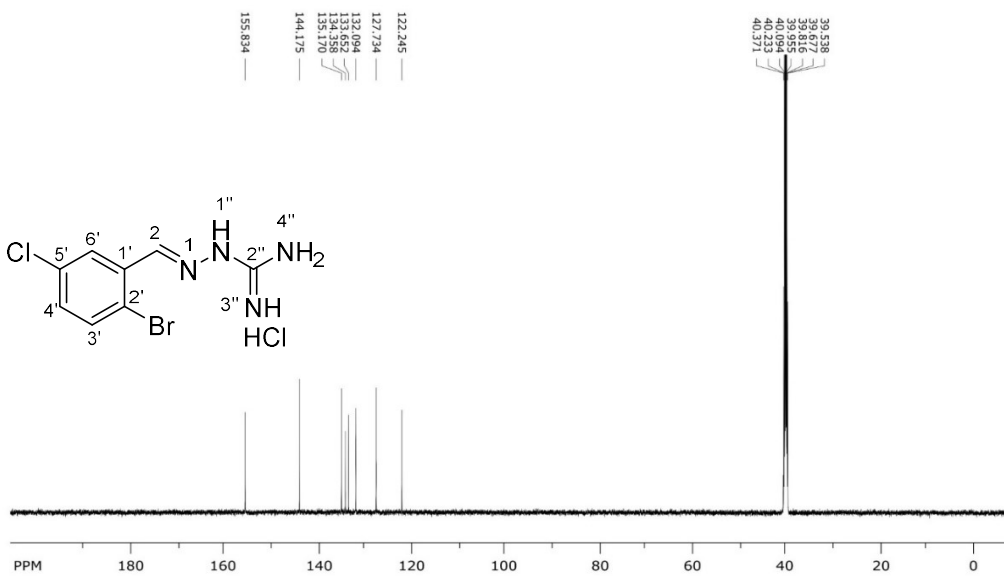


Fig. 10. ¹³C NMR (150 MHz) spectrum of *(E)*-1e in DMSO-d₆.

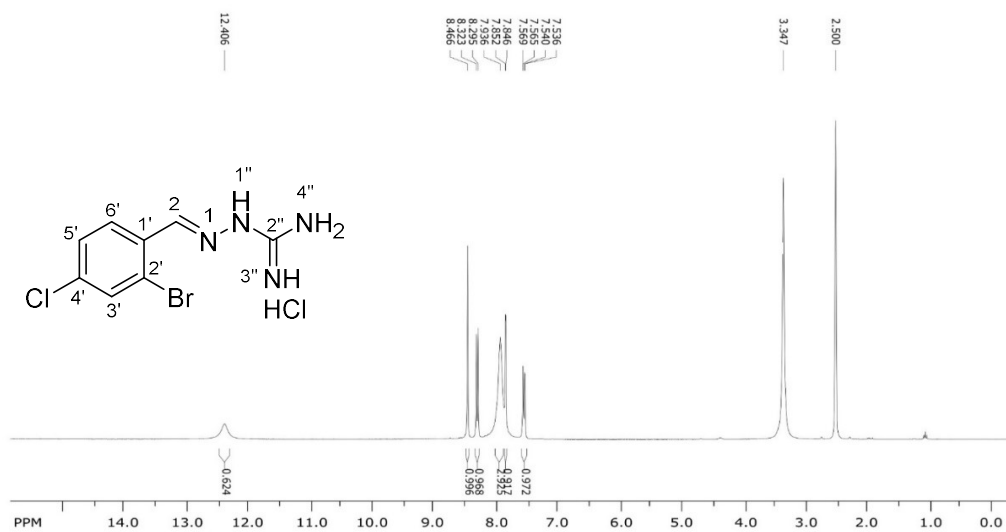


Fig. 11. ^1H NMR (600 MHz) spectrum of (*E*)-1f in DMSO- d_6 .

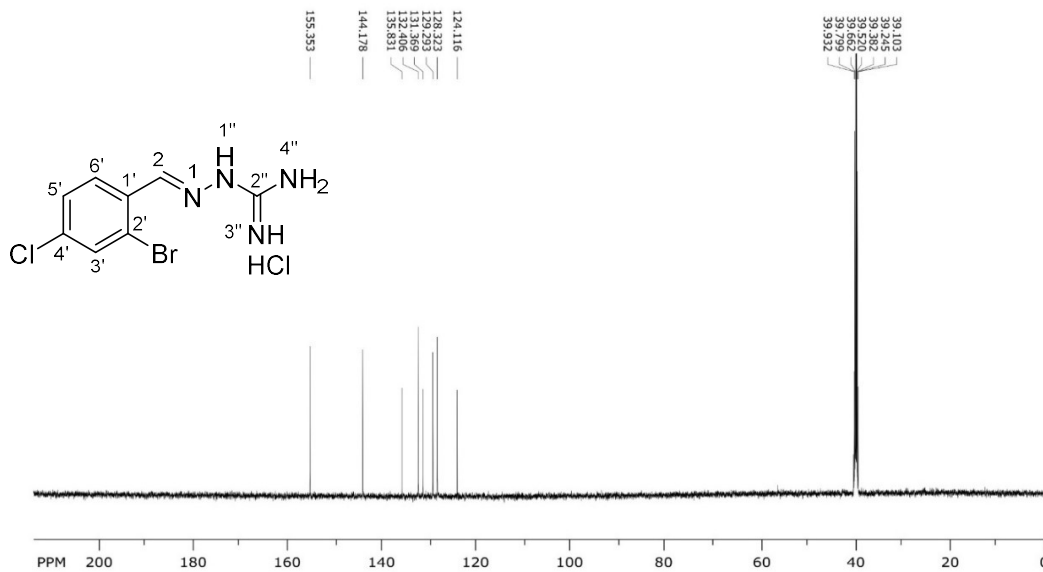


Fig. 12. ^{13}C NMR (150 MHz) spectrum of (*E*)-1f in DMSO- d_6 .

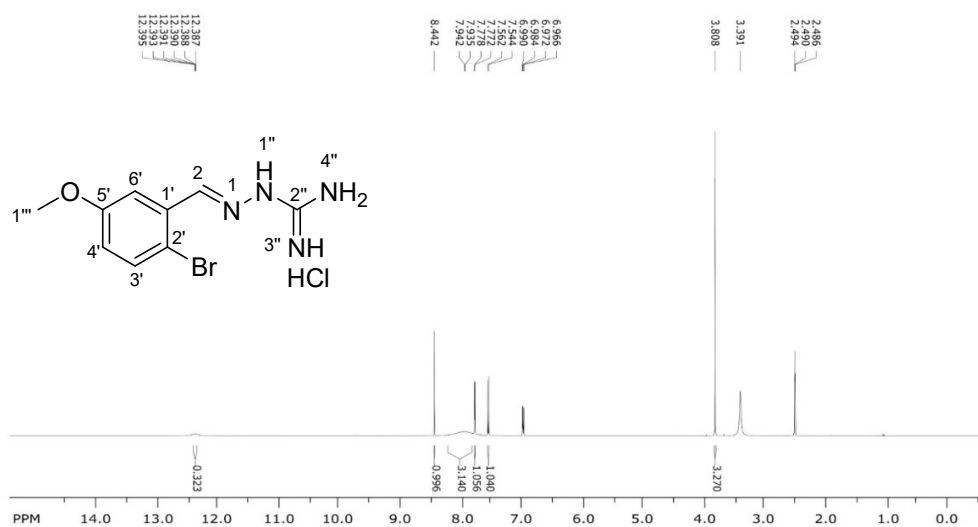


Fig. 13. ¹H NMR (600 MHz) spectrum of *(E)*-1g in DMSO-d₆.

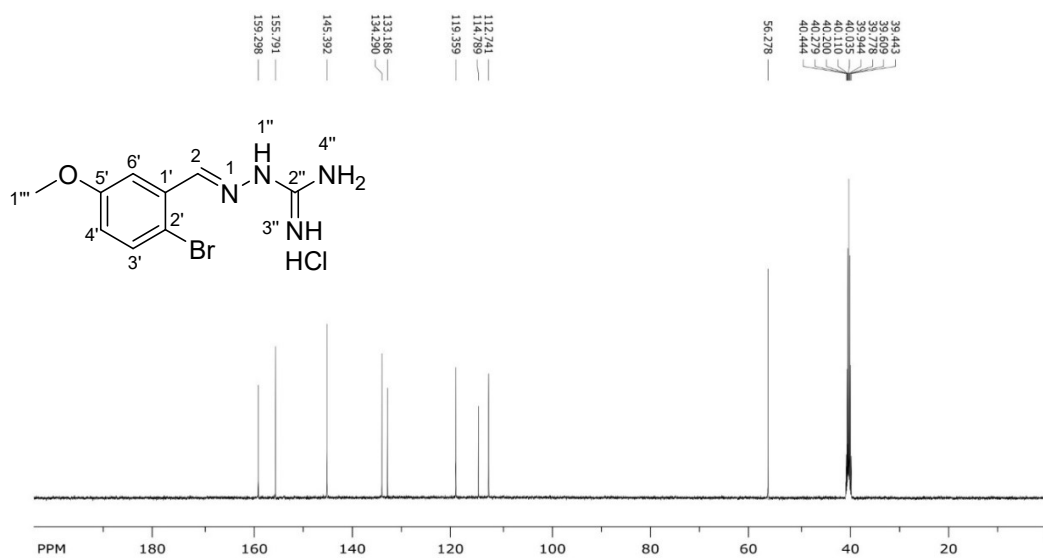


Fig. 14. ¹³C NMR (150 MHz) spectrum of *(E)*-1g in DMSO-d₆.

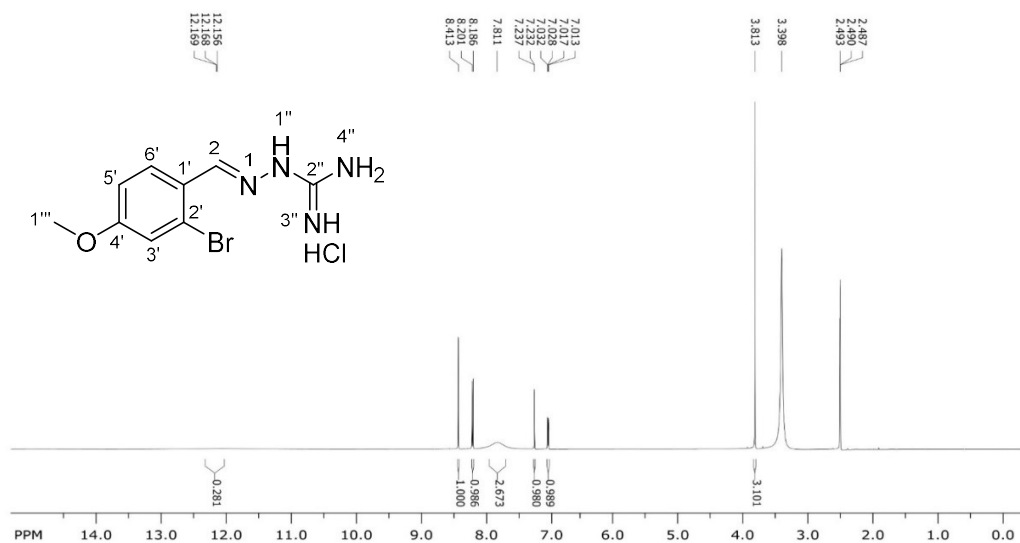


Fig. 15. ¹H NMR (600 MHz) spectrum of (*E*)-**1h** in DMSO-d₆.

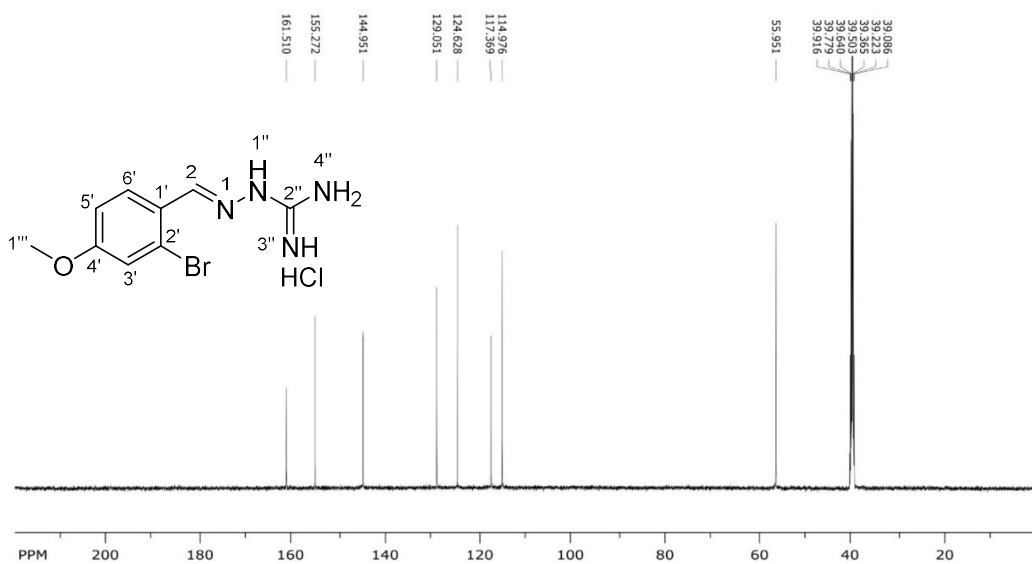


Fig. 16. ¹³C NMR (150 MHz) spectrum of (*E*)-**1h** in DMSO-d₆.

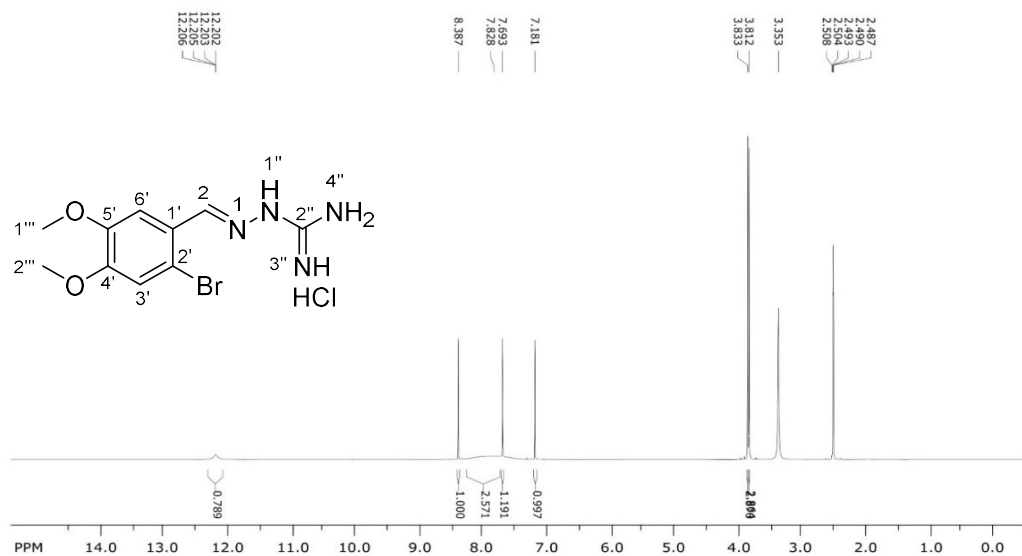


Fig. 17. ^1H NMR (600 MHz) spectrum of *(E)*-1i in DMSO-d_6 .

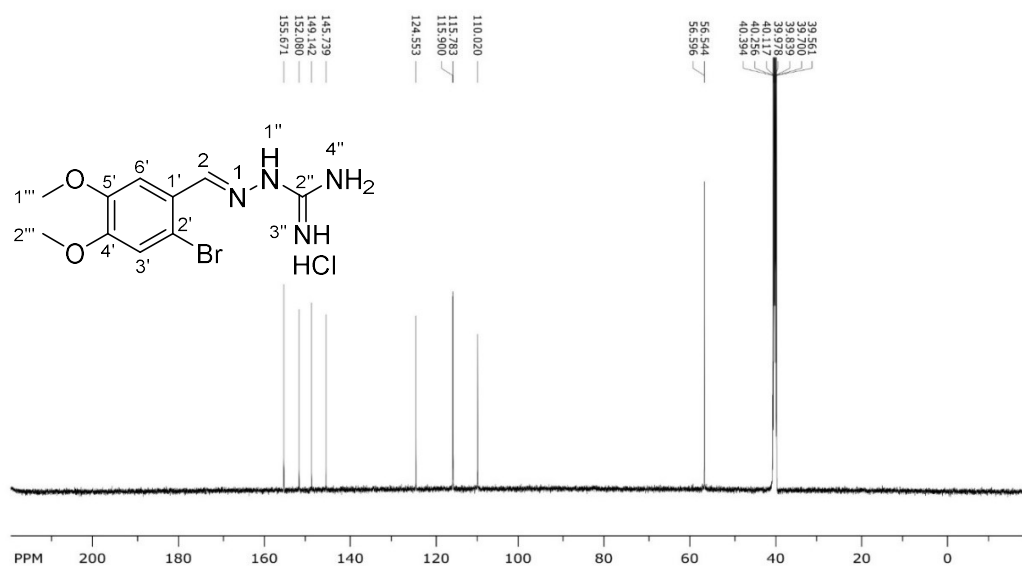


Fig. 18. ^{13}C NMR (150 MHz) spectrum of *(E)*-1i in DMSO-d_6 .

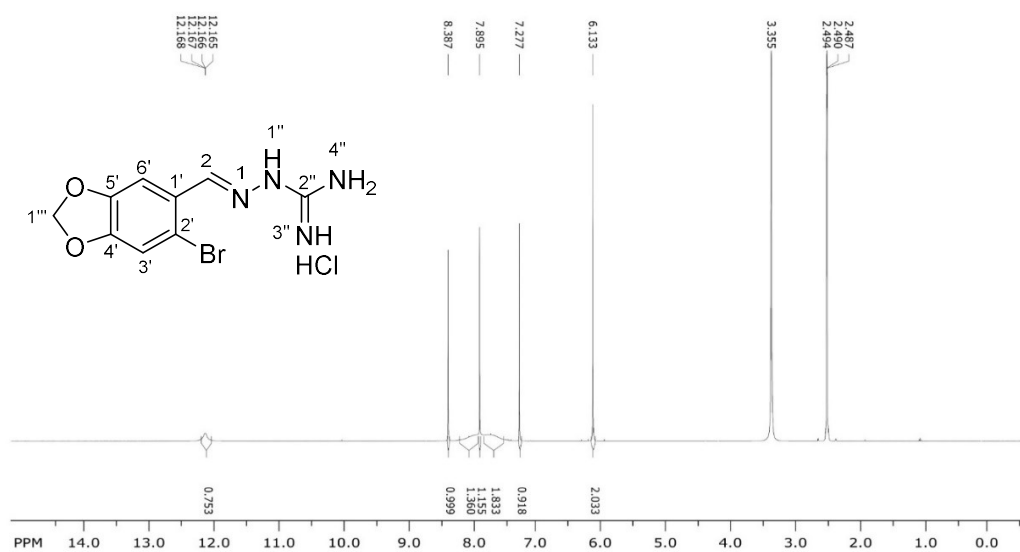


Fig. 19. ^1H NMR (600 MHz) spectrum of (*E*)-1j in DMSO- d_6 .

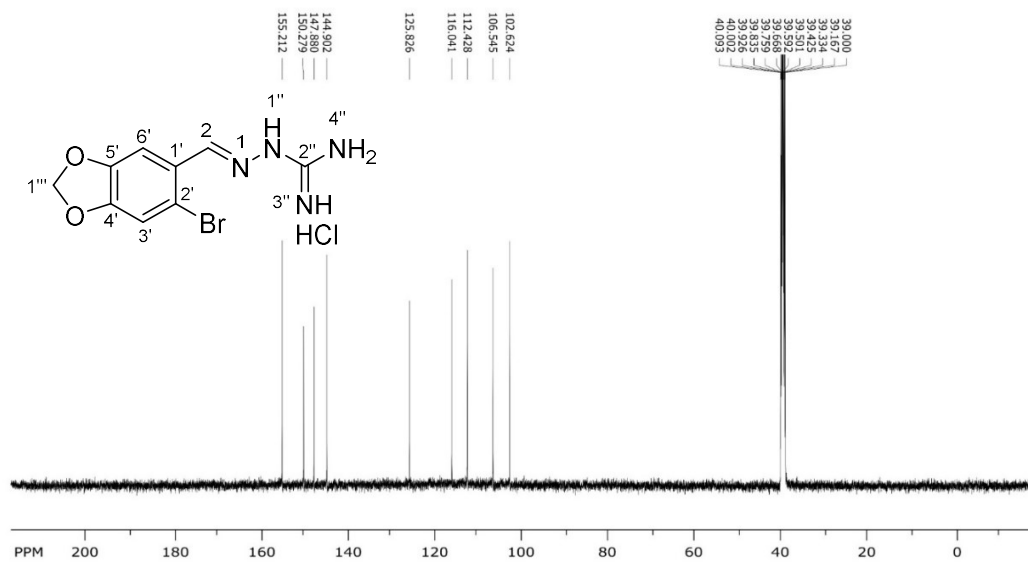


Fig. 20. ^{13}C NMR (150 MHz) spectrum of (*E*)-1j in DMSO- d_6 .

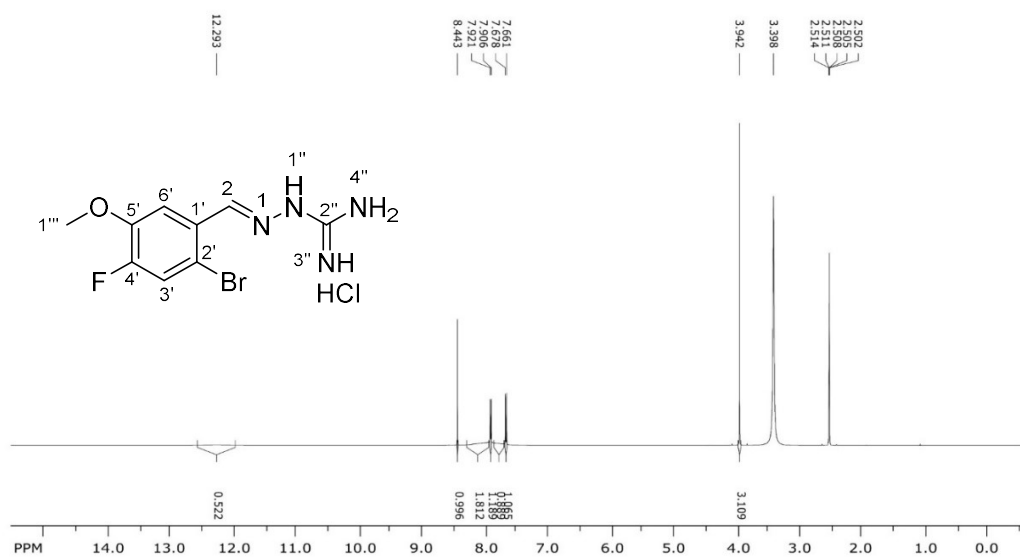


Fig. 21. ¹H NMR (600 MHz) spectrum of *(E)*-1k in DMSO-d₆.

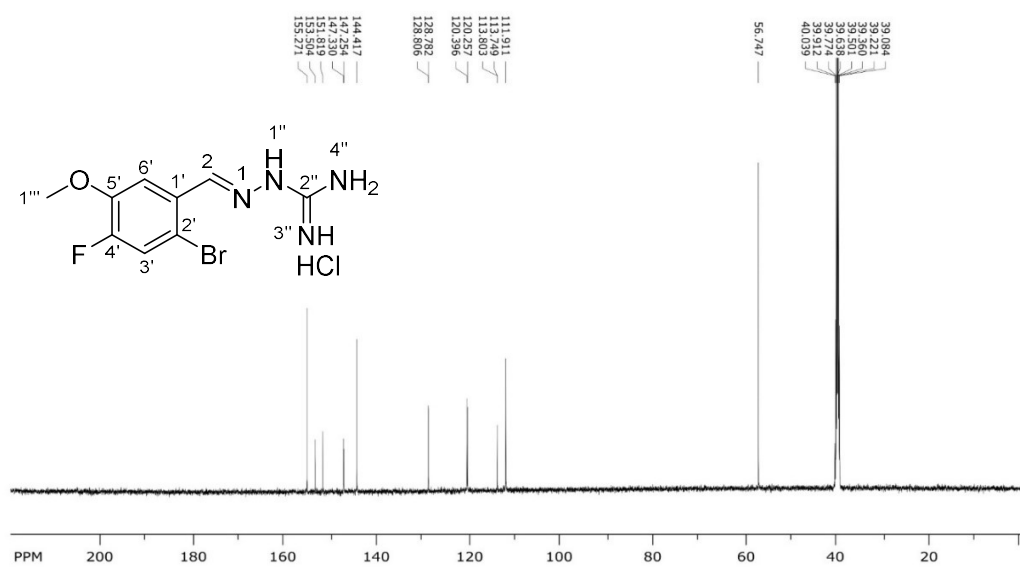


Fig. 22. ¹³C NMR (150 MHz) spectrum of *(E)*-1k in DMSO-d₆.

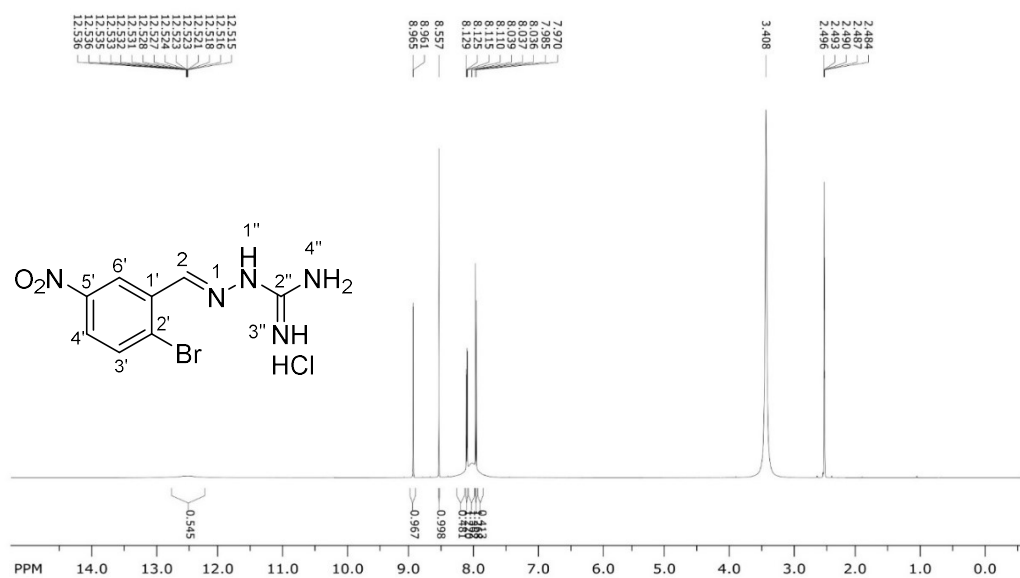


Fig. 23. ¹H NMR (600 MHz) spectrum of (E)-1I in DMSO-d₆.

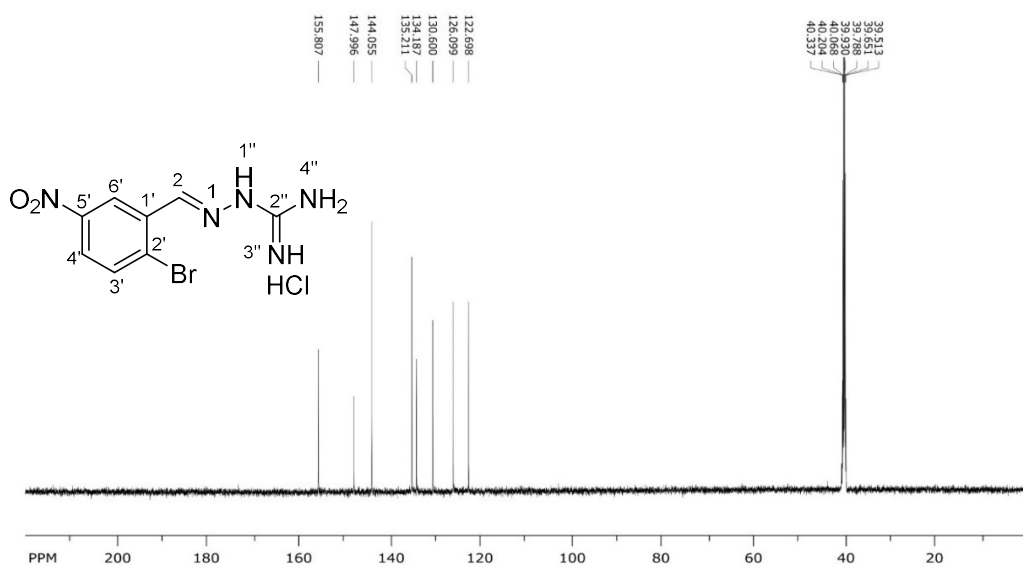


Fig. 24. ¹³C NMR (150 MHz) spectrum of (E)-1I in DMSO-d₆.

5. ¹H and ¹³C NMR spectra of 2a—o

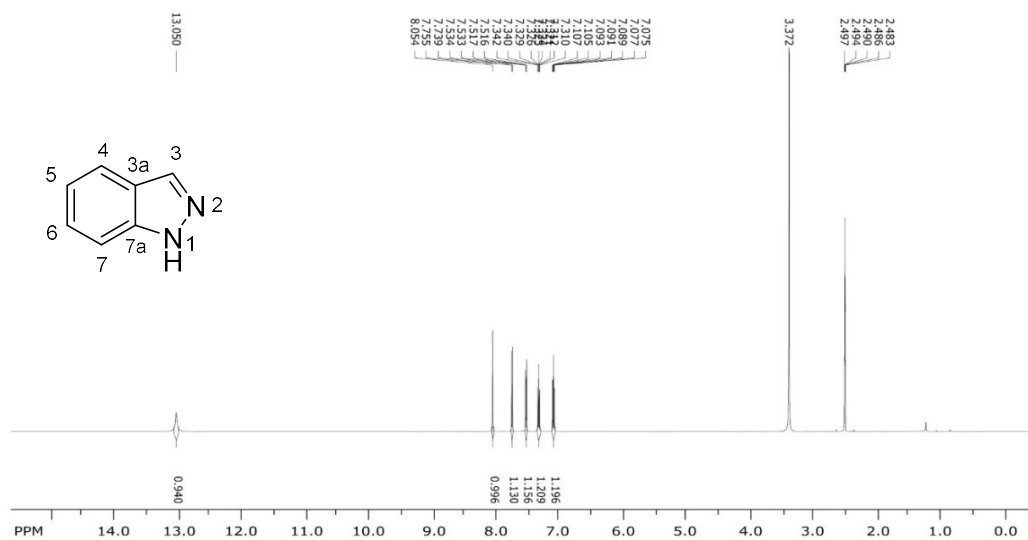


Fig. 31. ¹H NMR (500 MHz) spectrum of 2a in DMSO-d₆.

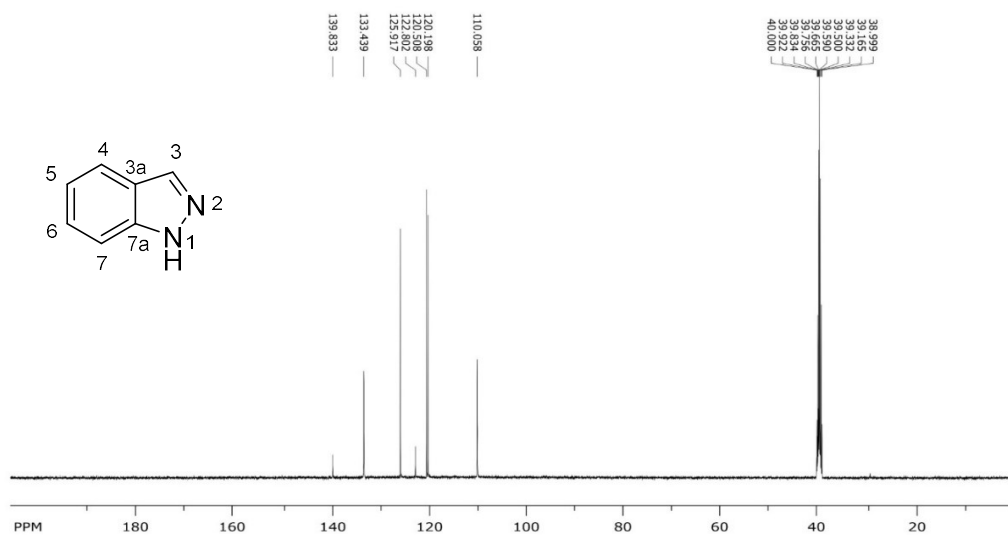


Fig. 32. ¹³C NMR (125 MHz) spectrum of 2a in DMSO-d₆.

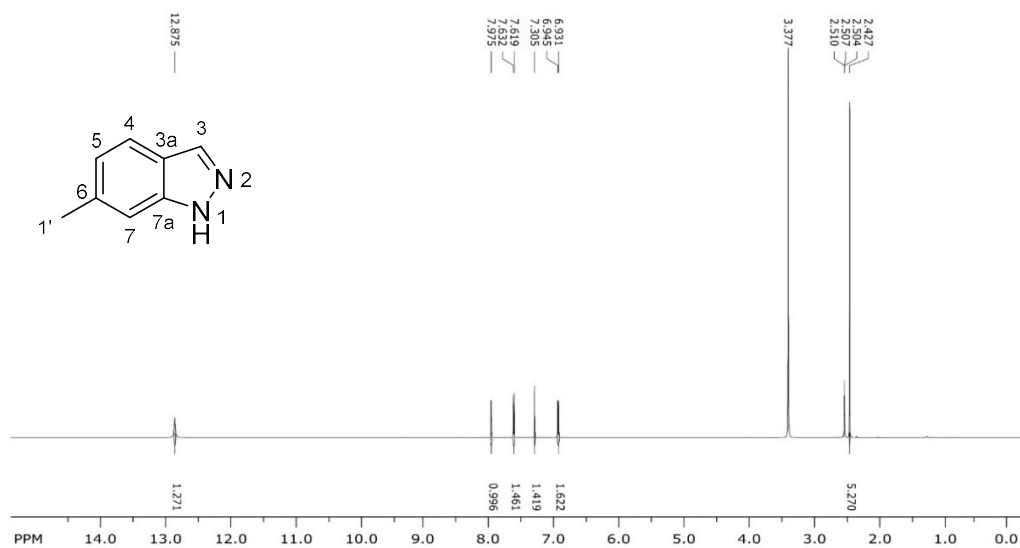


Fig. 33. ^1H NMR (600 MHz) spectrum of **2b** in DMSO-d_6 .

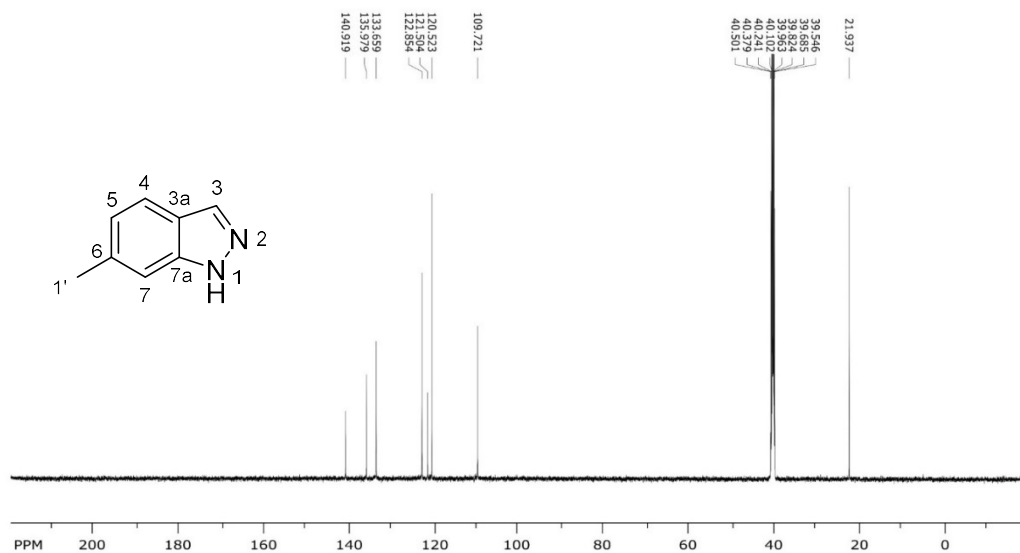


Fig. 34. ^{13}C NMR (150 MHz) spectrum of **2b** in DMSO-d_6 .

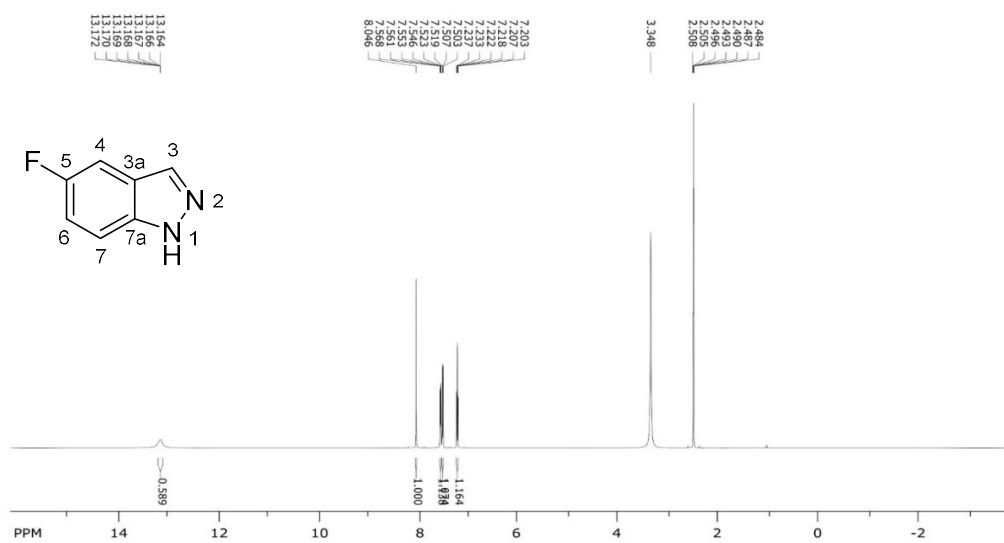


Fig. 35. ^1H NMR (600 MHz) spectrum of **2c** in DMSO-d_6 .

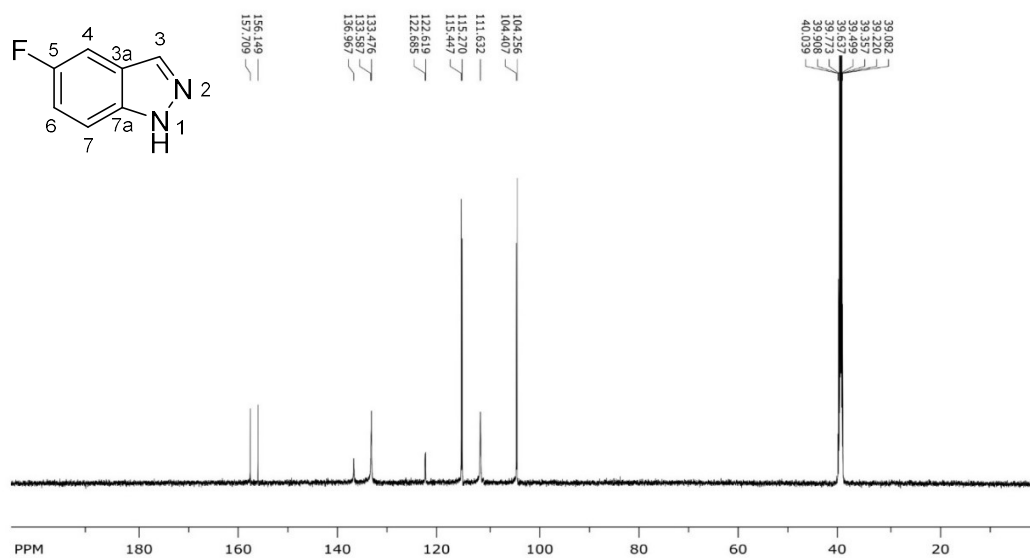


Fig. 36. ^{13}C NMR (150 MHz) spectrum of **2c** in DMSO-d_6 .

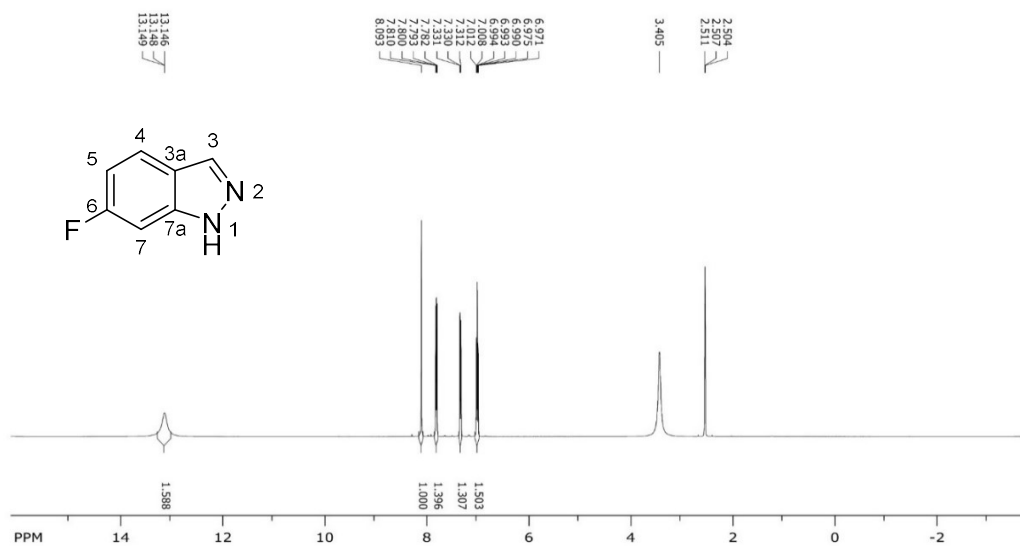


Fig. 37. ^1H NMR (600 MHz) spectrum of **2d** in DMSO-d_6 .

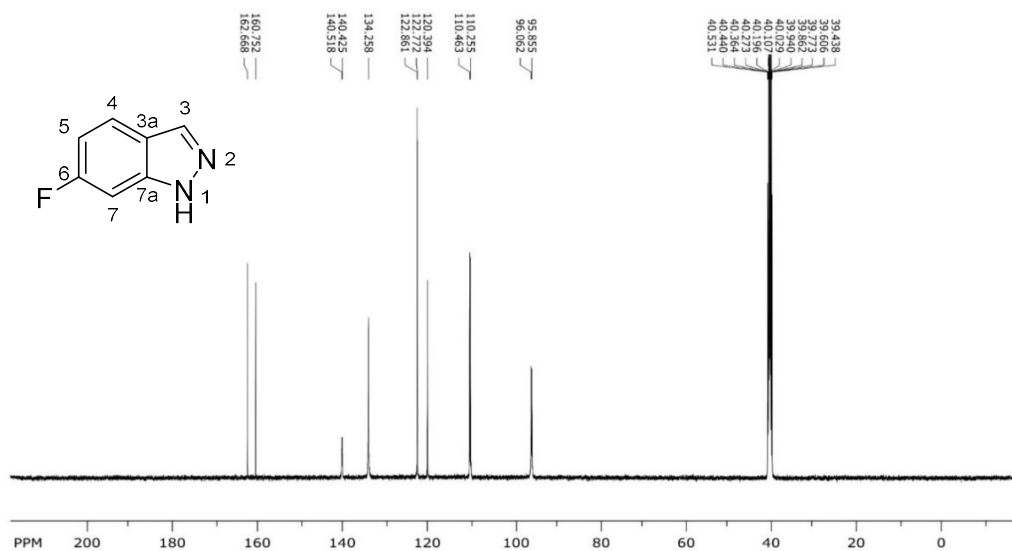


Fig. 38. ^{13}C NMR (150 MHz) spectrum of **2d** in DMSO-d_6 .

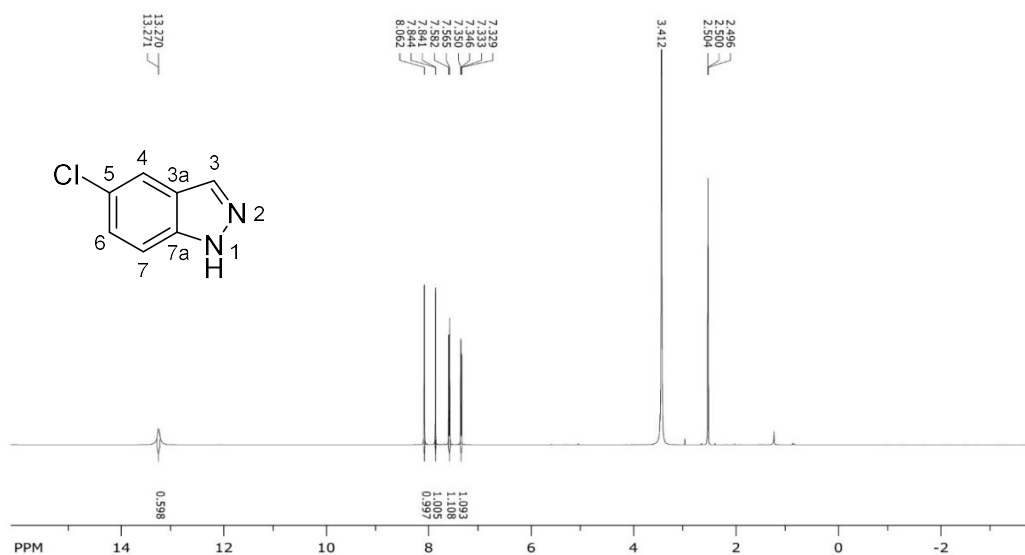


Fig. 39. ¹H NMR (500 MHz) spectrum of **2e** in DMSO-d₆.

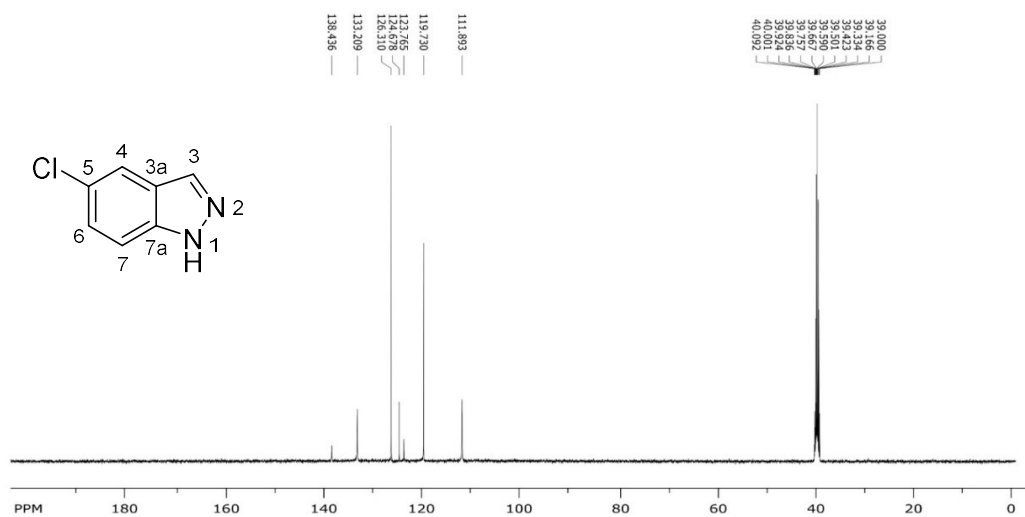


Fig. 40. ¹³C NMR (125 MHz) spectrum of **2e** in DMSO-d₆.

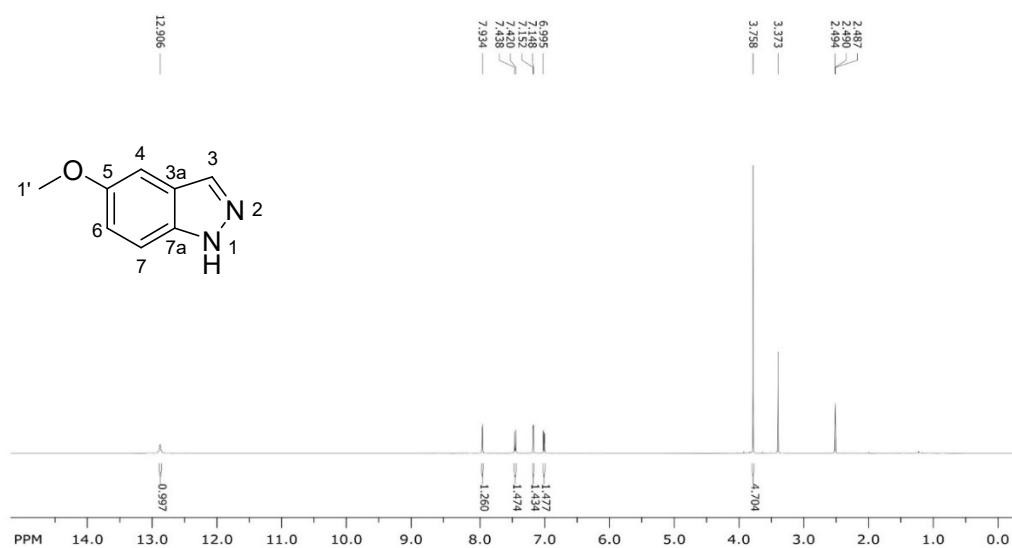


Fig. 43. ¹H NMR (500 MHz) spectrum of **2g** in DMSO-d₆.

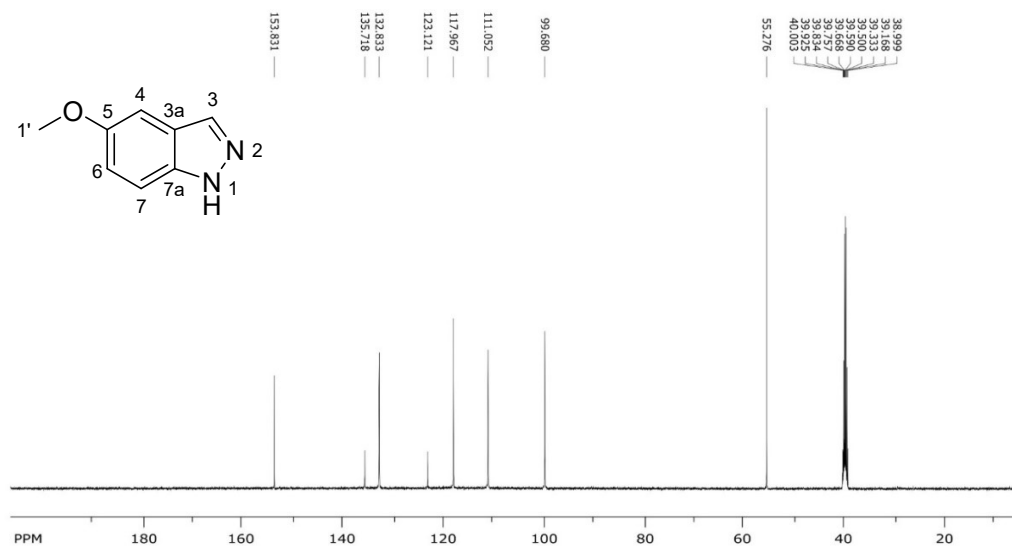


Fig. 44. ¹³C NMR (125 MHz) spectrum of **2g** in DMSO-d₆.

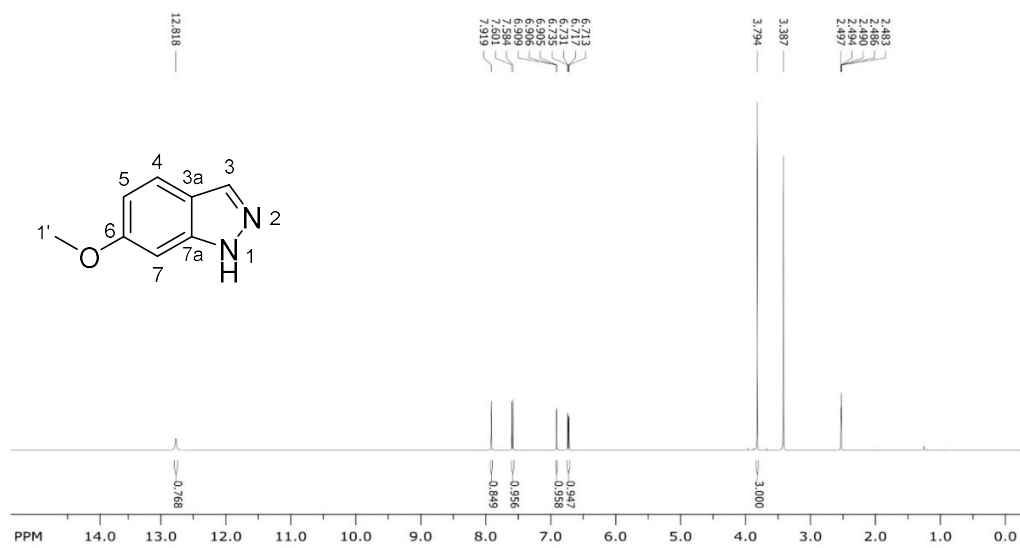


Fig. 45. ¹H NMR (500 MHz) spectrum of **2h** in DMSO-d₆.

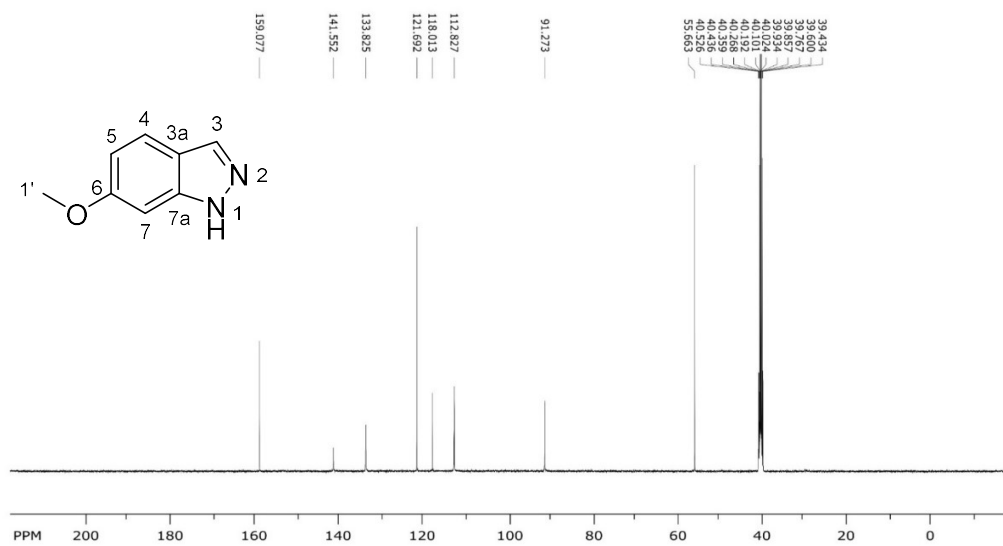


Fig. 46. ¹³C NMR (125 MHz) spectrum of **2h** in DMSO-d₆.

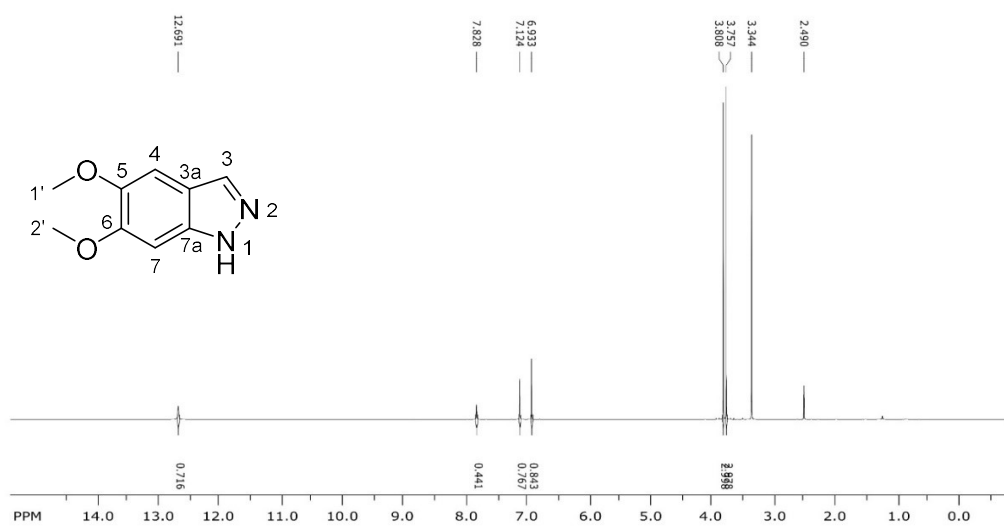


Fig. 47. ^1H NMR (600 MHz) spectrum of **2i** in DMSO-d_6 .

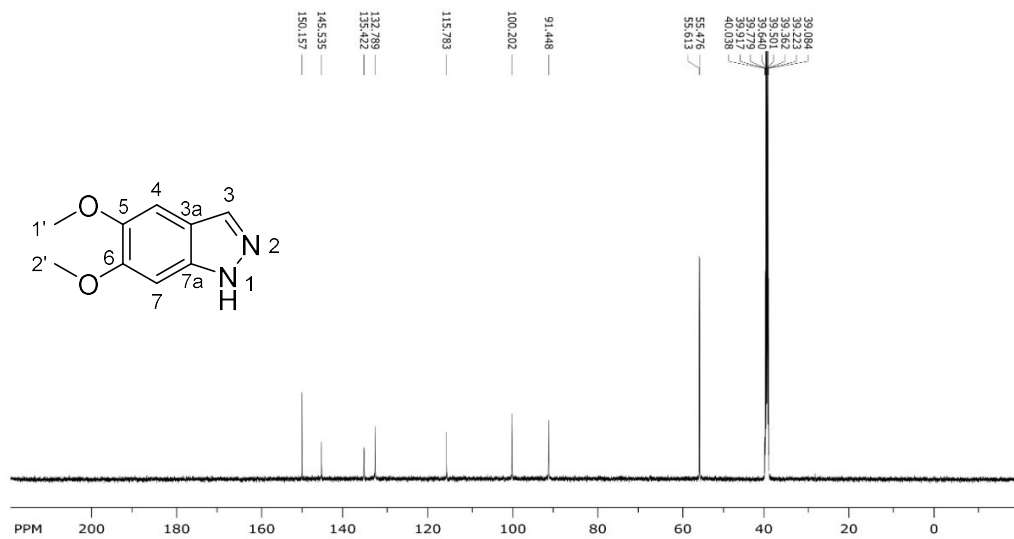


Fig. 48. ^{13}C NMR (150 MHz) spectrum of **2i** in DMSO-d_6 .

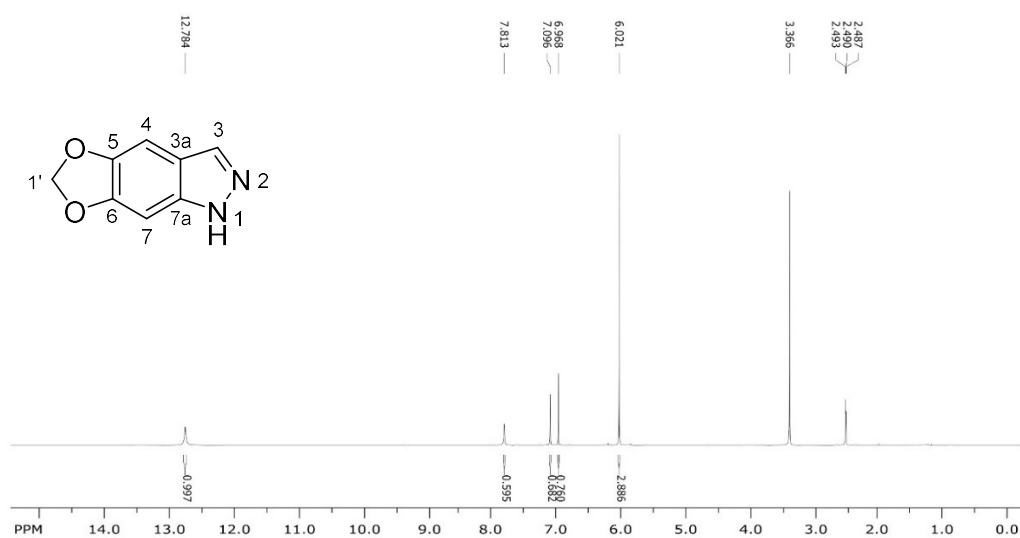


Fig. 49. ^1H NMR (500 MHz) spectrum of **2j** in DMSO-d_6 .

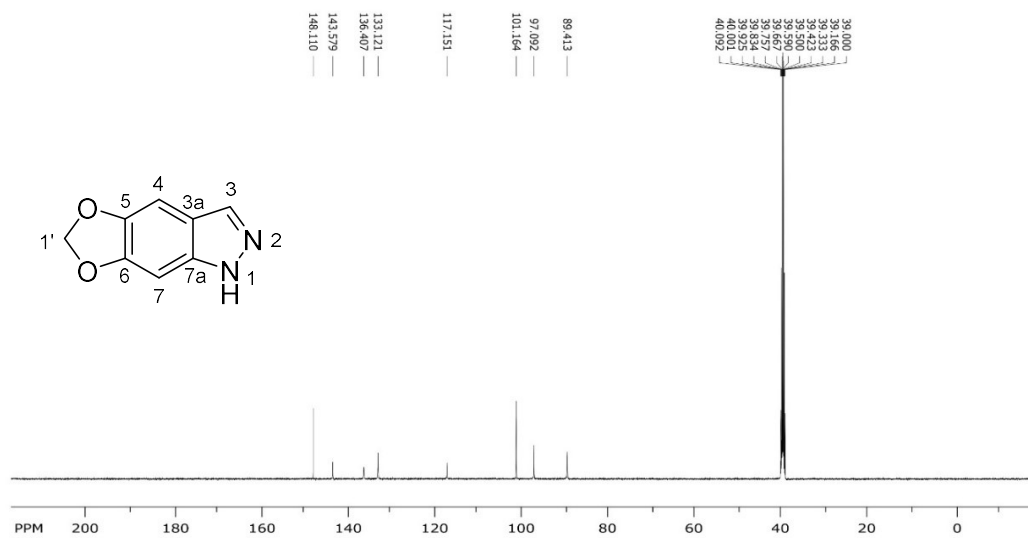


Fig. 50. ^{13}C NMR (125 MHz) spectrum of **2j** in DMSO-d_6 .

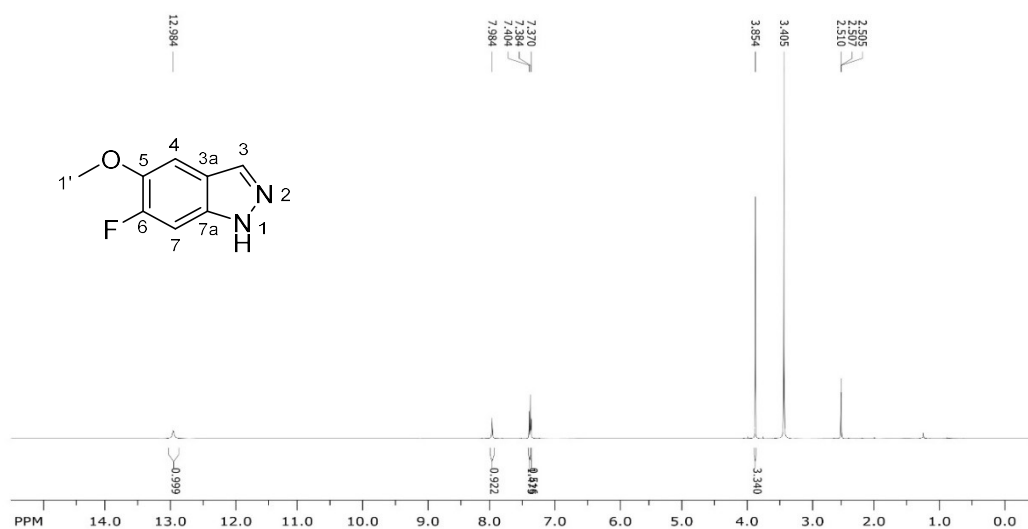


Fig. 51. ¹H NMR (600 MHz) spectrum of **2k** in DMSO-d₆.

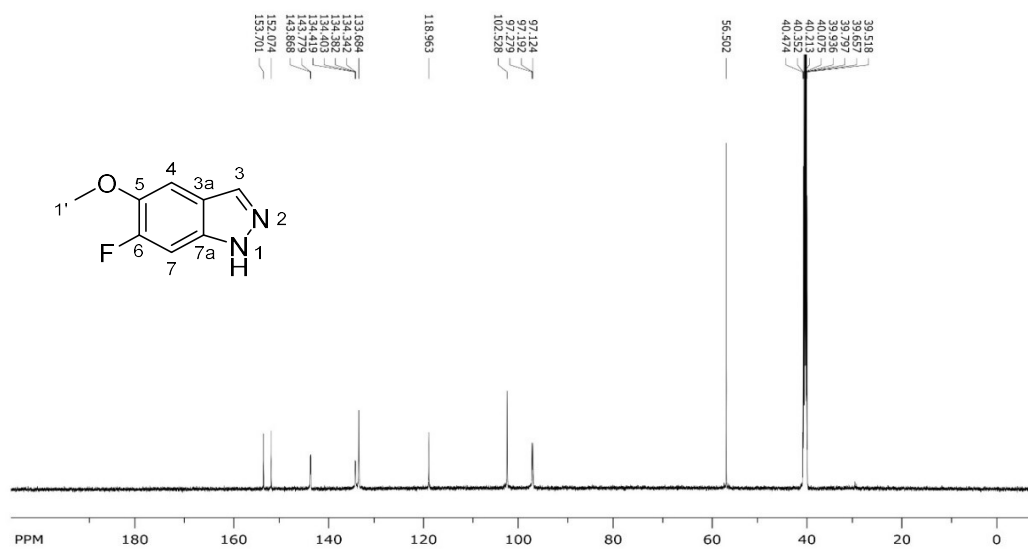


Fig. 52. ¹³C NMR (150 MHz) spectrum of **2k** in DMSO-d₆.

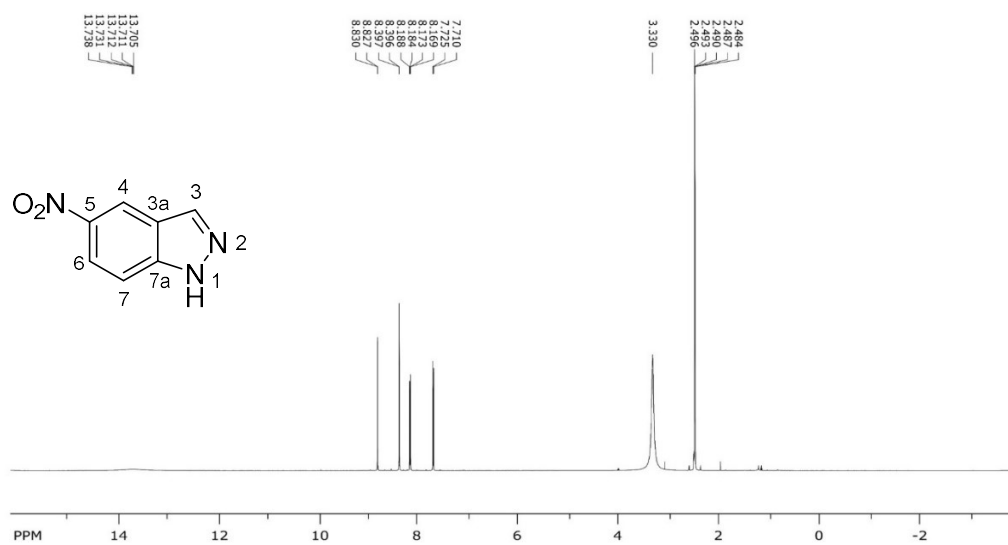


Fig. 53. ¹H NMR (600 MHz) spectrum of **2I** in DMSO-d₆.

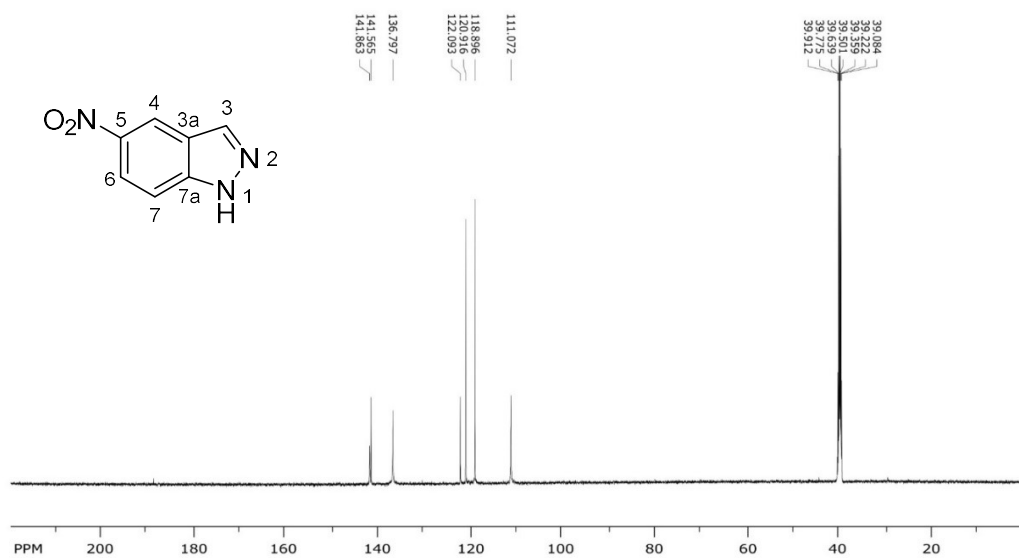


Fig. 54. ¹³C NMR (150 MHz) spectrum of **2I** in DMSO-d₆.

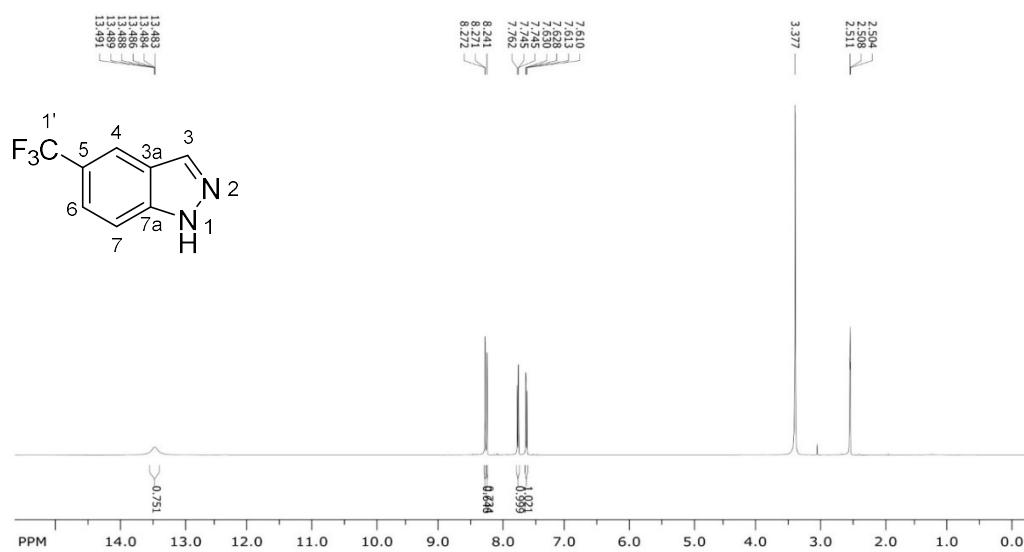


Fig. 55. ¹H NMR (500 MHz) spectrum of **2m** in DMSO-d₆.

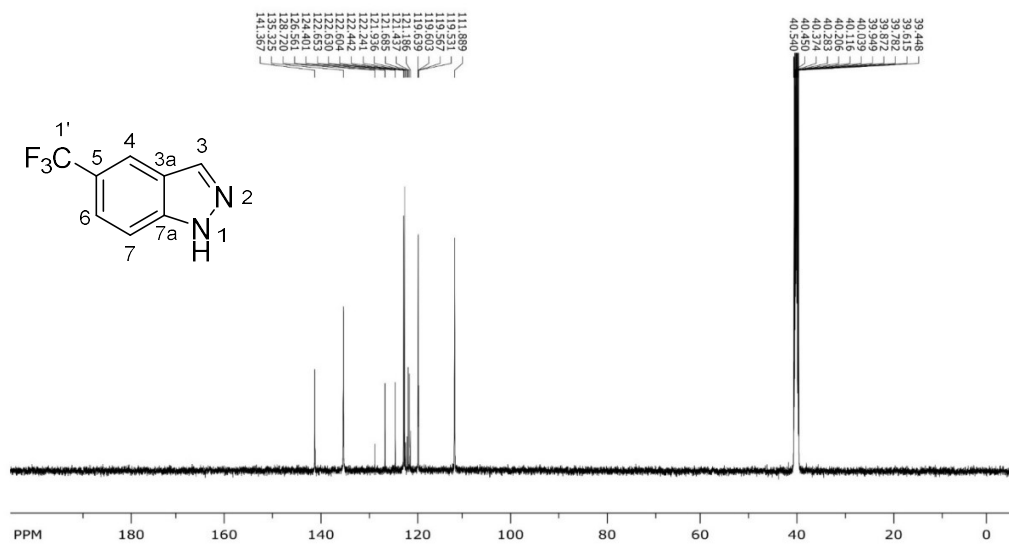


Fig. 56. ¹³C NMR (125 MHz) spectrum of **2m** in DMSO-d₆.

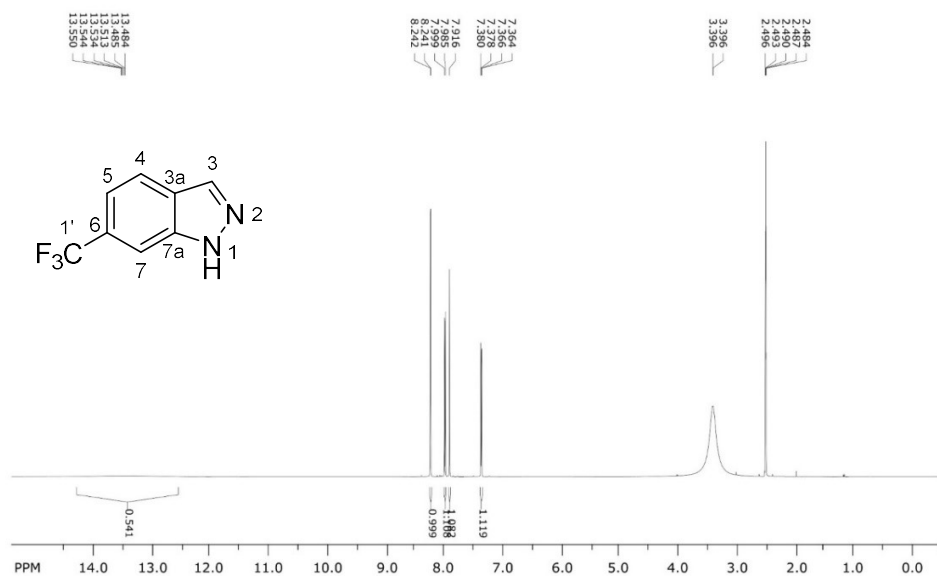


Fig. 57. ¹H NMR (600 MHz) spectrum of **2n** in DMSO-d₆.

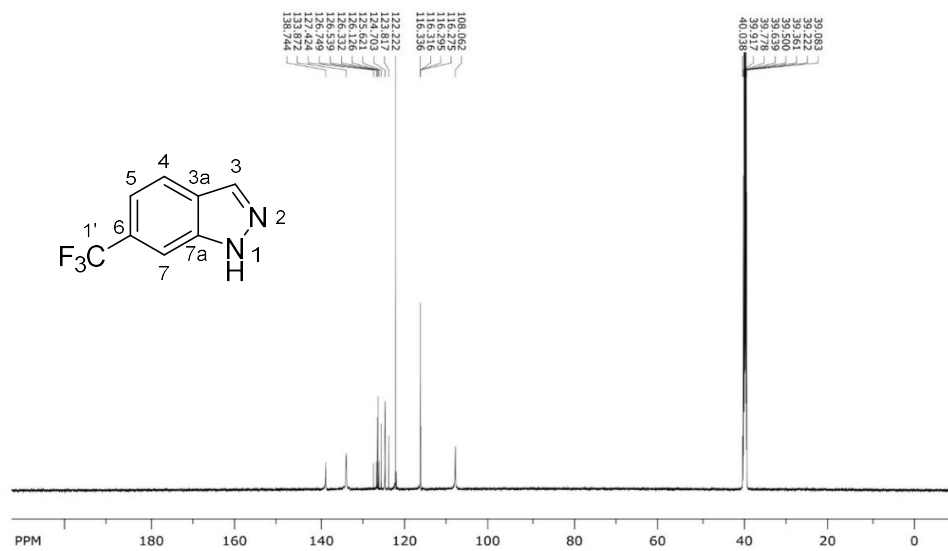


Fig. 58. ¹³C NMR (150 MHz) spectrum of **2n** in DMSO-d₆.

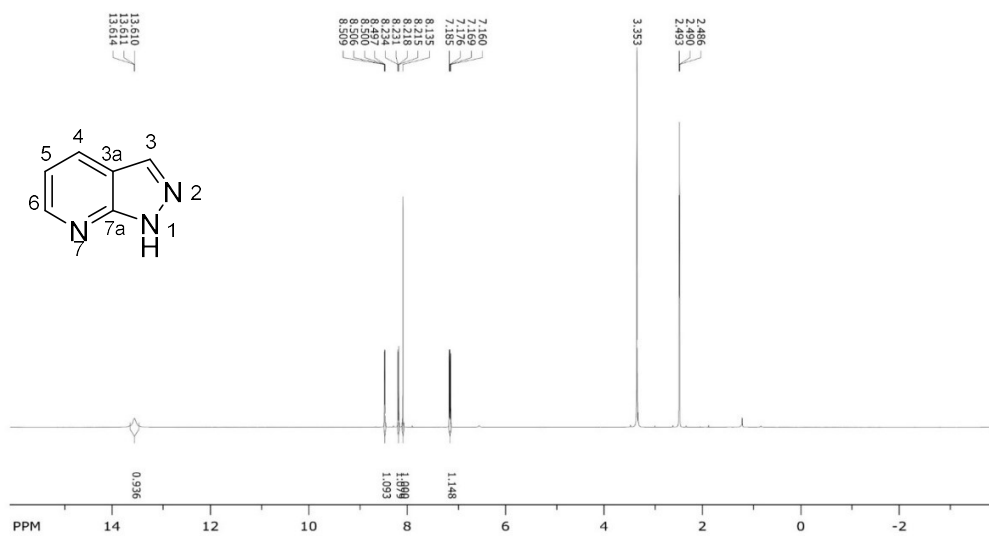


Fig. 59. ^1H NMR (500 MHz) spectrum of **2o** in DMSO-d_6 .

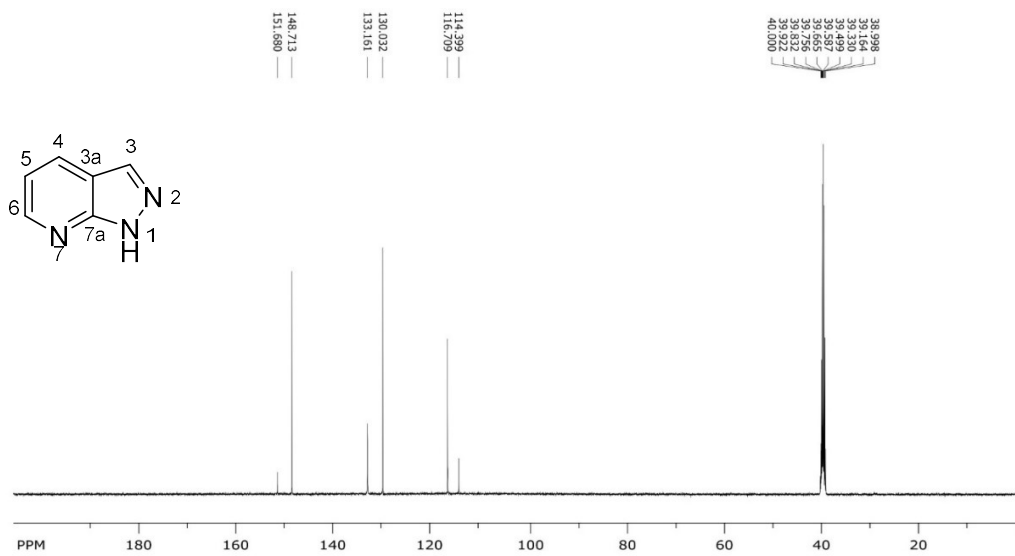


Fig. 60. ^{13}C NMR (125 MHz) spectrum of **2o** in DMSO-d_6 .

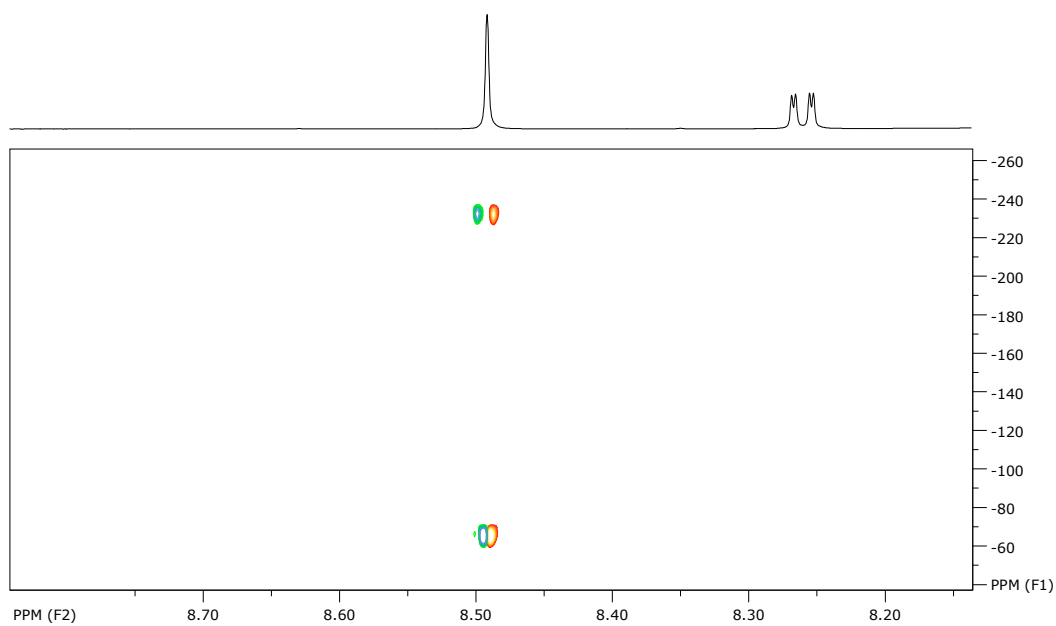


Fig. 61. ^1H - ^{15}N PIP-HSQMBC spectrum of (*E*)-**1aa** in DMSO-d_6 .

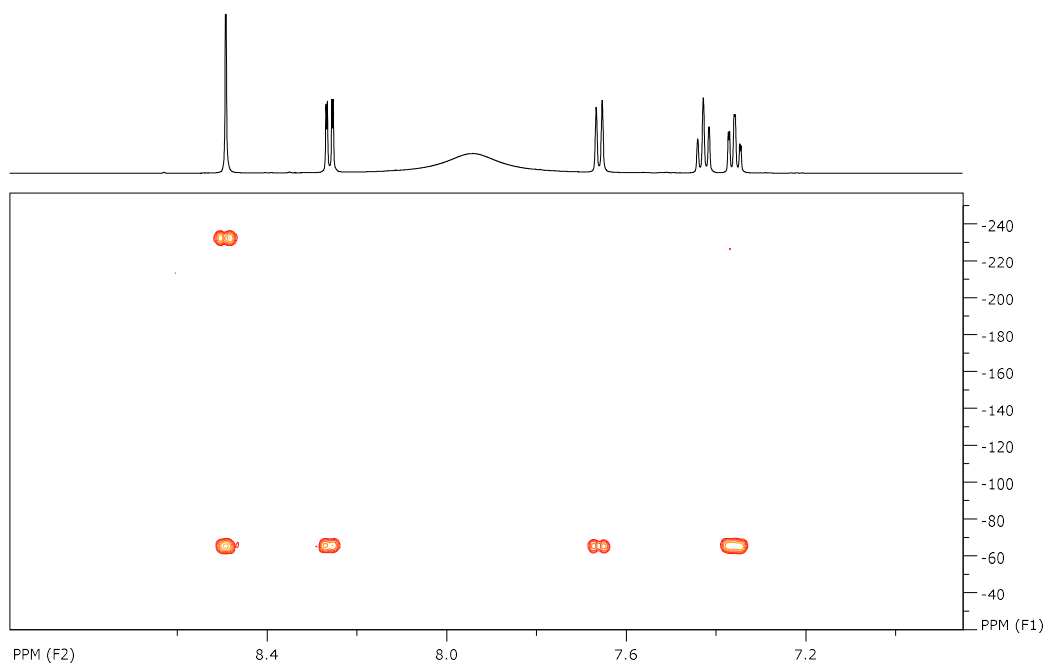


Fig. 62. ^1H - ^{15}N super long-range HMBC of (*E*)-**1aa** in DMSO-d_6 .

6. Computational study of 2-(2-bromobenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride (*E*)-(1aa)

Calculations reported in this paper were performed within Density Functional Theory, using the Gaussian 16 package [4]. ^{15}N NMR chemical shifts and ^1H - ^{15}N long range coupling constants were calculated both in gas phase and in DMSO as follows: the structure was optimized with the MM2 force field implemented in Chem3D Pro (Cambridge Soft, 2013). In the second step, the optimized structure was subsequently reoptimized at the PM6 level followed by the RHF/3-21G level and finally by the APDF/6-311++G(2d,p) level of theory within the Gaussian 16 package. In the final step, the ^{15}N NMR chemical shielding and ^1H - ^{15}N long range coupling constants of the reoptimized geometry were computed at the DFT GIAO APDF/AUG-CC-pVTZ level of theory [4]. The references nitromethane and acetanilide were computed in the same manner. For comparison with the experimental ^{15}N NMR chemical shifts, the computationally derived ^{15}N NMR chemical shifts were calculated according to $\delta_a = \sigma_{\text{ref gas phase}} - \sigma_{\text{a gas phase}} + \delta_{\text{ref}}$ where σ_{ref} and σ_{a} are the calculated NMR isotropic magnetic shielding tensors of the reference compounds and nitrogen a of the compound of interest: σ (nitromethane DMSO) = -153.0, δ (nitromethane DMSO) = 0 ppm; σ (acetanilide DMSO) = 105.7, δ (acetanilide DMSO) = -228.9 ppm. Acetanilide was chosen as a second reference because of the structural similarity of the nitrogen in question according to an MSTD approach reported in the literature [5,6]. The calculated ^{15}N chemical shifts with acetanilide as a reference are much closer to the experimental data than the ^{15}N chemical shifts calculated with nitromethane (Table 5.1). A HP Z440 workstation with Intel Xeon processors of type E5-1620 v3, 3,5 GHz (4- core with hyperthreading) was used for the calculations.

Table 1: Calculated and experimental ^{15}N NMR chemical shifts of *E/Z*-1aa in DMSO (in ppm)

N	N-1	N-1''	Δ
Experimental	-65.4	-232.9	167.5
DFT GIAO calculations			
(<i>E</i>)-azine 1aa with nitromethane as reference compound	-91.1	-254.9	163.8
(<i>E</i>)-azine 1aa with acetanilide as reference compound	-61.3	-225.1	163.8
(<i>Z</i>)-azine 1aa with nitromethane as reference compound	-97.3	-260.6	163.3
(<i>Z</i>)-azine 1aa with acetanilide as reference compound	-67.5	-230.8	163.3

6.1: Cartesian coordinates of (*E/Z*)-**1aa**

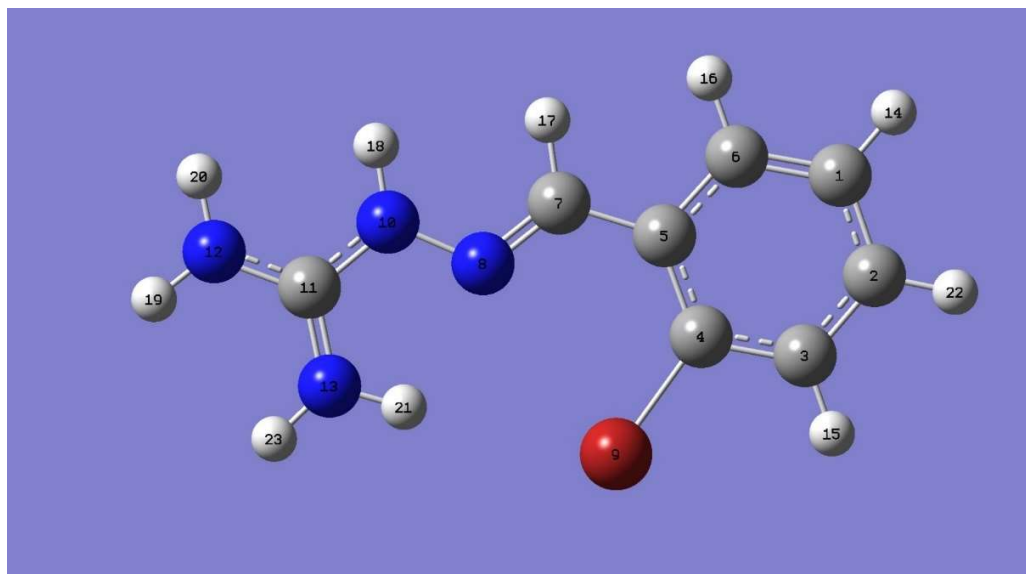


Fig. 63. 3D structure and cartesian coordinates of (*E*)-**1aa** (*E*-azine-gas phase) of the NMR DFT GIAO APDF/AUG-CC-pVTZ//APDF/6-311++G(2d,p) calculation

Symbolic Z-matrix:

Atom	X	Y	Z
C	-3.45907	1.86399	-0.00014
C	-3.90751	0.55062	-0.00007
C	-2.99895	-0.4994	0.00001
C	-1.63531	-0.24919	0.00003
C	-1.15533	1.07287	-0.00005
C	-2.10054	2.11142	-0.00013
C	0.22853	1.50105	-0.00005
N	1.22587	0.70679	-0.00005
Br	-0.5199	-1.79199	0.00016
N	2.47386	1.25001	-0.00006
C	3.50409	0.39548	-0.00007
N	4.75303	0.86286	-0.00013
N	3.23933	-0.89889	-0.00003
H	-4.16331	2.68779	-0.0002

H	-3.35292	-1.52342	0.00007
H	-1.7438	3.13706	-0.00018
H	0.38025	2.58658	-0.00006
H	2.62722	2.25378	-0.00013
H	5.54131	0.23769	-0.00007
H	4.9485	1.84988	-0.00018
H	2.26223	-1.17509	0
H	-4.96985	0.33219	-0.00008
H	3.96673	-1.5933	-0.00007

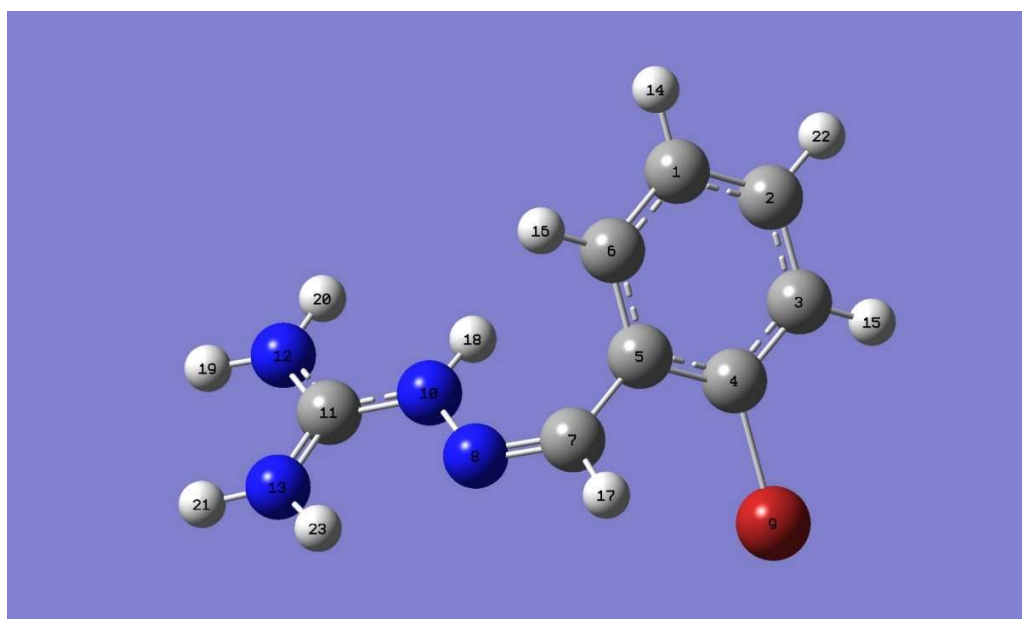


Fig. 64. 3D structure and cartesian coordinates of (Z)-**1aa** (Z-azine-gas phase) of the NMR DFT GIAO APDF/AUG-CC-pVTZ//APDF/6-311++G(2d,p) calculation.

Symbolic Z-matrix:

Atom	X	Y	Z
C	0.92086	2.92135	0.3103
C	2.10512	2.59089	-0.33745
C	2.47231	1.262	-0.50165

C	1.64798	0.25883	-0.01466
C	0.44883	0.56971	0.63033
C	0.09743	1.91484	0.78984
C	-0.40555	-0.49147	1.18578
N	-1.63756	-0.69738	0.92459
Br	2.14135	-1.55532	-0.25476
N	-2.2254	0.10384	-0.01814
C	-3.49789	-0.14263	-0.34228
N	-4.08162	0.58097	0.3044
N	-4.14945	-1.09383	0.3044
H	0.64915	3.9606	0.45745
H	3.39671	1.00358	-1.00462
H	-0.8057	2.16558	1.33926
H	0.0217	-1.19592	1.89462
H	-1.67219	0.78673	-0.52869
H	-5.03732	0.41642	-1.56592
H	-3.58231	1.30344	-1.78901
H	-5.1112	-1.31367	0.10881
H	2.75715	3.37208	-0.71291
H	-3.63946	-1.61882	1.0025

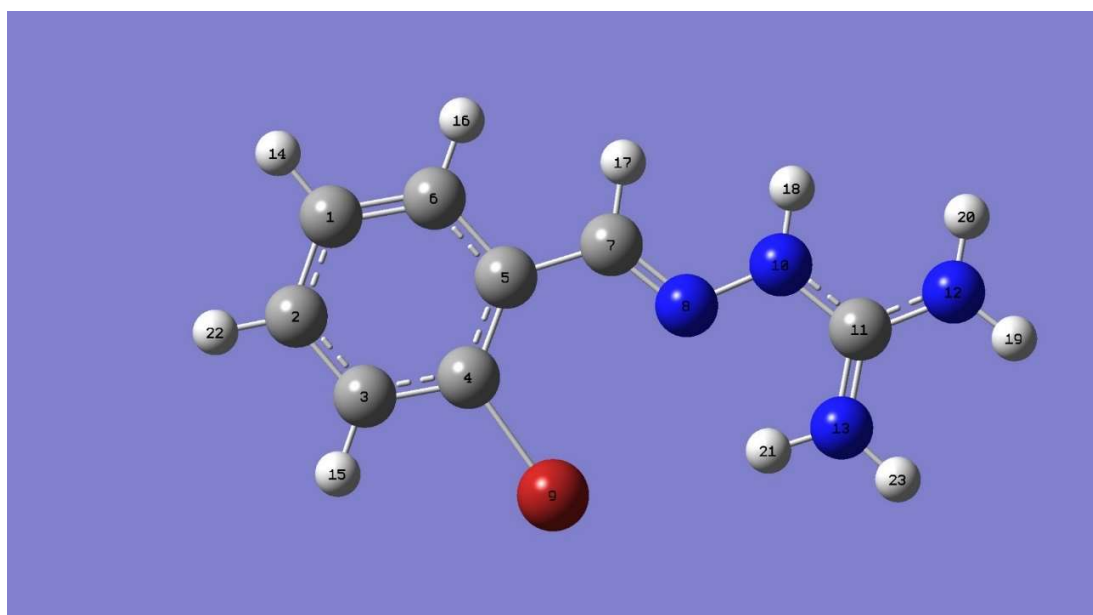


Fig. 65. 3D structure and cartesian coordinates of (*E*)-**1aa** (*E*-azine-DMSO) of the NMR DFT GIAO APDF/AUG-CC-pVTZ//APDF/6-311++G(2d,p) calculation

Symbolic Z-matrix:

Atom	X	Y	Z
C	-3.45584	1.87033	0.01887
C	-3.91514	0.56051	0.03101
C	-3.00948	-0.49166	0.02111
C	-1.64395	-0.24438	0.00056
C	-1.15157	1.07123	-0.00999
C	-2.09439	2.11116	-0.00202
C	0.23947	1.49966	-0.02728
N	1.23019	0.69931	-0.00317
Br	-0.53052	-1.79316	-0.01828
N	2.47199	1.2354	-0.01972
C	3.51684	0.38963	0.01321
N	4.74923	0.87764	-0.00223
N	3.27316	-0.90731	0.05942
H	-4.15373	2.69986	0.02542

H	-3.3664	-1.51469	0.02879
H	-1.73135	3.13404	-0.01127
H	0.39482	2.58204	-0.05854
H	2.61967	2.23936	-0.04916
H	5.54857	0.26655	0.03383
H	4.92303	1.8688	-0.03547
H	2.30904	-1.21063	0.06717
H	-4.97836	0.34716	0.04732
H	4.0154	-1.58599	0.07871

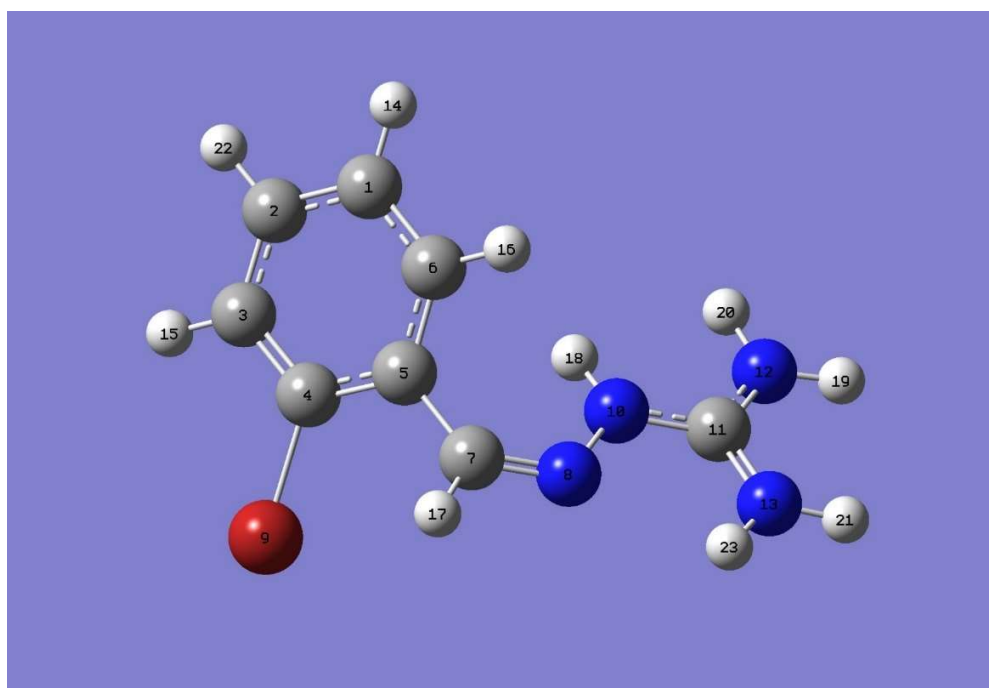


Fig. 66. 3D structure and cartesian coordinates of (Z)-**1aa** (Z-azine-DMSO) of the NMR DFT GIAO APDF/AUG-CC-pVTZ//APDF/6-311++G(2d,p) calculation.

Symbolic Z-matrix:

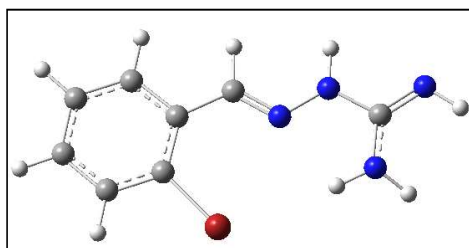
Atom	X	Y	Z
C	-0.88349	2.91595	0.3176
C	-2.08864	2.61367	-0.30345

C	-2.48182	1.29144	-0.46734
C	-1.6594	0.27584	-0.46734
C	-0.43964	0.55381	0.61246
C	-0.06659	1.89189	0.77131
C	0.41613	-1.10609	1.13924
N	1.64585	-0.73131	0.87211
Br	-2.2025	-1.53274	-0.25331
N	2.25488	0.07063	-0.04041
C	3.54625	-0.16095	-0.33363
N	4.13224	0.57206	-1.26942
N	4.1941	-1.10609	0.32098
H	-0.58184	3.94809	0.45519
H	-3.42042	1.05261	-0.95296
H	0.86348	2.12446	1.28034
H	-0.016	-1.23402	1.83816
H	1.7227	0.74454	-0.58103
H	5.10945	0.45378	-1.47978
H	3.64724	1.32702	-1.72633
H	5.16131	-1.30973	0.13181
H	-2.73359	3.40801	-0.66298
H	3.68882	-1.65465	1.0006

7. Computational study of the reaction mechanism

The quantum chemical calculations were performed using the Gaussian 09 suite of programs [4]. Geometry optimization of compounds was performed by DFT using B3LYP method [7]. The basis set used was 6-31+G(d) for C,H,N,O and LANL2DZ for Cu. The frequency calculations were carried out on all the structures to verify stationary point with zero negative frequency [8]. DMEDA was used with C_2 -symmetry.

(E)-1aa (hydrazone tautomer); see Scheme 4 in the manuscript:



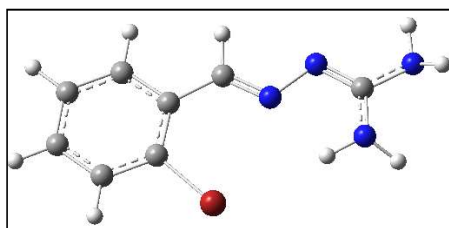
Absolute Energy = -3100.863493

Symbolic Z-matrix:

Atom	X	Y	Z
C	3.91502200	0.53258100	0.01955100
C	3.45969600	1.85282600	0.00415800
C	2.09270700	2.10491800	-0.01001300
C	1.12608700	1.07303900	-0.01042900
C	1.61934300	-0.24967600	0.00587600
C	2.99051700	-0.51189000	0.02073800
C	-0.26907500	1.51429100	-0.02578800
N	-4.78376900	1.05204300	0.13786700
Br	0.49059500	-1.79268000	0.01017700
N	-3.39177400	-0.89509500	-0.15611100
C	-0.26907500	1.51429100	-0.02578800
N	-1.28923000	0.72944300	-0.03477000
N	-2.51876200	1.25915700	-0.04966500
H	4.97838900	0.31042000	0.03081200
H	4.16337700	2.68049500	0.00310900
H	3.33091400	-1.54211700	0.03293000
H	-0.41108100	2.60312700	-0.02905200
H	-2.42653500	-1.18440200	-0.03558400
H	-4.08967100	-1.53318400	0.19865000
H	-5.56550100	0.39776800	0.12032500

H	1.74082000	3.13411600	-0.02214900
H	-2.68367300	2.26309000	0.01493700

(E)-1aa (azine tautomer); see Schemes 4 and 5 in the manuscript:



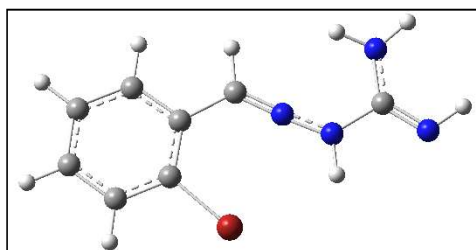
Absolute Energy: -3100.873340

Symbolic Z-matrix:

Atom	X	Y	Z
C	-3.91259700	0.57980300	-0.01414200
C	-3.43873700	1.89353300	0.00604100
C	-2.06798500	2.12527000	0.01975400
C	-1.11521000	1.08051200	0.01278600
C	-1.62843000	-0.23483300	-0.00395900
C	-3.00322400	-0.47809800	-0.01903400
C	0.28692600	1.50515100	0.02659700
N	3.33885400	-0.90065700	0.14627800
Br	-0.52571700	-1.79800800	-0.00696100
N	4.79437900	0.90850100	-0.13696500
C	3.49727700	0.45538400	0.00312800
N	1.29593900	0.71001000	-0.01794300
N	2.52496400	1.33399500	-0.00200700
H	-4.97915900	0.37261300	-0.02495400
H	-4.13098900	2.73093500	0.01107300
H	-3.35869300	-1.50324900	-0.03274300
H	0.45786200	2.58670200	0.07298200
H	2.36696700	-1.19118800	0.07376400
H	4.00248200	-1.49033200	-0.34033300
H	4.86226900	1.91917800	-0.09061400

H	5.49083900	0.43429300	0.42688200
H	-1.69856500	3.14803800	0.03500300

TS-1; see Schemes 4 and 5 in the manuscript:



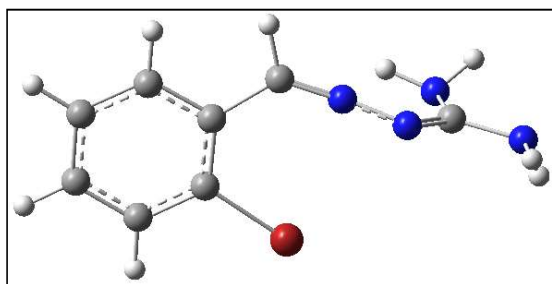
Absolute Energy: -3100.815344

Symbolic Z-matrix:

Atom	X	Y	Z
C	-3.91346400	0.61859500	-0.00526900
C	-3.41354400	1.92294900	-0.00528900
C	-2.03698800	2.12853200	-0.00211000
C	-1.11363000	1.06465100	0.00066500
C	-1.64892800	-0.23435500	0.00072000
C	-3.02569100	-0.45889500	-0.00221600
C	0.32455400	1.43851600	0.00451300
N	3.80399300	1.71315100	-0.05947400
Br	-0.54170000	-1.80166400	0.00429200
N	4.57640400	-0.57143900	-0.00475000
C	3.67587200	0.33980700	-0.00578400
N	1.29613600	0.63771200	0.00437200
N	2.33515400	-0.10823000	-0.00759500
H	-4.98410900	0.43349900	-0.00763600
H	-4.09059300	2.77287700	-0.00797700
H	-3.40036700	-1.47759700	-0.00231100
H	0.47954500	2.53330100	0.00496800
H	2.99562400	2.25474100	0.22171500
H	4.69114400	2.09194200	0.24151900
H	5.52005200	-0.18586500	-0.01996800

H	-1.64466000	3.14398300	-0.00259500
H	2.22194500	-1.12579200	-0.01717400

TS-2; see Scheme 4 in the manuscript:



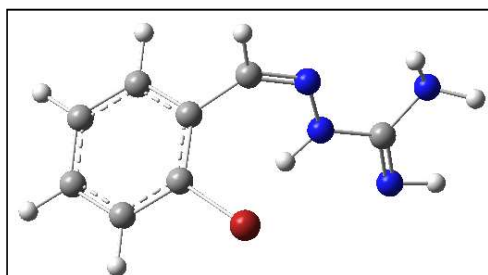
Absolute Energy: -3100.813700

Symbolic Z-matrix:

Atom	X	Y	Z
C	3.90564800	-0.10821000	0.19097200
C	3.76099500	1.27848800	0.10245400
C	2.48730400	1.82307000	-0.03635700
C	1.33101600	1.02376200	-0.10175800
C	1.50754600	-0.36649000	-0.00973800
C	2.77650100	-0.92781200	0.13698800
C	0.03551500	1.75829900	-0.24225800
N	-3.07071500	0.49626600	1.45766900
Br	0.02913600	-1.57560500	-0.07894800
N	-4.46437700	0.14099500	-0.40460700
C	-3.19068200	0.49699100	0.06847400
N	-1.11125100	1.27722900	-0.35751900
N	-2.25467800	0.79994500	-0.76624200
H	4.88929700	-0.55644800	0.30310300
H	4.63112100	1.92802000	0.14354400
H	2.87733700	-2.00625300	0.20676800
H	0.18561500	2.85878000	-0.20895700
H	-3.88098300	0.87034600	1.94110400
H	-4.49110700	0.15548200	-1.41970600

H	-2.20187400	0.89082100	1.79991600
H	-4.76994800	-0.76734700	-0.05996500
H	2.36486900	2.90313700	-0.10038900

(Z)-1aa (hydrazone tautomer); see Schemes 4 and 5 in the manuscript:



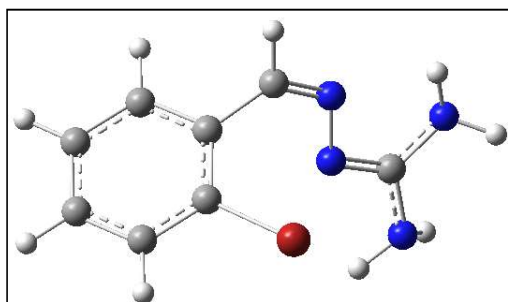
Absolute Energy: -3100.861070

Symbolic Z-matrix:

Atom	X	Y	Z
C	-3.25576800	-1.07945300	0.97007400
C	-2.76748200	-2.21670300	0.32116500
C	-1.61914300	-2.12328600	-0.46329600
C	-0.93026400	-0.90616200	-0.61983900
C	-1.45151900	0.22380100	0.03135300
C	-2.60049100	0.14301200	0.82117200
C	0.27990500	-0.88076800	-1.48931700
N	4.06776500	-0.61900000	-0.37307200
Br	-0.62659600	1.93039500	-0.18350400
N	3.29504300	-0.26965100	1.88072300
C	3.12069200	-0.44425000	0.61862500
N	1.50479600	-0.72944900	-1.11746500
N	1.80032400	-0.52421200	0.17596400
H	-4.14852400	-1.13681700	1.58684100
H	-3.27449700	-3.17144400	0.42917700
H	-2.97906500	1.03357600	1.31221800
H	0.14668400	-1.07130100	-2.55230200
H	3.73446900	-0.53323300	-1.32652800
H	4.97669900	-0.21653300	-0.19271400

H	4.28482000	-0.24945800	2.12488300
H	-1.23176000	-3.00556300	-0.96695100
H	1.09096600	-0.51402400	0.90534400

(Z)-1aa (azine tautomer); see Scheme 4 in the manuscript:



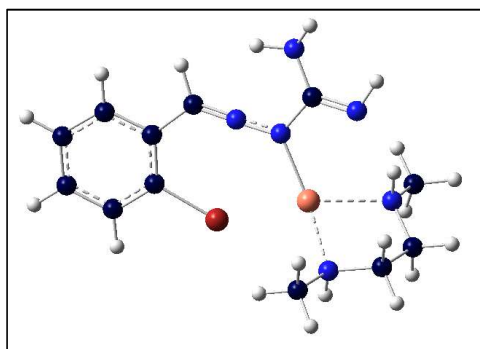
Absolute Energy: -3100.868055

Symbolic Z-matrix:

Atom	X	Y	Z
C	-3.33314200	-0.83391600	1.01042100
C	-2.93581200	-2.04073500	0.43016100
C	-1.77996800	-2.08193900	-0.34851700
C	-0.98952100	-0.93866500	-0.55869400
C	-1.42120000	0.26448300	0.01878000
C	-2.57878100	0.32063100	0.79670900
C	0.21937200	-1.07354300	-1.41813000
N	3.97570300	-0.81852600	-0.33314000
Br	-0.47735700	1.89218900	-0.28845900
N	3.31559400	-0.00626900	1.75610100
C	2.94559600	-0.48905000	0.51645400
N	1.45054400	-0.93580200	-1.07203600
N	1.67038300	-0.60022300	0.25141700
H	-4.23190700	-0.78240400	1.61932200
H	-3.51987300	-2.94417900	0.58347300
H	-2.88873800	1.26627600	1.22969400
H	0.05973800	-1.37906800	-2.45254200
H	3.65060400	-0.99849500	-1.27867000
H	4.80880000	-0.24600000	-0.27336000

H	2.52763800	0.08957000	2.38732400
H	4.12136700	-0.45050700	2.18185400
H	-1.46497400	-3.01965600	-0.80053900

TS-3; see Scheme 4 in the manuscript:



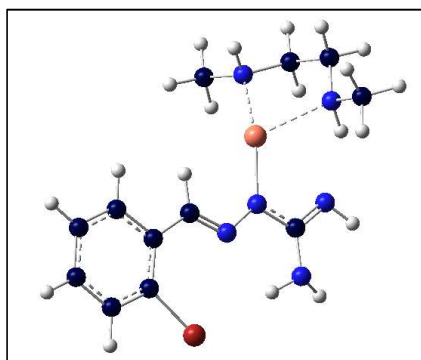
Absolute Energy: -3565.096409

Symbolic Z-matrix:

Atom	X	Y	Z
C	5.34982900	-1.11249300	0.01158600
C	5.58313100	0.23671600	-0.27392600
C	4.51503900	1.12825000	-0.31209300
C	3.18106400	0.73052900	-0.07885500
C	2.99176300	-0.62708300	0.22327100
C	4.04443600	-1.54141300	0.26244700
H	6.16931600	-1.82541000	0.04629500
H	6.59273200	0.59059700	-0.46730300
H	3.84266900	-2.58123300	0.50031300
C	2.13909800	1.79303400	-0.17860200
H	2.60800800	2.80086800	-0.26309900
N	0.88879300	1.63631100	-0.20092300
N	-0.40359000	1.51366600	-0.23824100
C	-1.15810800	2.69111200	-0.35618600
N	-0.45623700	3.88501200	-0.35525100
H	0.53205500	3.80539300	-0.56199500
H	-0.91402000	4.68183300	-0.77599100
N	-2.45583800	2.57815800	-0.41056600

H	-2.90190800	3.49356700	-0.47901000
H	4.69485200	2.17848200	-0.53768100
Br	1.23833300	-1.33573300	0.63921200
C	-4.29703400	-0.96597300	0.54020700
H	-5.36136700	-0.66746400	0.56144800
C	-3.93157200	-1.37306700	-0.89097000
H	-4.09159100	-0.53237500	-1.57585300
N	-2.50127600	-1.75130800	-0.98976800
N	-3.39527200	0.06660800	1.03744600
H	-4.58386800	-2.19863100	-1.21926900
H	-4.20596900	-1.84016400	1.20222600
C	-2.11513800	-2.15819900	-2.35573500
H	-2.73876700	-2.98328800	-2.73498200
H	-2.22024700	-1.30091600	-3.02622000
H	-1.06713000	-2.46751900	-2.35548800
C	-3.52217500	0.33837700	2.46814800
H	-4.54654500	0.62263900	2.76831900
H	-3.23252400	-0.54878300	3.04449800
H	-2.84376900	1.15435700	2.73271700
Cu	-1.43710500	-0.15074000	-0.19415000
H	-3.47657500	0.94545200	0.50952600
H	-2.33900900	-2.54316200	-0.36510900

(E)-1aa (hydrazone tautomer), metal complex; see Scheme 4 and 5 in the manuscript:



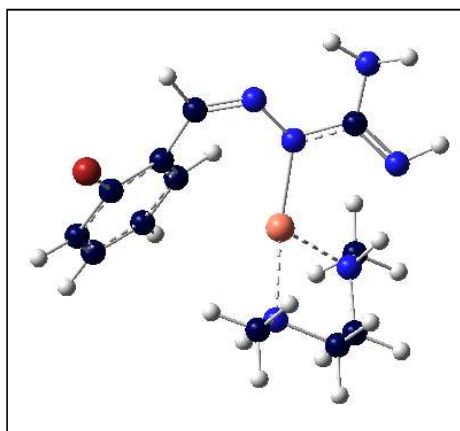
Absolute Energy: -3565.146562

Symbolic Z-matrix:

Atom	X	Y	Z
C	-5.11286100	2.29886200	0.49651100
C	-3.97111900	3.09017100	0.65484600
C	-2.71272400	2.51386300	0.53226600
C	-2.51489700	1.13798000	0.25062800
C	-3.69349400	0.37045400	0.09621800
C	-4.96307600	0.94003200	0.21722400
H	-6.10754400	2.72634400	0.58770000
H	-4.06111300	4.15110900	0.87350600
H	-5.83659800	0.30886700	0.09010600
C	-1.12441500	0.70724300	0.15388700
H	-0.37403800	1.50002300	0.28739900
N	-0.72329600	-0.50195000	-0.06582600
N	0.59656900	-0.73096800	-0.13240100
C	0.94101700	-2.04732400	-0.37110600
N	-0.07818000	-2.98297500	-0.38449900
H	-1.01337800	-2.59400800	-0.45656300
H	0.08932500	-3.82490500	-0.91751400
N	2.21500500	-2.32581300	-0.52325100

H	2.35089000	-3.32687400	-0.66725400
H	-1.82796500	3.13425500	0.65772000
Br	-3.68657000	-1.51103000	-0.29329800
C	5.08979500	0.20661400	0.72180500
H	5.98629100	-0.44029100	0.72116200
C	4.90099700	0.78031400	-0.68567500
H	4.77044900	-0.03049600	-1.41115800
N	3.68514800	1.63185900	-0.75792600
N	3.88226100	-0.47446800	1.17215600
H	5.79637300	1.35141000	-0.97842800
H	5.29903500	1.02671000	1.42530100
C	3.50286900	2.23351900	-2.09584000
H	4.38833400	2.80493800	-2.41498100
H	3.31588800	1.43832400	-2.82223800
H	2.63341600	2.89530400	-2.07996300
C	3.88734900	-0.84124400	2.58669300
H	4.74772000	-1.47323300	2.86974400
H	3.91078600	0.06304300	3.20755000
H	2.96704000	-1.38725800	2.81264700
Cu	2.14223300	0.44202900	-0.08745900
H	3.65905400	-1.29772200	0.59483600
H	3.79202300	2.38896300	-0.08031500

(Z)-1aa (hydrazone tautomer), metal complex; see Schemes 4 and 5 in the manuscript:



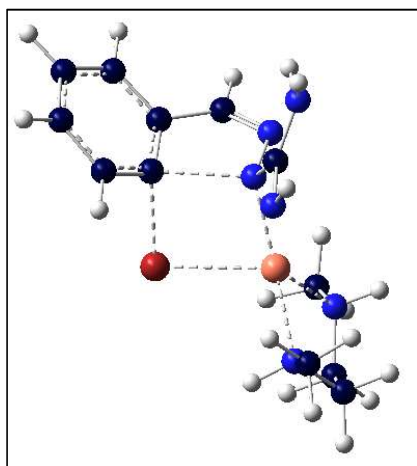
Absolute Energy: -3565.146562

Symbolic Z-matrix:

Atom	X	Y	Z
C	-5.11286100	2.29886200	0.49651100
C	-3.97111900	3.09017100	0.65484600
C	-2.71272400	2.51386300	0.53226600
C	-2.51489700	1.13798000	0.25062800
C	-3.69349400	0.37045400	0.09621800
C	-4.96307600	0.94003200	0.21722400
H	-6.10754400	2.72634400	0.58770000
H	-4.06111300	4.15110900	0.87350600
H	-5.83659800	0.30886700	0.09010600
C	-1.12441500	0.70724300	0.15388700
H	-0.37403800	1.50002300	0.28739900
N	-0.72329600	-0.50195000	-0.06582600
N	0.59656900	-0.73096800	-0.13240100
C	0.94101700	-2.04732400	-0.37110600
N	-0.07818000	-2.98297500	-0.38449900
H	-1.01337800	-2.59400800	-0.45656300
H	0.08932500	-3.82490500	-0.91751400

N	2.21500500	-2.32581300	-0.52325100
H	2.35089000	-3.32687400	-0.66725400
H	-1.82796500	3.13425500	0.65772000
Br	-3.68657000	-1.51103000	-0.29329800
C	5.08979500	0.20661400	0.72180500
H	5.98629100	-0.44029100	0.72116200
C	4.90099700	0.78031400	-0.68567500
H	4.77044900	-0.03049600	-1.41115800
N	3.68514800	1.63185900	-0.75792600
N	3.88226100	-0.47446800	1.17215600
H	5.79637300	1.35141000	-0.97842800
H	5.29903500	1.02671000	1.42530100
C	3.50286900	2.23351900	-2.09584000
H	4.38833400	2.80493800	-2.41498100
H	3.31588800	1.43832400	-2.82223800
H	2.63341600	2.89530400	-2.07996300
C	3.88734900	-0.84124400	2.58669300
H	4.74772000	-1.47323300	2.86974400
H	3.91078600	0.06304300	3.20755000
H	2.96704000	-1.38725800	2.81264700
Cu	2.14223300	0.44202900	-0.08745900
H	3.65905400	-1.29772200	0.59483600
H	3.79202300	2.38896300	-0.08031500

TS-4; see Schemes 4 and 5 in the manuscript:



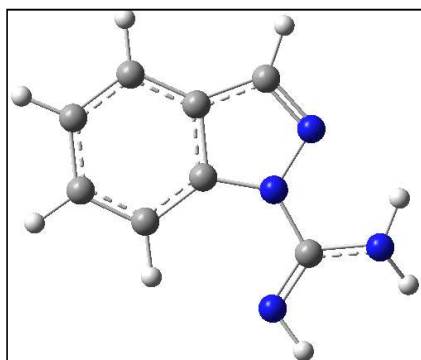
Absolute Energy: -3565.086268

Symbolic Z-matrix:

Atom	X	Y	Z
C	4.14313600	0.02478500	-1.50465100
C	4.80449500	-0.49377700	-0.37743400
C	4.06772300	-0.81067800	0.76221200
C	2.66847600	-0.64692000	0.77302500
C	2.02437000	-0.25983900	-0.41416100
C	2.74980400	0.12507400	-1.54501000
H	4.71625300	0.32252500	-2.38015000
H	5.88414400	-0.61480200	-0.38399200
H	2.23913900	0.45880300	-2.44227300
C	1.92626700	-0.41624600	2.00152800
H	2.24428200	-0.82312200	2.95979200
N	0.98584200	0.47958900	2.01475100
N	0.58558600	0.90058900	0.75082300
C	0.66549100	2.29563000	0.56004900
N	1.37824300	3.01836700	1.50140200
H	1.94864700	2.49812900	2.15505100

H	1.73491000	3.92297100	1.22727600
N	0.06858500	2.78545600	-0.48171200
H	0.24910100	3.78832600	-0.56487700
H	4.57039000	-1.12337800	1.67661800
Br	0.33869800	-1.52022500	-1.06141400
C	-3.88005600	-1.06649500	0.35859000
H	-4.81774600	-1.37494500	0.85123100
C	-4.12679800	0.19382600	-0.47529100
H	-4.41634900	1.02181300	0.18514600
N	-2.90023800	0.60404100	-1.17852300
N	-2.79060600	-0.84090000	1.32271400
H	-4.97045900	0.02399900	-1.16481600
H	-3.57246100	-1.89309700	-0.29454400
C	-2.98554600	1.94714200	-1.77814600
H	-3.81116100	2.03037300	-2.50385700
H	-3.13518700	2.68210200	-0.98236900
H	-2.03332200	2.17997500	-2.25768500
C	-2.35830800	-2.06345500	2.01930800
H	-3.19120700	-2.58359800	2.52038400
H	-1.89892500	-2.74285500	1.29555600
H	-1.60069500	-1.79870400	2.76128000
Cu	-1.23030100	0.20201000	0.15889600
H	-3.09997700	-0.16087400	2.01726800
H	-2.70130300	-0.06831700	-1.91982400

Int-1; see Schemes 4 and 5 in the manuscript:



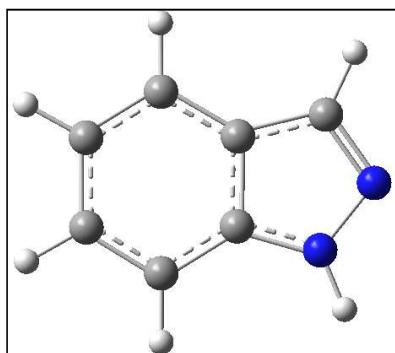
Absolute Energy: -528.559864

Symbolic Z-matrix:

Atom	X	Y	Z
C	-2.31935900	-1.52958600	0.03845400
C	-3.12489300	-0.36662500	0.02563800
C	-2.55032700	0.89585300	-0.00195000
C	-1.14663700	0.98649600	-0.01594400
C	-0.35497600	-0.18798000	-0.00238600
C	-0.93066100	-1.46875600	0.02318800
H	-2.80137700	-2.50372300	0.05842900
H	-4.20671500	-0.46853800	0.03691000
H	-0.30762100	-2.35293800	0.02394800
C	-0.20200000	2.06088400	-0.03996000
H	-0.38811800	3.12748100	-0.05834300
N	1.03600300	1.61761200	-0.04040000
N	0.96320700	0.24553500	-0.01658900
C	2.15356800	-0.51591700	-0.00843700
N	3.28276000	0.25320100	0.18172700
H	3.17352200	1.25165400	0.04313000
H	4.15216300	-0.14505400	-0.14450200
N	2.06287400	-1.79006300	-0.12418100

H	2.98095500	-2.23121600	-0.06306100
H	-3.16500900	1.79212100	-0.01203900

1H-indazole (2a); see Schemes 4 and 5 in the manuscript:

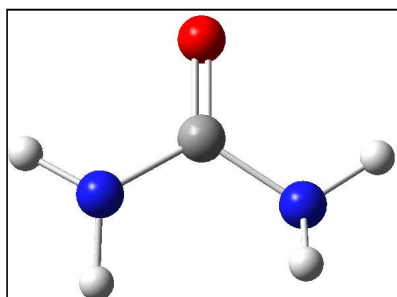


Absolute Energy: -379.771050

Symbolic Z-matrix:

Atom	X	Y	Z
C	-0.26043300	-0.67479400	-0.00020900
C	-0.25805700	0.74463100	-0.00018500
C	0.96904500	1.43719200	-0.00037500
C	2.14434600	0.70058400	0.00027800
C	2.12023200	-0.71656800	0.00032300
C	0.92732300	-1.42622900	-0.00041800
C	-1.64366800	1.10014200	-0.00009000
H	0.99287300	2.52389900	-0.00022900
H	3.10276800	1.21252200	0.00076700
H	3.06122900	-1.26059500	0.00055500
H	0.91656800	-2.51286500	-0.00051500
H	-2.09126700	2.08564700	0.00015800
N	-2.41995200	0.02968300	0.00039600
N	-1.57977100	-1.03984500	0.00002600
H	-1.97683300	-1.96721900	0.00036500

Urea; see Scheme 4 in the manuscript:

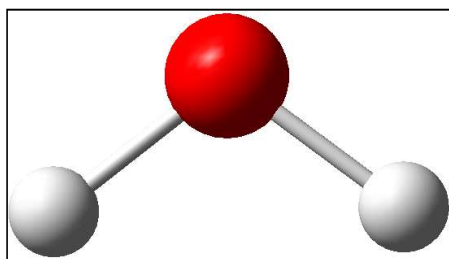


Absolute Energy: -225.240666

Symbolic Z-matrix:

Atom	X	Y	Z
C	-0.00012100	0.14123400	-0.00007400
N	-1.16364000	-0.61250300	0.07242400
H	-2.00403600	-0.06973200	-0.08147900
H	-1.17128500	-1.52634600	-0.36375400
N	1.16359900	-0.61292000	-0.07294500
H	2.00354800	-0.06998400	0.08305200
H	1.17094500	-1.52569600	0.36580400
O	0.00023000	1.36528900	0.00005800

Water; see Scheme 4 in the manuscript:



Absolute Energy: -76.419139

Symbolic Z-matrix:

Atom	X	Y	Z
O	0.00000000	0.00000000	0.11729100
H	0.00000000	0.77129900	-0.46916400
H	0.00000000	-0.77129900	-0.46916400

CuI; see Schemes 4 and 5 in the manuscript:

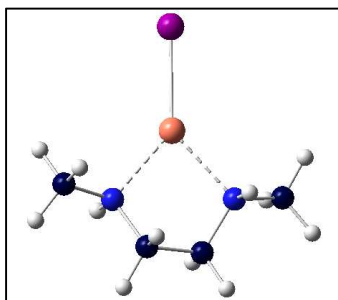


Absolute Energy: -207.604608

Symbolic Z-matrix:

Atom	X	Y	Z
Cu	0.00000000	0.00000000	-1.57563200
I	0.00000000	0.00000000	0.86213800

CuI-DMEDA

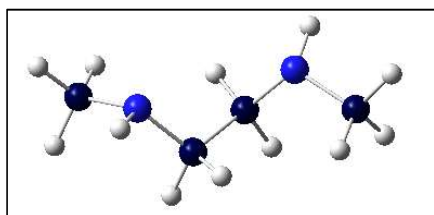


Absolute Energy: -476.652665

Symbolic Z-Matrix:

Atom	X	Y	Z
C	3.10843000	-0.73638100	0.16875800
H	4.03551500	-1.19849500	-0.20776900
C	3.10185900	0.75762700	-0.16464700
H	3.09583800	0.89529700	-1.25371700
N	1.88583700	1.39791600	0.36654000
N	1.89982500	-1.38849100	-0.36582800
H	4.02393100	1.22808100	0.21397300
H	3.10086000	-0.87438300	1.25775300
C	1.67931700	2.77255200	-0.12394200
H	2.53729900	3.43038600	0.08724300
H	1.51380100	2.74674900	-1.20499500
H	0.78254700	3.18546200	0.34419900
C	1.70878600	-2.76672300	0.12148200
H	2.57556100	-3.41320600	-0.08872000
H	1.54004600	-2.74518300	1.20210600
H	0.81873100	-3.19000700	-0.35012800
Cu	0.24699900	-0.00688400	-0.00152900
I	-2.24883500	-0.00198400	0.00054200

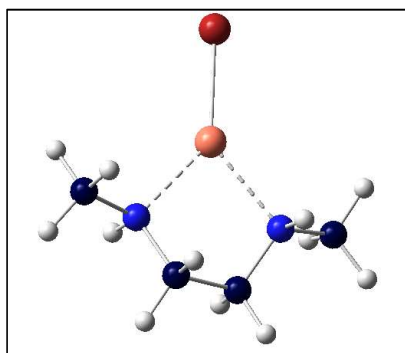
H	1.96408800	-1.41521600	-1.38403400
H	1.94707800	1.42688100	1.38482600

DMEDA:**Absolute Energy:** -269.000345

Symbolic Z-Matrix:

Atom	X	Y	Z
C	-0.49652200	0.58788600	0.55622600
H	-0.95889000	0.65372600	1.56193400
C	0.49646700	-0.58794300	0.55619400
H	-0.05914300	-1.52015700	0.40248200
N	1.50680500	-0.48076100	-0.49492000
N	-1.50676800	0.48083700	-0.49499400
H	0.95874500	-0.65391100	1.56193500
H	0.05910200	1.52011800	0.40267700
C	2.65678000	0.34388200	-0.14434300
H	3.16071600	0.03433000	0.79249900
H	3.38838300	0.31338500	-0.95876400
H	2.34748000	1.38866300	-0.02354900
C	-2.65675500	-0.34388500	-0.14463600
H	-3.16077900	-0.03448400	0.79220800
H	-3.38828700	-0.31328300	-0.95911800
H	-2.34744000	-1.38867500	-0.02397300
H	-1.81698800	1.40476600	-0.77976700
H	1.81702500	-1.40465200	-0.77981500

CuBr-DMEDA:



Absolute Energy: -3036.674681

Symbolic Z-matrix:

Atom	X	Y	Z
C	2.69982800	-0.73481800	0.16778100
H	3.62604100	-1.19655700	-0.21135800
C	2.69229500	0.75975800	-0.16296900
H	2.68854000	0.89931400	-1.25179900
N	1.47373800	1.39555500	0.36661600
N	1.48974200	-1.38422500	-0.36579200
H	3.61276200	1.23103100	0.21857500
H	2.69426500	-0.87475800	1.25652200
C	1.26143600	2.76905500	-0.12434900
H	2.11639300	3.43097900	0.08652900
H	1.09616900	2.74193600	-1.20541100
H	0.36288800	3.17849200	0.34351200
C	1.29539800	-2.76207500	0.12124400
H	2.16045000	-3.41089100	-0.08902300
H	1.12682200	-2.74012600	1.20188000
H	0.40432200	-3.18330100	-0.35036500
Cu	-0.17147200	-0.00829800	-0.00176700

Br	-2.46973400	-0.00343800	0.00100700
H	1.53352900	1.42465900	1.38496500
H	1.55310600	-1.41065300	-1.38405500

8. X-ray structure of (*E*)-1aa [9]

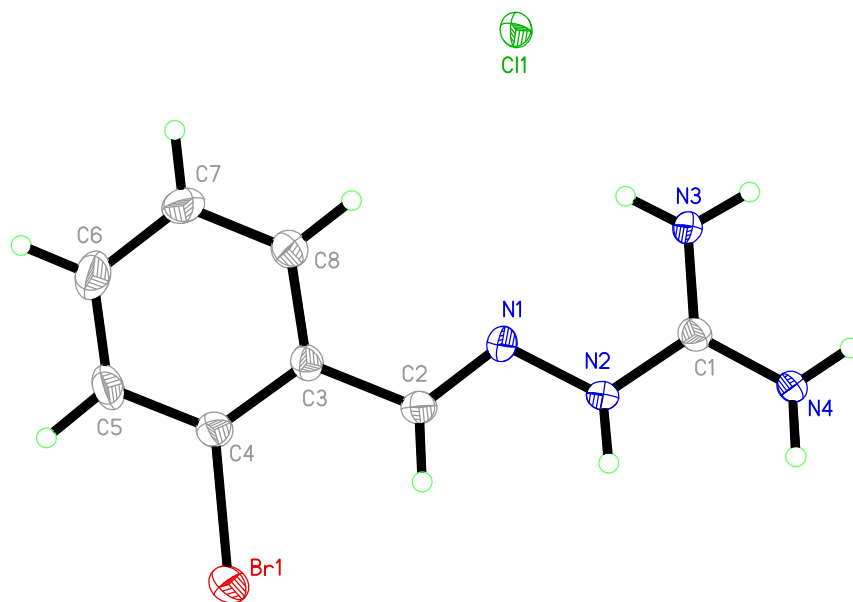


Fig. 67. Structure of (*E*)-2-(2-bromobenzylidene)hydrazine-1-carboximidamide hydrochloride (*E*)-(**1aa**), as derived from X-ray crystal structure analysis.

Table 2. Crystal data and structure refinement for bei17.

Identification code	bei17
Empirical formula	C ₈ H ₁₀ BrClN ₄
Formula weight	277.56
Temperature	135(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Unit cell dimensions	a = 15.0062(10) Å, α = 90° b = 15.0062(10) Å, β = 90° c = 19.9013(13) Å, γ = 90°
Volume	4481.5(7) Å ³
Z, Calculated density	16, 1.646 Mg/m ³
Absorption coefficient	3.875 mm ⁻¹

F(000)	2208
Crystal size	0.210 x 0.076 x 0.064 mm
θ range for data collection	1.700 to 26.454°
Limiting indices	-18 \leq h \leq 18, -18 \leq k \leq 18, -24 \leq l \leq 24
Reflections collected/unique	44126/2311 [R(int) = 0.0880]
Completeness to $\theta = 25.242$	100.0%
Absorption correction	Numerical
Max. and min. transmission	0.8437 and 0.5117
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data/restraints/parameters	2311/0/167
Goodness-of-fit on F ²	1.037
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0333, wR2 = 0.0542
R indices (all data)	R1 = 0.0683, wR2 = 0.0595
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.339 and -0.328 e. Å ³

9. References

- [1] L. Castanar, J. Sauri, R.T. Williamson, A. Virgili, T. Parella, *Angew. Chem. Int. Ed.* 53(32) (2014) 8379–8382.
- [2] H.T. Abdel-Mohsen, J. Conrad, U. Beifuss, *J. Org. Chem.* 78(16) (2013) 7986–8003.
- [3] G.A. Heinzl, W. Huang, W. Yu, B.J. Giardina, Y. Zhou, A.D. MacKerell, et al., *J. Med. Chem.* 59(14) (2016) 6929–6942.
- [4] Gaussian 16, Revision C.01, M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman et. al., Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
- [5] A.M. Sarotti, S.C. Pellegrinet, *J. Org. Chem.* 74(19) (2009) 7254–7260.
- [6] H. Leutbecher, G. Greiner, R. Amann, A. Stolz, U. Beifuss, J. Conrad, *Org. Biomol. Chem.* 9(8) (2011) 2667–2673.
- [7] C. Lee, W. Yang, R.G Parr, *Phys. Rev. B.* 37 (1988) 785–789.
- [8] R.G. Parr, W. Yang, *Density-functional Theory of Atoms and Molecules*, New York Oxford University Press; 1989.
- [9] Crystallographic data (excluding structure factors) for the structures in this paper have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary publication nos. CCDC 2054685. Copies of the data can be obtained, free of charge, on application to CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK, (fax: +44-(0)1223-336033 or e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.Uk).

5. Abschlussdiskussion

5.1 Synthesemethoden zum Aufbau von 2-Arylidene-2,3-dihydrobenzodioxinen **80**

Benzodioxine **89** mit den dazugehörigen 2,3-Dihydrobenzodioxin-Derivaten **90** und **80** sind anellierte O-Heterocyclen (Abb. 8), die besondere biologische Aktivitäten aufzeigen^[206]. Dazu zählen unter anderem entzündungshemmende^[210,211] und blutdrucksenkende^[212–214] Aktivitäten.

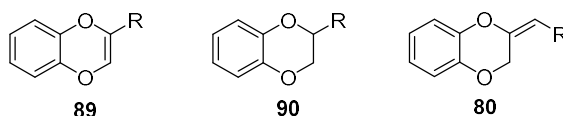
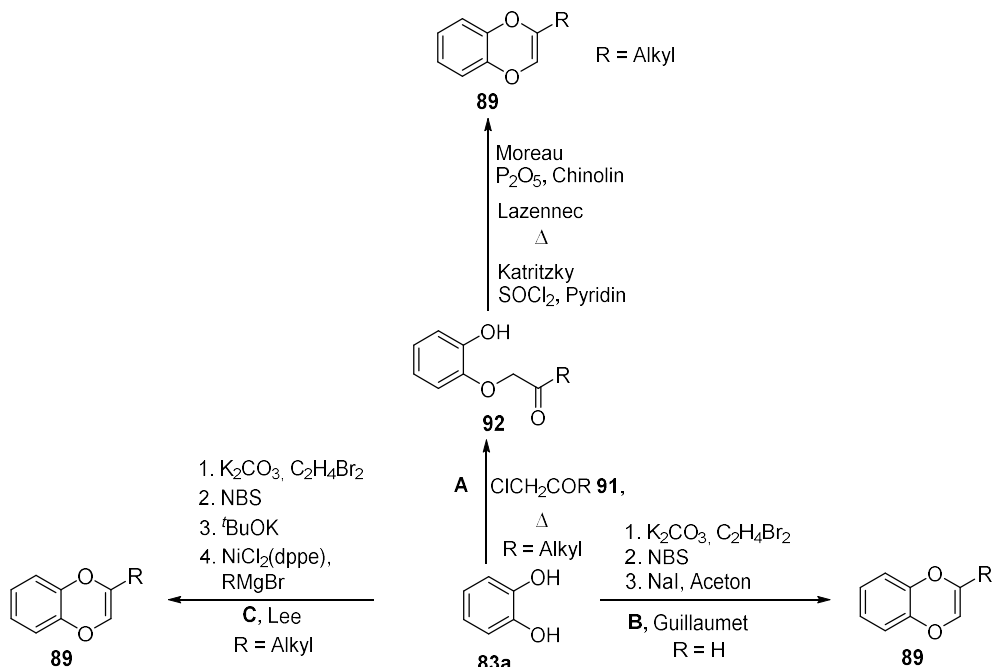


Abb. 8: Allgemeine Strukturen von Benzodioxinen **89** und 2,3-Dihydrobenzodioxinen **90** und **80**.

Für Benzodioxine **89** gibt es eine Reihe von synthetischen Zugängen^[206]. Prinzipiell können Benzodioxine **89** auf drei verschiedenen Wegen ausgehend von Catechol (**83a**) hergestellt werden (Schema 21).

Der Weg **A** beschreibt den Zugang über die Zwischenstufe des Phenolethers **92**, der durch starkes Erhitzen von Catechol (**83a**) und einer α -Chlorcarbonylverbindung **91** entsteht. Anschließend variieren die entsprechenden Cyclisierungsschritte. Moreaus Ansatz aus dem Jahr 1889 führt über eine Dehydratisierungsreaktion mittels P_4O_{10} und Chinolin zur gewünschten Cyclisierung zum Benzodioxin **89** ($R = \text{Alkyl}$)^[215]. Lazennec hingegen erhält **89** über eine kontrollierte thermische Zersetzung^[216], während Katritzky den Phenolether **92** mit Thionylchlorid und Pyridin unter Rückfluss erhitzt^[217].

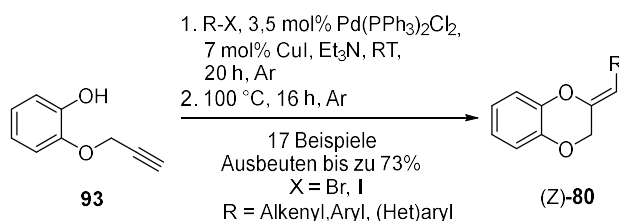


Schema 21: Literaturbekannte Herstellungsmöglichkeiten von Benzodioxinen **89**^[215–219].

Der Weg **B** nach Guillaumet beschäftigt sich ausschließlich mit dem Aufbau des unsubstituierten Benzo[*b*][1,4]dioxins (**89**, R = H)^[218]. Catechol (**83a**) wird mit 1,2-Dibromethan in Gegenwart von K₂CO₃ als Base unter Rückfluss erhitzt. Die anschließende Sequenz aus Bromierung und Dehydrobromierung liefert das gewünschte Produkt **89**.

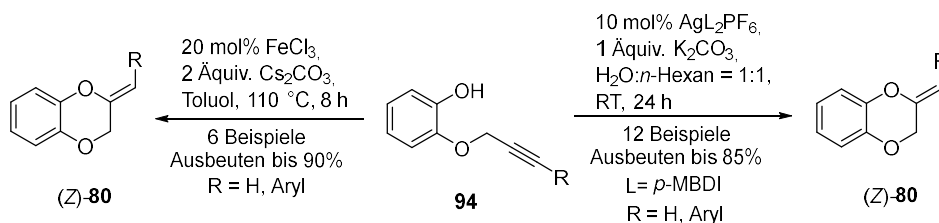
Der dritte Herstellungsweg **C** ist eine Modifikation der Variante von Guillaumet. Hierbei legten Lee et al. ihr Augenmerk auf die Variation des Substituenten R des Benzodioxins **89**^[219]. Die ersten beiden Schritte sind analog zu Guillaumet. Durch den Einsatz von ^tBuOK wird ein an C-2 bromiertes Benzodioxin erhalten, das mit Grignard-Reagenzien und NiCl₂(dpe) als Katalysator gekuppelt wird. Am Dioxin-Ring kann ein weiterer Substituent an der Position C-3 eingeführt werden, indem man das einfach substituierte Benzodioxin **89** lithiiert und mit einem Halogenkohlenwasserstoff umsetzt^[220].

Im Gegensatz zu den relativ einfach herstellbaren Benzodioxinen **89** ist der Zugang zu den 2-Aryliden-2,3-dihydrobenzodioxinen (*Z*)-**80** eingeschränkt^[206]. Die bekannteste Methode zur Synthese von 2-Aryliden-2,3-dihydrobenzodioxinen (*Z*)-**80** wurde von N. Kundu et al. entwickelt (Schema 22)^[221]. Dabei handelt es sich um eine Eintopfreaktion. Zunächst wird der Propargylether **93** mittels *Sonogashira-Kupplung* mit Aryl-, Heteroaryl- bzw. Alkenylhalogeniden funktionalisiert. Beim anschließendem Erhitzen erfolgt dann der Ringschluss zu den entsprechend substituierten (*Z*)-2-Aryliden-2,3-dihydrobenzodioxinen (*Z*)-**80** im Sinne einer 6-*exo-dig*-Cyclisierung. Diese Reaktion toleriert funktionelle Gruppen wie Formyl- und Nitrogruppen und verläuft diastereoselektiv, weil ausschließlich Produkte mit *Z*-konfigurierter Doppelbindung entstehen.



Schema 22: Pd-katalysierte Darstellung von (*Z*)-2-Aryliden-2,3-Dihydrobenzodioxinen **80** nach N. Kundu et al.^[221].

Die folgenden Beispiele aus den Jahren 2012 und 2016 basieren auf einem ähnlichen Ansatz. In beiden Fällen werden die Propargylether **94** durch eine *Sonogashira-Kupplung* hergestellt. Die eigentliche Cyclisierung wird dann durch Lewisäuren katalysiert (Schema 23)^[222,223].



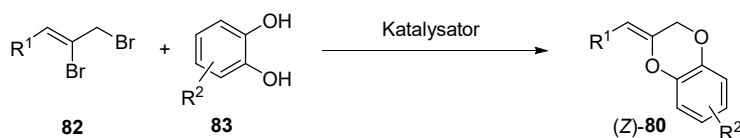
Schema 23: Lewisäure-katalysierte Methoden zum Aufbau von (*Z*)-2-Aryliden-2,3-dihydrobenzodioxinen **80** nach Li et al.^[222] bzw. Ramanathan et al.^[223].

Li et al. setzen 20 mol% Eisen(III)-chlorid als Lewisäure ein, während die Gruppe um Ramanathan et al. einen Silberkomplex mit einem Imidazolinon-Liganden (*p*-MBDI) verwendet. Beide Methoden liefern die Produkte *Z*-selektiv in guten bis exzellenten Ausbeuten.

Die hier diskutierten Synthesemethoden haben gemeinsam, dass die Produkte **80** übergangsmetallkatalysiert in guten bis hervorragenden Ausbeuten unter teilweise sehr milden Reaktionsbedingungen und mit hoher Stereoselektivität zugänglich sind. Eine neue Methode zur diastereoselektiven Synthese von (*Z*)-2-Aryliden-2,3-dihydrobenzodioxinen **80**, die im Rahmen dieser Arbeit entwickelt wurde und die nicht von einem Propargylether **94** als Substrat ausgeht, wird im Folgenden diskutiert.

5.2 Diastereoselektive und übergangsmetallfreie Herstellung von (*Z*)-2-Aryliden-2,3-dihydrobenzodioxinen (*Z*)-**80** durch Umsatz von (*Z*)-1,2-Dibrompropenen (*Z*)-**82** mit Catecholen **83**

Die Zielsetzung bestand darin, ausgehend von (*Z*)-1,2-Dibrompropenen (*Z*)-**82** und Catecholen **83** mittels Übergangsmetallkatalyse die 2-Aryliden-2,3-dihydrobenzodioxine (*Z*)-**80** zugänglich zu machen (Schema 24). Die Strukturen der auf diese Weise synthetisierten Verbindungen sollten insbesondere durch NMR-Spektroskopie charakterisiert werden. Außerdem sollte ein möglicher Reaktionsmechanismus formuliert und durch DFT-Kalkulationen unterstützt werden. Die Rechnungen wurden in Kooperation und unter Anleitung von Professor Bharatham durch A. Wani durchgeführt. Der vorgeschlagene Reaktionsmechanismus sollte experimentell verifiziert werden.

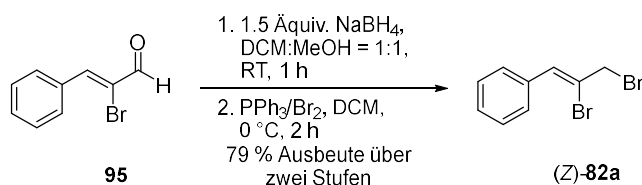


Schema 24: Übergangsmetallkatalysierte Synthese von (*Z*)-2-Aryliden-2,3-dihydrobenzodioxinen (*Z*)-**80** durch Reaktion von 2,3-Dibrompropenen (*Z*)-**82** mit Catecholen **83**.

5.2.1 Ausarbeitung der Synthese von (*Z*)-2-Benzyliden-2,3-dihydrobenzodioxin (*Z*)-**80a**

Als Substrate für die geplante Modellreaktion zum Aufbau von 2-Benzyliden-2,3-dihydrobenzodioxin (*Z*)-**80a** boten sich das (*Z*)-1,2-Dibrom-3-phenyl-2-propen [(*Z*)-**82a**] und Catechol (**83a**) an.

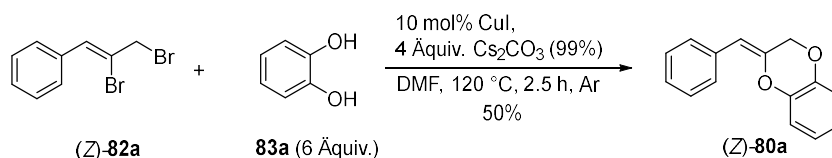
(*Z*)-1,2-Dibrom-3-phenyl-2-propen [(*Z*)-**82a**] wurde in zwei Syntheseschritten nach D. Schmidt dargestellt (Schema 25)^[224]. Im ersten Schritt wurde der α -Bromzimtaldehyd **95** zum entsprechenden Alkohol reduziert.



Schema 25: Synthese der Modellverbindung (*Z*)-**82a**^[208].

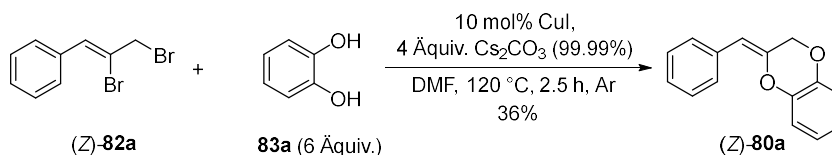
Anschließend wurde mithilfe einer Bromierung das benötigte Substrat mit (Z)-konfigurierter Doppelbindung (**Z**)-**82a** erhalten.

In einem ersten Versuch zur Übergangsmetallkatalysierten Umwandlung wurde ein Äquivalent des Modellsubstrats (**Z**)-**82a** mit 6 Äquivalenten Catechol (**83a**), 4 Äquivalenten Cäsiumcarbonat als Base in Gegenwart von 10 mol% CuI als Katalysator in DMF bei 120 °C für 2.5 h umgesetzt. Unter diesen Bedingungen konnte (**Z**)-2-Benzyliden-2,3-dihydrobenzodioxin [(**Z**)-**80a**] in einer Ausbeute von 50% isoliert werden (Schema 26).



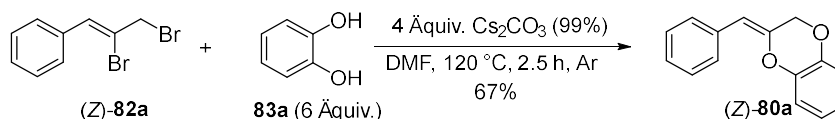
Schema 26: Modellexperiment zur Cu(I)-katalysierten Synthese von (**Z**)-**80a** durch Reaktion von (**Z**)-**82a** und Catechol (**83a**)^[208].

Um den Einfluss eventueller metallischer Verunreinigungen der Base auf die Ausbeute zu untersuchen, wurde anschließend ein Experiment unter Verwendung von hochreinem Cs₂CO₃ (99.99%) und 10 mol% von CuI als Katalysator durchgeführt (Schema 27). Dies führte zu einer Verringerung der Ausbeute auf 36%. Um den Einfluss weiterer Übergangsmetalle auf den Verlauf der Umsetzung zu studieren, wurde sie mit hochreinem Cs₂CO₃ und 10 mol% verschiedener Übergangsmetall-Verbindungen ausgeführt. Die besten Ergebnisse wurden mit Cu(acac)₂ und Cr₂O₃ erzielt. Das (**Z**)-2-Benzyliden-2,3-dihydrobenzodioxin [(**Z**)-**80a**] wurde so in Ausbeuten von 53% [Cu(acac)₂] beziehungsweise 49% (Cr₂O₃) hergestellt. Mit allen anderen Verbindungen wie z.B. CuBr, Cu(OAc)₂, Pd(PPh₃)₄, CoCl₂, Co(acac)₂, FeCl₂, Fe(C₂O₄) waren die Ausbeuten an (**Z**)-**80a** niedriger als mit Cu(acac)₂ und Cr₂O₃.



Schema 27: Experiment zur CuI-katalysierten Reaktion unter Einsatz von hoch reinem Cs₂CO₃ (99.99%)^[208].

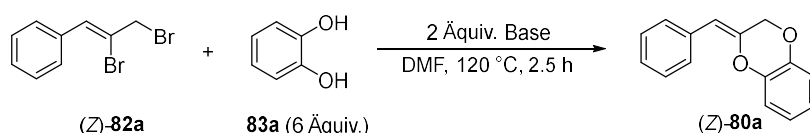
Als nächstes wurde ein Kontrollexperiment in Abwesenheit eines Katalysators durchgeführt (Schema 28). Es ist besonders bemerkenswert, dass (**Z**)-**80a** in diesem Fall mit einer Ausbeute von 67% isoliert werden konnte. Dieses Experiment belegt, dass die Ausbeute an (**Z**)-**80a** in Abwesenheit eines Übergangsmetall-Katalysators höher ist als in dessen Gegenwart. Das heißt, dass die Modellreaktion auch ohne einen zusätzlichen Übergangsmetall-Katalysator ausgeführt werden kann (vgl. Schemata 26 und 28).



Schema 28: Modellreaktion in Abwesenheit eines Übergangsmetall-Katalysators^[208].

Anschließend wurde die Modellreaktion in Abwesenheit eines Katalysators weiter optimiert (Tabelle 1). Eine Verringerung der Menge an Base von 4 Äquivalenten auf 2 Äquivalente führte zu keiner Veränderung der Ausbeute von (Z)-**80a** (Schema 28, Tabelle 1, Nr. 1). Daraufhin wurde die Modellreaktion mit 2 Äquivalenten verschiedener Basen ausgeführt (Tabelle 1, Nr. 2–5). Es zeigte sich deutlich, dass Cs₂CO₃ die beste Wahl darstellt. Mit K₂CO₃, Na₂CO₃, K₃PO₄ und KOH wurden deutlich schlechtere Ausbeuten an (Z)-**80a** erzielt.

Tabelle 1: Erste Versuche zum Einfluss von Art und Menge der Base auf die Ausbeute der Modellreaktion^{[208], a}



Nr.	Base	Ausbeute (Z)- 80a (%)
1	Cs ₂ CO ₃ ^b	67
2	K ₂ CO ₃ ^b	39
3	Na ₂ CO ₃ ^c	12
4	K ₃ PO ₄ ^c	Spuren
5	KOH ^d	—

^a Alle Reaktionen wurden mit 1 mmol (Z)-**82a** und 10 mL DMF unter Ar durchgeführt.

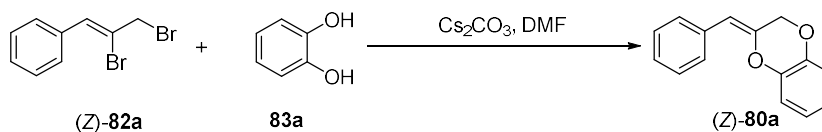
^b Der Reinheitsgrad betrug 99%.

^c Der Reinheitsgrad betrug 99.5%.

^d Der Reinheitsgrad betrug 85%.

Daraufhin wurden die Menge an Catechol (**83a**), die Basenäquivalente, die Reaktionstemperatur und die Reaktionszeit variiert, um mögliche Effekte auf die Ausbeute von (Z)-**80a** zu studieren. Eine Reduktion der Menge des Catechols (**83a**) auf die Hälfte (3 Äquivalente) beziehungsweise auf ein Drittel (2 Äquivalente) der ursprünglich eingesetzten Menge (6 Äquivalente; siehe Tabelle 1, Nr. 1) bei ansonsten gleichen Reaktionsbedingungen führte zu einer Verringerung der Ausbeute von (Z)-**80a** auf 62% beziehungsweise 59% (Tabelle 2, Nr. 1 und 6). Eine Temperaturerhöhung von 120 °C auf 140 °C bei 3 Äquivalenten bzw. 2 Äquivalenten Catechol (**83a**) steigerte die jeweiligen Ausbeuten von (Z)-**80a** um 4% bzw. 6%. (vgl. Tabelle 2, Nr. 1 und 2 bzw. 6 und 7). Anschließend wurde der Einfluss einer Temperaturerniedrigung bei gleichzeitiger Verlängerung der Reaktionszeit mit 3 Äquivalenten Catechol (**83a**) untersucht (Tabelle 2, Nr. 3–5). Es zeigte sich, dass die Ausbeuten an (Z)-2-Benzyliden-2,3-dihydrobenzodioxin [(Z)-**80a**] deutlich sinken. Danach wurde die Verlängerung der Reaktionszeit von 2.5 h auf bis zu 18 h bei 140 °C und mit 2 Äquivalenten Catechol (**83a**) studiert (Tabelle 2, Nr. 7–9). Dadurch ließ sich die Ausbeute von (Z)-**80a** deutlich erhöhen; bei einer Reaktionszeit von 18 h isolierte man das Produkt mit guten 77%. Die Erhöhung des Stoffmengenanteils von Cs₂CO₃ auf 4 Äquivalente führte schließlich zur Isolierung von (Z)-2-Benzyliden-2,3-dihydrobenzodioxin [(Z)-**80a**] in der sehr guten Ausbeute von 89% (Tabelle 2, Nr. 10).

Tabelle 2: Einfluss der Äquivalente von **83a**, der Basenmenge und der Reaktionsbedingungen auf die Modellreaktion^[208].^a



Nr.	83a (Äquiv.)	Cs ₂ CO ₃ ^b (Äquiv.)	t (h)	T (°C)	Ausbeute (Z)- 80a (%)
1	3	2	2.5	120	62
2	3	2	2.5	140	66
3	3	2	4	100	61
4	3	2	6	90	43
5	3	2	7	70	21
6	2	2	2.5	120	59
7	2	2	2.5	140	65
8	2	2	6	140	74
9	2	2	18	140	77
10	2	4	18	140	89

^a Die Reaktionen wurden im Maßstab von 1 mmol (**Z**)-**82a** in 10 mL DMF unter Ar durchgeführt.

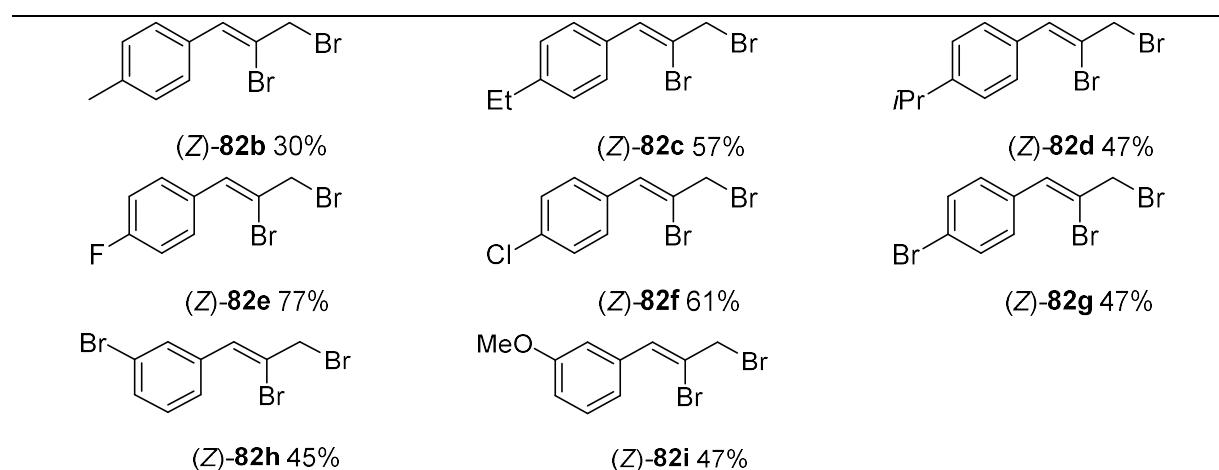
^b Der Reinheitsgrad betrug 99%.

Die Optimierung der Modellreaktion ergab, dass die höchste Ausbeute an (**Z**)-2-Benzyliden-2,3-dihydrobenzodioxin [(**Z**)-**80a**] erhalten wurde, wenn 1 Äquivalent (**Z**)-1,2-Dibrom-3-phenyl-2-propen [(**Z**)-**82a**] mit zwei Äquivalenten Catechol (**83a**) in Gegenwart von 4 Äquivalenten Cs₂CO₃ als Base bei einer Temperatur von 140 °C für 18 h umgesetzt wurde. Um die Anwendungsbreite der neuen Methode zu erproben, wurden anschließend die Substrate (**Z**)-**82b**–**i** zur Reaktion gebracht.

5.2.2 Substratsynthese und Anwendungsbreite der übergangsmetallfreien Synthese von (**Z**)-2-Aryliden-2,3-dihydrobenzodioxinen (**Z**)-**80b**–**i**

Anders als das Modellsubstrat (**Z**)-**82a** mussten die Substrate (**Z**)-**82b**–**i** auf einem alternativen Weg synthetisiert werden, da entsprechend substituierte α -Bromzimtaldehyde käuflich nicht erhältlich waren. Die Substratsynthese erfolgte in drei Stufen. Im ersten Schritt wurden die entsprechend substituierten Benzaldehyde mit einem α -Brom(triphenylphosphoranyliden)ethylester in einer Wittig-Reaktion zu substituierten α -Bromzimestern umgesetzt. Diese konnten in einem Stereoisomerenverhältnis *Z*:*E* von mindestens 4:1 isoliert werden^[225]. Anschließend

wurden diese α -Bromzimtester mit DIBAL-H zu den entsprechenden Alkoholen reduziert^[226]. Eine mehrfache chromatographische Aufreinigung war für den Erhalt der reinen (Z)-Isomere notwendig. Abschließend erfolgte die Bromierung der Alkohole zu den entsprechend substituierten Edukten (Z)-**82b-i**^[227]. Die Umwandlung der 3-Aryl-substituierten (Z)-2-Brompropenole in die entsprechenden 1,2-Dibromarylpropene (Z)-**82b-i** gelang in Ausbeuten von 30 bis 77% (Schema 29).

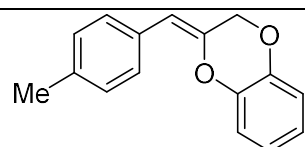
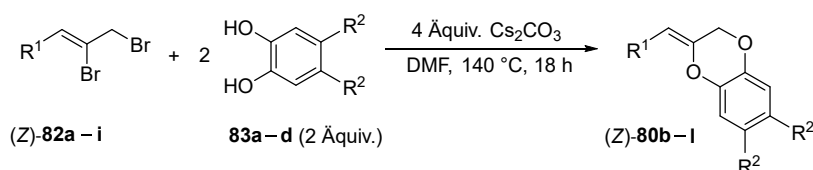


Schema 29: Ausbeuten der Bromierung der 3-Aryl-substituierten (Z)-2-Brompropenole zur Synthese der (Z)-1,2-Dibromarylpropene (Z)-**82b-i**^[208].

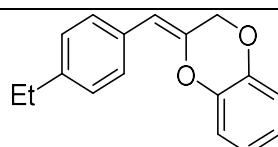
Zunächst wurden die *p*-Alkylphenyl-substituierten Dibrompropene (Z)-**82b-d** mit Catechol (**83a**) unter den optimierten Reaktionsbedingungen umgesetzt, um die entsprechend substituierten (Z)-2-Aryliden-2,3-dihydrobenzodioxine (Z)-**80b-d** zu erhalten (Tabelle 3). Das beste Resultat erhielt man bei der Umsetzung des Methylphenyl-substituierten Substrats (Z)-**82b**; das (Z)-2-(4-Methylbenzyliden)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin [(Z)-**80b**] wurde in 88% Ausbeute isoliert. Die Ausbeuten für die entsprechenden Ethylphenyl- und Isopropylphenyl-substituierten Derivate (Z)-**80c** und (Z)-**80d** fielen mit 77% und 68% deutlich geringer aus. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Größe des *p*-Alkylphenyl-Substituenten eine beträchtliche Auswirkung hat. Die Synthesen der (Z)-2-(4-Halobenzyliden)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]benzodioxine (Z)-**80e-g** gelangen in Ausbeuten von 53% bis 63%. Auch die Umsetzungen von *m*-substituierten 1,2-Dibromarylpropenen (Z)-**82h** und (Z)-**82i** lieferten die entsprechenden 2-Aryliden-2,3-dihydrobenzodioxine (Z)-**80h** und (Z)-**80i** mit guten Ausbeuten von 55% bzw. 65%. Abschließend wurde das Modellsubstrat (Z)-**80a** auch mit substituierten Catecholen **83b-d** erfolgreich zu den Benzylidendihydrobenzodioxinen (Z)-**80j-l** umgesetzt. Die Ausbeuten lagen im Bereich von 49% bis 61%.

Es wurde gezeigt, dass die Ausgangsverbindungen (Z)-**82b-l** in einer dreistufigen Synthese aus kommerziell erhältlichen substituierten Benzaldehyden dargestellt werden können. Die Umsetzung der so hergestellten Substrate (Z)-**80b-l** mit 2 Äquivalenten eines Catechols **83a-d** konnte übergangsmetallfrei mit 4 Äquivalenten Cs₂CO₃ in DMF als Lösungsmittel erfolgreich durchgeführt werden. Nach 18 h bei 140 °C isolierte man die entsprechenden Produkte (Z)-**80b-l** in diastereomerenreiner Form. Die neue Methode zum selektiven Aufbau von 2-Aryliden-2,3-dihydrobenzodioxinen (Z)-**80** toleriert eine Reihe von unterschiedlich substituierten

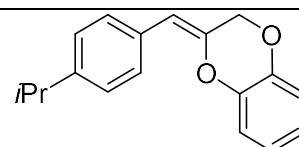
Tabelle 3: Synthese der Verbindungen (Z)-**80b–l** aus den substituierten Dibrompropenen (Z)-**82a–82i** und den Catecholen **83a–d**^[208],^a



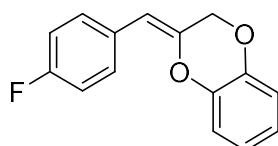
(Z)-**80b** 88%



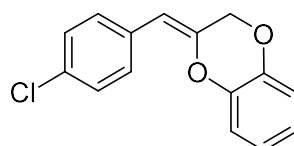
(Z)-**80c** 77%



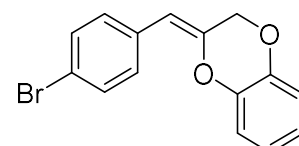
(Z)-**80d** 68%



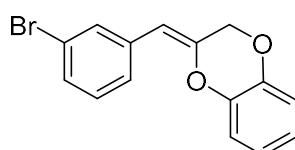
(Z)-**80e** 63%



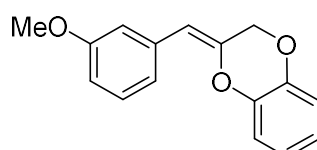
(Z)-**80f** 54%



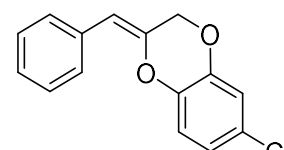
(Z)-**80g** 53%



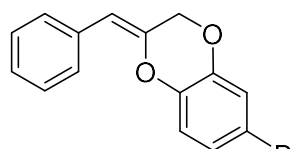
(Z)-**80h** 55%



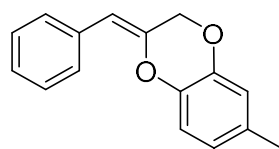
(Z)-**80i** 65%^b



(Z)-**80j** 51% Cl



(Z)-**80k** 49% Br



(Z)-**80l** 61%

^a Die Reaktionen wurden im Maßstab von 1 mmol (Z)-**82** in 10 mL DMF unter Argon durchgeführt.

^b Die Reaktion wurde mit 0.89 mmol (Z)-**82i**, 1.78 mmol **83a** and 3.56 mmol Cs₂CO₃ in 10 mL DMF unter Ar durchgeführt.

3-Aryl-1,2-dibrompropenen (Z)-**82** sowie verschiedene Catechole **83** als Substrate. Die erzielten Ausbeuten bewegen sich zwischen 49 und 88%.

5.2.3 Strukturaufklärung der (Z)-2-Aryliden-2,3-dihydrobenzodioxine (Z)-**80a–l**

Alle synthetisierten (Z)-2-Aryliden-2,3-dihydrobenzodioxine (Z)-**80a–l** wurden unter anderem mithilfe von ¹H- und ¹³C NMR-Spektroskopie charakterisiert. Neben eindimensionalen ¹H- und ¹³C NMR-Experimenten zählten unter anderem auch zweidimensionale NMR-Experimente wie COSY-, HMBC-, HSQC-, HSQMBC- und NOESY-Experimente dazu. Im Folgenden werden die Zuordnungen der ¹H- und ¹³C-Verschiebungen am Beispiel der Modellverbindung (Z)-**80a** dargestellt (Abb. 9).

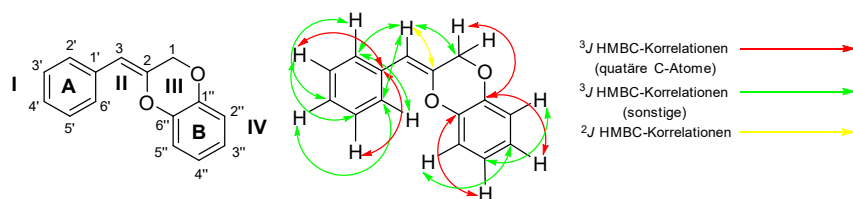


Abb. 9: ^1H -Spinsysteme und wichtige ^3J HMBC-Korrelationen von quartären C-Atomen (rot), sonstige ^3J HMBC-Korrelationen (grün) und ^2J HMBC-Korrelationen (gelb) der Verbindung (Z)-**80a**^[208].

Das (Z)-Benzyliden-2,3-dihydrobenzodioxin [(Z)-**80a**] besitzt insgesamt 4 Spinsysteme, die aus den beiden aromatischen Einheiten I (Ring A) und IV (Ring B), der Vinylstruktur II und der Dioxan-Einheit III bestehen. Im Spinsystem I (Ring A) korrelieren die Protonen an 2'-H, 4'-H und 6'-H mit den entsprechenden C-Atomen C-2', C-4' und C-6' (^3J -HMBC, grüne Pfeile). Die Protonen 3'-H und 5'-H weisen nicht nur auf C-3' bzw. C-5', sondern auch auf das quartäre C-1' (^3J -HMBC, rote Pfeile). Die jeweils direkt benachbarten Protonen von Ring A lassen sich durch COSY-Spektren nachweisen. Die Verknüpfung zwischen dem aromatischen Ring A und der Vinylstruktur II wird durch folgende Beziehungen etabliert: Zum einen korreliert 3-H mit den Kohlenstoffatomen C-2' und C-6'. Wie erwartet existiert zudem eine Korrelation zwischen den Protonen 2'-H und 6'-H mit C-3. Darüber hinaus gibt es entsprechende ^3J -HMBC-Korrelationen zwischen 2'-H und C-6' sowie 6'-H und C-2'. Die Verknüpfung zwischen der Vinylstruktur II und dem Dioxan-Ring III wird durch eine ^2J -HMBC-Korrelation (gelb) zwischen 3-H und C-2 sowie eine ^3J -HMBC-Korrelation (grün) zu C-1 belegt. Die Korrelationen (rot) der beiden Protonen 1-H und 3"-H mit dem quartären C-Atom C-1" beweist die Verknüpfung des Spinsystems III mit Ring B. Die Korrelationen der Atome des Rings B wurden analog zu Ring A mithilfe der entsprechenden HMBC- und COSY-Spektren bestimmt. Die (Z)-Konfiguration der exocyclischen Doppelbindung wird durch NOESY- und HSQMBC-Experimente bewiesen. Abb. 10 zeigt das dazugehörige NOESY-Spektrum.

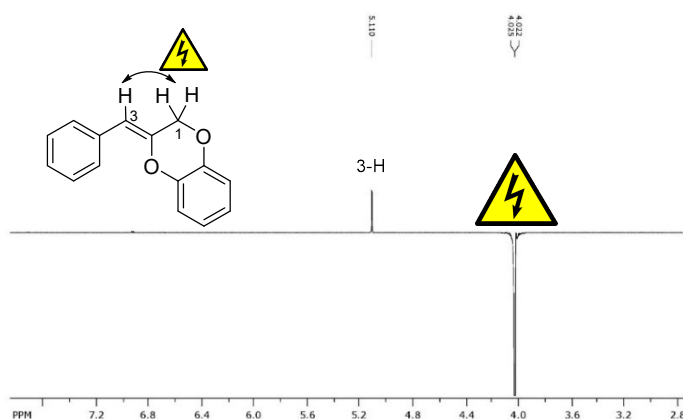


Abb. 10: NOESY-Spektrum mit selektiver Einstrahlung auf 1-H von (Z)-**80a** bei $\delta = 4.02$ ppm^[208].

Bei einer selektiven Einstrahlung bei $\delta = 4.02$ ppm (1-H) tritt aufgrund eines NOE-Effekts eine Verstärkung des Signals bei $\delta = 5.11$ ppm (3-H) auf. Im Falle einer *E*-konfigurierten Doppelbindung würde man bestenfalls einen geringen NOE-Effekt erwarten. In diesem Fall wäre 3-H *trans*-ständig zu 1-H angeordnet, was einen größeren Abstand zu 1-H und damit eine Abschwächung der NOE-Intensität ($I(\text{NOE}) \sim 1/r^6$) zur Folge hätte. Des Weiteren wurden die entsprechenden ${}^3J_{\text{C-1}, \text{3-H}}$ Kopplungskonstanten für alle Produkte (*Z*)-**80a**–I durch HSQMBC-Experimente bestimmt. Für *Z*-konfigurierte Doppelbindungen liegen die Beträge für diese Kopplungskonstanten unter 5 Hz, während man für *E*-konfigurierte Doppelbindungen Beträge über 7 Hz findet^[228]. In allen untersuchten (*Z*)-2-Aryliden-2,3-dihydrobenzodioxinen (*Z*)-**80a**–I wurden Beträge zwischen 3.5 Hz und 4.5 Hz ermittelt, was eindeutig auf eine (*Z*)-Konfiguration hinweist.

Zur endgültigen Bestätigung der Struktur der (*Z*)-2-Aryliden-2,3-dihydrobenzodioxine (*Z*)-**80a**–I wurde eine Röntgenkristallstrukturanalyse der Verbindung (*Z*)-**80a** durchgeführt. Die Abb. 11 zeigt das Ergebnis. Die Substanz (*Z*)-**80a** kristallisiert in zwei voneinander unabhängigen Molekülen in der asymmetrischen Raumgruppe $P2_1$. In beiden Konformeren liegt die exocyclische Doppelbindung *Z*-konfiguriert vor. Die C-1A/C-9A-Doppelbindung kann eindeutig identifiziert werden, da die hierfür ermittelten Bindungslängen von 1.325 Å bzw. 1.324 Å charakteristisch für C,C-Doppelbindungen sind. Damit belegt die Röntgenkristallstrukturanalyse eindeutig die (*Z*)-Konfiguration der exocyclischen Doppelbindung des (*Z*)-2-Benzyliden-2,3-dihydrobenzodioxins [(*Z*)-**80a**].

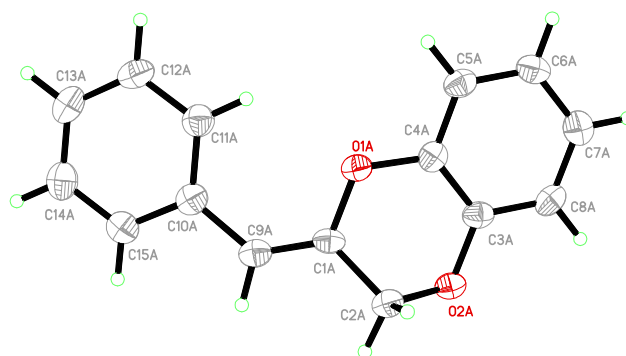


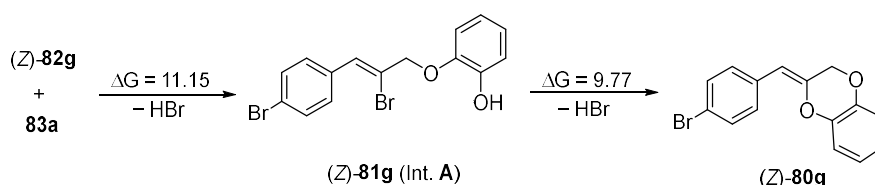
Abb. 11: Ergebnis der Röntgenkristallstrukturanalyse für die Modellverbindung (*Z*)-**80a**^[208].

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die Strukturen der (*Z*)-2-Aryliden-2,3-dihydrobenzodioxine (*Z*)-**80a**–I eindeutig und zweifelsfrei durch das Zusammenspiel von NMR-Spektroskopie und Röntgenkristallstrukturanalyse aufgeklärt werden konnten.

5.2.4 DFT-Kalkulationen zum Reaktionsmechanismus der übergangsmetallfreien Synthese von (Z)-2-Aryliden-2,3-dihydrobenzodioxinen (Z)-80a-l

Die DFT-Kalkulationen wurden mit Gaussian 6 unter Verwendung der B3LYP/6-31+G(d)-Methode^[229] durchgeführt und liefern Hinweise zur Thermodynamik der Reaktion und zum Reaktionsmechanismus. Die Rechnungen wurden am Beispiel der Umsetzung von (Z)-82g mit 83a zu (Z)-80g bzw. (E)-80g ausgeführt. Alle Kalkulationen wurden in Kooperation und unter Anleitung von Professor Bharatham durch A. Wani durchgeführt. Die Schemata 30 und 31 fassen die wesentlichen Ergebnisse der Kalkulationen zusammen.

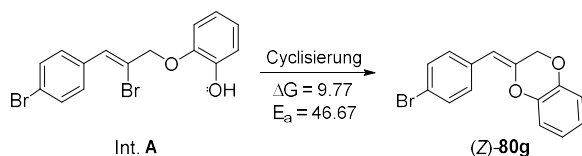
In Schema 30 sind die Gibbs-Energien der Umsetzung von (Z)-82g mit 83a zu (Z)-80g dargestellt. Es wird angenommen, dass die Gesamtreaktion in zwei Stufen verläuft. Die Umsetzung beginnt mit einer nukleophilen Substitution zwischen (Z)-82g und 83a unter Bildung von (Z)-81g (Int. A). Im zweiten Schritt erfolgt dann eine intramolekulare O-Vinylierung unter Bildung (Z)-80g. Die Gesamtreaktion verläuft endergonisch, da insgesamt eine Gibbs-Energie von 21.37 kcal/mol (11.15 + 9.77) aufgewendet werden muss.



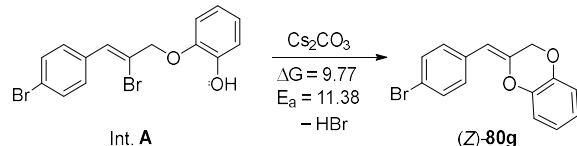
Schema 30: Gesamtenergiebilanz der übergangsmetallfreien Umsetzung von (Z)-82g mit 83a zu (Z)-80g. Die Gibbs-Energien sind in kcal/mol angegeben^[208].

Die intramolekulare O-Vinylierung verläuft über einen Alkenmechanismus, der entweder neutral oder ionisch sein kann (Schema 31). In beiden Fällen beträgt die Freie Enthalpie 9.77 kcal/mol. Die beiden Reaktionswege unterscheiden sich durch die Aktivierungsenergien E_a für die Übergangszustände **ÜZ-1** und **ÜZ-2**. Bei der neutralen Cyclisierung, die über den Übergangszustand **ÜZ-1** verläuft, müssen 46.67 kcal/mol aufgewendet werden. Beim ionischen Mechanismus, der **ÜZ-2** durchläuft, ist die Aktivierungsenergie mit 11.38 kcal/mol deutlich niedriger. Ebenfalls denkbar, bedingt durch die stark basischen Bedingungen, ist ein Alkinmechanismus, der analog zum Alkenmechanismus entweder neutral oder ionisch sein kann. Die DFT-Kalkulationen zum Alkinmechanismus ergaben, dass für das Erreichen der entsprechenden Übergangszustände deutlich höhere Aktivierungsenergien aufgewendet werden müssen. Deshalb ist davon auszugehen, dass die Reaktion zwischen (Z)-82g und 83a zu (Z)-80g bevorzugt basenkatalysiert (ionisch) über einen Alkenmechanismus abläuft.

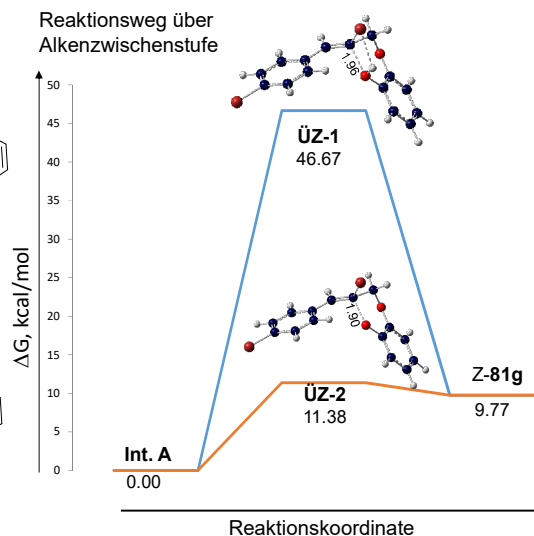
a) Reaktionsmechanismus über die Alkenzwischenstufe (neutral):



b) Basenkatalysierter (ionischer) Reaktionsmechanismus über die Alkenzwischenstufe:



(Deprotonierung gefolgt von einer Debromierung; katalysiert durch Cs_2CO_3)



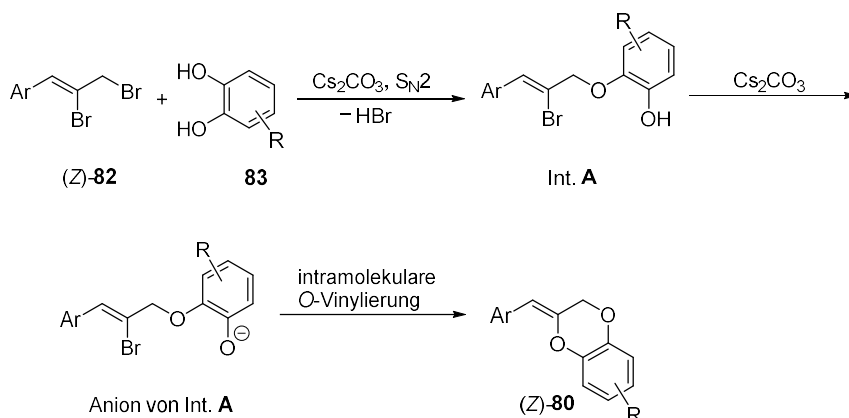
Energiediagramm der Produktbildung (Blau=neutral, orange-ionisch).
Energien sind in kcal/mol and Bindungslängen in Angstrom (Å) angegeben.

Schema 31: Mögliche Reaktionswege von Int. **A** über den Alkenmechanismus: a) neutral, b) ionisch für die Bildung von (**Z**)-**80g**. Die Energien sind in kcal/mol angegeben^[208].

Die DFT-Kalkulationen legen nahe, dass die übergangsmetallfreie Umsetzung zwischen (**Z**)-**83g** und **83a** zum Produkt (**Z**)-**80g** nach einem ionischen Reaktionsmechanismus über eine Alkenzwischenstufe verläuft. Die Gesamtreaktion hat stark endergonischen Charakter, weshalb hohe Reaktionstemperaturen benötigt werden.

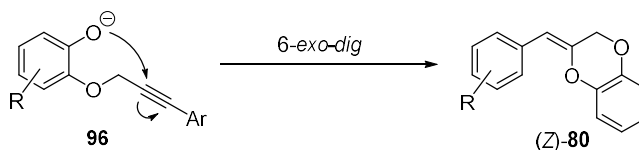
5.2.5 Reaktionsmechanismus der übergangsmetallfreien Synthese von (**Z**)-2-Aryliden-2,3-dihydrobenzodioxinen (**Z**)-**80**

Mithilfe von DFT-Kalkulationen konnte ein plausibler Reaktionsmechanismus aufgestellt werden, der in Schema 32 dargestellt ist. Im ersten Schritt wird ein acides Proton des Catechols **83** durch die Base deprotoniert. Das dadurch entstandene Nukleophil reagiert mit dem 1,2-Dibromarylpropen (**Z**)-**82** in einer $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion unter Bildung des Intermediats Int. **A**. Durch erneute Deprotonierung wird Int. **A** in das entsprechende Anion (Anion von Int. **A**) überführt, das dann in einer intramolekularen O-Vinylierung das Produkt (**Z**)-**80** ergibt. Im Falle eines Alkenmechanismus würde man eine Retention der Konfiguration der Doppelbindung erwarten (Schema 32). Im Fall eines 1,2-Dibromarylpropens **82** mit (**Z**)-konfigurierter Doppelbindung müsste demnach das Produkt **80** mit einer exocyclischen (**Z**)-Doppelbindung entstehen. Bei Verwendung eines 1,2-Dibromarylpropens **82** mit (**E**)-konfigurierter Doppelbindung als Substrat würde man ein **E**-konfiguriertes Produkt **80** erwarten.



Schema 32: Plausibler Reaktionsmechanismus für die übergangsmetallfreie Synthese von (Z)-80^[208].

Bei einem hypothetischen Alkinmechanismus (Schema 33) würde es im ersten Schritt zu einer Eliminierung von HBr aus (Z)-82 zu dem entsprechenden Propargylbromid kommen. Dieses würde dann durch Umsetzung mit dem Anion des Catechols **83** im Sinne einer intermolekularen O-Propargylierung den Propargylether liefern. Nach anschließender Deprotonierung durch Cs₂CO₃ zu **96** würde eine 6-*exo-dig*-Cyclisierung erfolgen. Dabei würde man die Bildung des Produkts (Z)-80 mit Z-Konfiguration der exocyclischen Doppelbindung erwarten^[230].

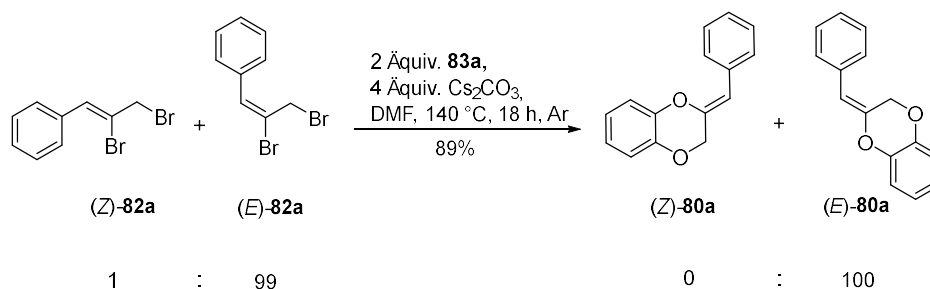


Schema 33: 6-*exo-dig*-Cyclisierung von **96** zum Aufbau von (Z)-80^[208].

Um herauszufinden, ob die Reaktion über einen Alken- oder einen Alkinmechanismus verläuft, wurden Kontrollexperimente durchgeführt. Dazu sollte zuerst (*E*)-82a dargestellt und als Substrat eingesetzt werden. Zu diesem Zweck wurde (Z)-82a einer Iod-katalysierten Doppelbindungs-isomerisierung^[231] unterworfen. Durch präparative Dünnschichtchromatographie erhielt man (*E*)-82a in nahezu diastereoisomerenreiner Form [(*E*)-82a : (Z)-82a = 99:1]. Anschließend wurde (*E*)-82a unter den Bedingungen der Modellreaktion umgesetzt (Schema 34), wobei (*E*)-2-Benzyliden-2,3-dihydrobenzodioxin [(*E*)-80a] als einziges Produkt erhalten wurde. In einem zweiten Experiment wurde ein 1:9-Gemisch der beiden Diastereomeren (*E*)-82a und (Z)-82a unter Standardbedingungen umgesetzt. Dabei isolierte man ein Gemisch aus (*E*)-80a und (Z)-80a im Verhältnis von 8:92. Um eine nachträgliche Isomerisierung der Produkte (Z)-80a bzw. (*E*)-80a auszuschließen, setzte man sowohl reines (Z)-80a als auch ein 92:8-Gemisch aus (Z)-80a und (*E*)-81a unter Standardbedingungen um. Bei diesen Experimenten wurde keine Veränderung der Diastereomerenzusammensetzung beobachtet.

Zusammenfassend wurde somit gezeigt, dass die übergangsmetallfreie Synthese von (Z)-2-Aryliden-2,3-dihydrobenzodioxinen (Z)-80 einem Alkenmechanismus folgt. Die Bildung der Produkte verläuft diastereospezifisch, wodurch 2-Aryliden-2,3-dihydrobenzodioxine **80** mit *E*- oder *Z*-konfigurierter exocyclischer Doppelbindung zugänglich werden. Im Gegensatz dazu erhalten Chowdhury et al., Ramanathan et al. und Li et al., die von Propargylethern **94** ausgehen,

ausschließlich 2-Aryliden-2,3-dihydrobenzodioxine **80** mit Z-konfigurierter exocyclischer Doppelbindung (siehe Kapitel 5.1). Diese Umsetzungen verlaufen vermutlich über einen 6-*exo-dig*-Mechanismus.

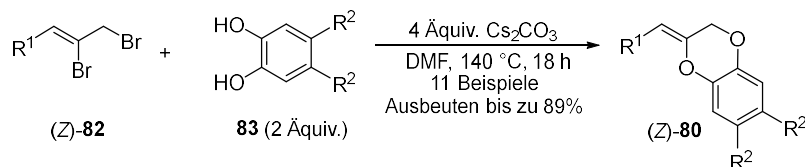


Schema 34: Kontrollexperiment zur diastereoselektiven Bildung von (*E*)-**80a** durch Umsetzung eines 1:99-Gemisches aus (*Z*)-**82a** und (*E*)-**82a**^[208].

5.2.6 Zusammenfassung des ersten Teils der Arbeit

Ziel dieses Teils der Arbeit war, eine neuartige Synthesemethode zum diastereoselektiven Aufbau von (*Z*)-2-Aryliden-2,3-dihydrobenzodioxinen zu entwickeln, da Benzodioxine und 2,3-Dihydrobenzodioxine viele interessante biologische Eigenschaften aufweisen und da es bislang nur wenige Darstellungsmöglichkeiten für diese Verbindungen gibt. Zunächst wurde gezeigt, dass sich die Modellverbindung (*Z*)-**82a** mit Catechol (**83a**) unter übergangsmetallfreien Bedingungen diastereospezifisch zu (*Z*)-**81** cyclisieren lässt. Dabei wurden 1 Äquivalent (*Z*)-**82a** und 2 Äquivalente Catechol (**83a**) mit 4 Äquivalenten Cs₂CO₃ bei 140 °C für 18 h in DMF umgesetzt. Dadurch erhielt man (*Z*)-2-Benzyliden-2,3-dihydrobenzodioxin [(*Z*)-**80a**] in einer sehr guten Ausbeute von 89%. Anschließend wurden die für die Herstellung weiterer Cyclisierungsprodukte (*Z*)-**80b–l** benötigten substituierten 1,2-Dibromphenylpropene (*Z*)-**82b–i** in drei Stufen ausgehend von kommerziell erhältlichen, substituierten Benzaldehyden dargestellt. Davon ausgehend wurden durch Reaktion mit Catecholen **83** anschließend zahlreiche substituierte (*Z*)-2-Aryliden-2,3-dihydrobenzodioxine (*Z*)-**80b–l** in Ausbeuten von bis zu 88% synthetisiert (Schema 30). Bemerkenswert ist neben der ausgezeichneten Diastereoselektivität der Umsetzungen auch der Umstand, dass sie auch ohne einen Übergangsmetallkatalysator durchgeführt werden können. Mithilfe von NMR-Experimenten und Röntgenkristallstrukturanalyse wurde eine (*Z*)-Konfiguration für die exocyclische Doppelbindung des (*Z*)-2-Benzyliden-2,3-dihydrobenzodioxins [(*Z*)-**80a**] eindeutig nachgewiesen. DFT-Kalkulationen, die in Kooperation und unter Anleitung von Professor Bharatham durch A. Wani durchgeführt wurden, zeigten, dass die Reaktion wahrscheinlich über einen basenkatalysierten Alkenmechanismus verläuft (Schema 32). Dies konnte durch Kontrollexperimente, wie zum Beispiel die diastereospezifische Umwandlung von fast diastereomerenreinem (*E*)-1,2-Dibrom-3-phenyl-2-propen [(*E*)-**82a**] in das diastereomerenreine (*E*)-2-Benzyliden-2,3-dihydrobenzodioxin [(*E*)-**80a**] verifiziert werden (Schema 34). Es ist anzunehmen, dass die Reaktion mit einer *O*-Allylierung beginnt, an die sich eine intramolekulare *O*-Vinylisierung zum entsprechenden Produkt (*Z*)-**80** anschließt. Damit steht eine neuartige und leistungsfähige Methode ausgehend von 1,2-Dibromarylpropenen (*Z*)-**82** zum

diastereoselektiven Aufbau von 2-Aryliden-2,3-dihydrobenzodioxinen (**Z**)-**80** zur Verfügung (Schema 35). In weiteren Untersuchungen könnte man nun die Catechole durch andere 1,2-Bisnukleophile ersetzen.



Schema 35: Diastereoselektive Synthese von (**Z**)-2-Aryliden-2,3-dihydrobenzodioxinen (**Z**)-**80** durch Umsetzung der Substrate (**Z**)-**82** und **83** unter übergangsmetallfreien Bedingungen^[208].

5.3 Synthesemethoden zum Aufbau von *N*-1 unsubstituierten 1*H*-Indazolen **84**

1*H*-Indazole **84** ohne zusätzlichen Substituenten an *N*-1 sind *N*-Heterocyclen mit interessanten biologischen Aktivitäten^[232–235]. Sie bilden das Grundgerüst einiger Verbindungen mit krebshemmender Wirkung, weshalb sie in der Medizinischen Chemie von besonderem Interesse sind^[236,237]. Ein Beispiel ist Axitinib (Abb. 11), das als Medikament zur Behandlung von Nierenzellkarzinomen, Schilddrüsenkrebs und Melanomen eingesetzt wird^[237].

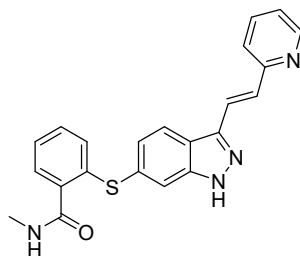
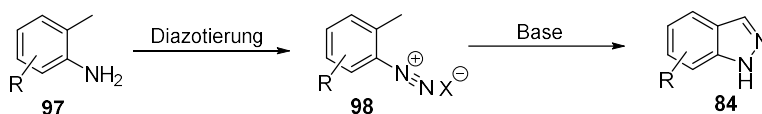


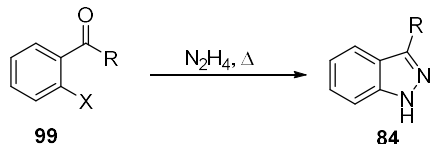
Abb. 11: Struktur von Axitinib^[209]

N-1 unsubstituierte 1*H*-Indazole **84** lassen sich sowohl übergangsmetallkatalysiert als auch übergangsmetallfrei synthetisieren. Zu den wichtigsten übergangsmetallfreien Darstellungsmethoden zählen die baseninduzierte intramolekulare Cyclisierung von *o*-Methyl-aryldiazonium-Salzen **98**, die aus *o*-Methylanilinen **97** durch Diazotierung hergestellt werden (Schema 36a), und die Kondensation von *o*-substituierten Arylcarbonylen **99** mit Hydrazin (Schema 36b)^[238]. Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von Indazolen **84** ist die Modifikation der Jacobsen-Indazol-Synthese (Schema 36c), die auf der Nitrierung eines *N*-Acetyl-2-methylanilin-Derivats **100** basiert^[239,240]. Das zunächst gebildete 1-Acetyl-indazol **101** muss in einen weiteren Schritt zum *N*-1 unsubstituierten 1*H*-Indazol (**84**) hydrolysiert werden.

a) Darstellung und intramolekulare Cyclisierung von *o*-Methyl-aryldiazonium-Salzen



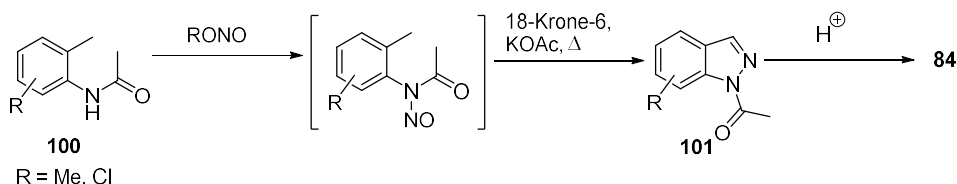
b) Kondensation von *o*-substituierten Arylcarbonylen



X = F, Cl, OH, OMs

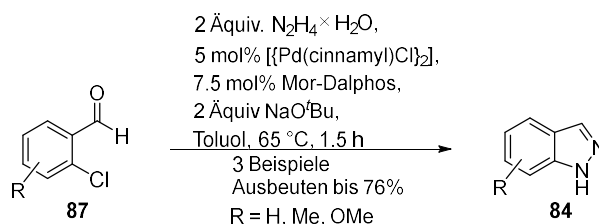
R = H, Me

c) Modifikation der Jacobsen-Indazol-Synthese



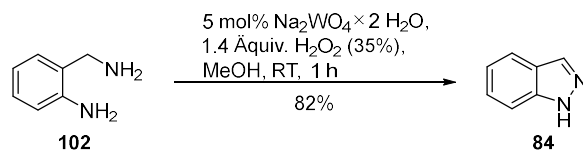
Schema 36: Wichtige Übergangsmetallfreie Synthesemethoden für *N*-1 unsubstituierte 1*H*-Indazole **84**.

Die Anzahl der Übergangsmetallkatalysierten Methoden ist überschaubar. Man kann sie in ein- und mehrstufige Ansätze unterteilen. Bei den einstufigen Verfahren werden meist teure Übergangsmetalle benutzt. Stradiotto et al. setzten ein Äquivalent *o*-Chlorbenzaldehyd **87** mit zwei Äquivalenten Hydrazinhydrat in Gegenwart von zwei Äquivalenten Base und eines Pd-Komplexes als Katalysator sowie von Mor-Dalphos als Ligand um. Dadurch konnten einige wenige Indazole **84** unter relativ milden Reaktionsbedingungen in Ausbeuten von bis zu 76% isoliert werden (Schema 37)^[241].



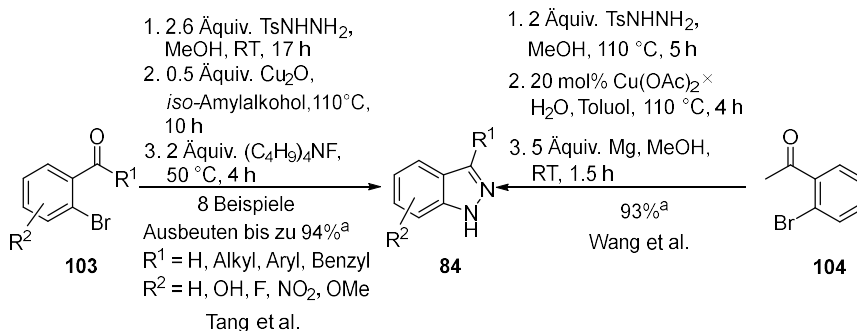
Schema 37: Pd-katalysierte Darstellung von *N*-1 unsubstituierten 1*H*-Indazolen **84** nach Stradiotto et al.^[241].

Eine weitere Möglichkeit, *N*-1 unsubstituierte 1*H*-Indazole zu erhalten, besteht darin Natriumwolframat als Katalysator zu verwenden (Schema 38). Dabei wird 2-Aminobenzylamin (**102**) mit Wasserstoffperoxid und 5 mol% $\text{Na}_2\text{WO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ bei Raumtemp. umgesetzt. Das *N*-1 unsubstituierte 1*H*-Indazol **84** erhält man in einer Ausbeute von 82%^[242].



Schema 38: Wolfram-katalysierte Darstellung des *N*-1 unsubstituierten 1*H*-Indazols (**84**) nach Coskun et al.^[242].

Bei den mehrstufigen Synthesen werden Cu-Verbindungen als Katalysatoren für die entscheidende Cyclisierung eingesetzt (Schema 39). Im ersten Schritt werden *o*-Haloarylcarbonyle **103** mit Tosylhydrazid zu den entsprechenden *N*-Tosylhydrazonen umgesetzt. Tang et al. erhalten ausschließlich *E*-konfigurierte *N*-Tosylhydrazone, die dann mit 0.5 Äquivalenten Cu(I)-oxid cyclisiert und mittels TBAF entschützt werden^[141]. Die Gruppe von Wang et al. hingegen erhält ausgehend von 2-Bromoacetophenon (**104**) die *N*-Tosylhydrazone als *E/Z*-Gemische. Diese werden anschließend mit 20 mol% Cu(OAc)₂-Hydrat cyclisiert und mit 5 Äquivalenten Magnesium detosyliert^[140].



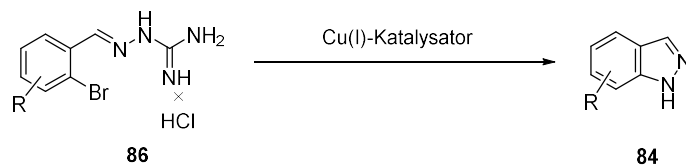
Schema 39: Cu-katalysierte Methoden zur Darstellung von *N*-1 unsubstituierten 1*H*-Indazolen **84** nach Tang et al.^[141] und Wang et al.^[140]. ^a Ausbeuten beziehen sich auf die letzten beiden Schritte.

Vielen Methoden zur Herstellung von *N*-1 unsubstituierten Indazolen **84** ist gemeinsam, dass sie toxische Verbindungen wie Hydrazinhydrat oder Tosylhydrazid als Stickstoff-Quelle nutzen^[243,244]. Beim Einsatz von Tosylhydrazid ist zudem eine Entschützung erforderlich. Die hieraus dargestellten 1*H*-Indazole **84** werden in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten. Eine neue übergangsmetallkatalysierte Synthese zum direkten Aufbau *N*-1 unsubstituierter 1*H*-Indazole **84** über Guanylhydrazon-Salze **86** wird im Folgenden diskutiert.

5.4 Neuartige hydrazinfreie und Cu(I)-katalysierte Cyclisierung zum Aufbau von *N*-1 unsubstituierten 1*H*-Indazolen **84** über Guanylhydrazon-Salze **86**

Die Zielsetzung dieses Teiles der Arbeit bestand darin, ausgehend von Guanylhydrazon-Salzen **86** mittels Cu(I)-Katalyse die *N*-1 unsubstituierten 1*H*-Indazole **84** zugänglich zu machen (Schema 40). Bislang sind keine Cu-katalysierten Umsetzungen von Guanylhydrazon-Salzen zum Aufbau von 1*H*-Indazolen **84** bekannt. Die Strukturen der so synthetisierten Verbindungen sollten unter anderem durch NMR-Spektroskopie charakterisiert werden. Ein weiteres Ziel war die Bestimmung der Konfiguration der C,N-Doppelbindung der Guanylhydrazon-Salze mittels NMR-Experimenten und DFT-Kalkulationen. Diese wurden von J. Conrad durchgeführt. Außerdem sollte ein möglicher

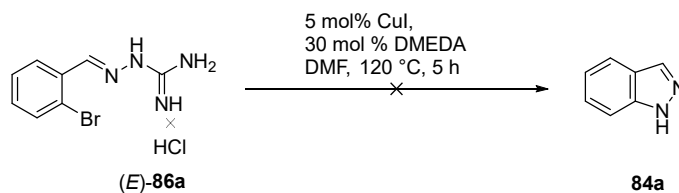
Reaktionsmechanismus formuliert und durch DFT-Kalkulationen unterstützt werden. Die Kalkulationen wurden in Kooperation mit Prof. Bharathams Gruppe, insbesondere durch A. Wani, durchgeführt.



Schema 40: Synthese von 1*H*-Indazolen **84** aus Guanyldiazid-Salzen **86**.

5.4.1 Ausarbeitung der Synthese von 1*H*-Indazol (**84a**)

Als Modellreaktion wurde die Cyclisierung von (*E*)-2-(2-Brombenzylidene)hydrazin-1-carboximidamid Hydrochlorid [(*E*)-**(86a)**] zum 1*H*-Indazol (**84a**) ausgewählt. Die Modellverbindung (*E*)-**84a** konnte durch Kondensation zwischen Benzaldehyd und Aminoguanidin-Hydrochlorid (**88**) dargestellt werden^[245]. In einem ersten Experiment wurde das Guanyldiazid-Salz (*E*)-**86a** mit 5 mol% Cu(I)-iodid als Katalysator und 30 mol% DMEDA als Ligand in DMF 5 h bei 120 °C umgesetzt. Unter diesen Bedingungen konnte keine Umsetzung beobachtet werden (Schema 41). Weitere Reaktionen mit Phenanthrolin als Ligand sowie einem hohen Überschuss an Kaliumcarbonat als Base waren ebenso erfolglos.



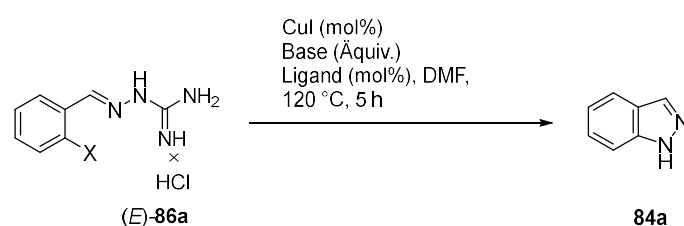
Schema 41: Erstes Experiment zur Cu-katalysierten Cyclisierung von Guanyldiazid-Salz (*E*)-**86a** zu 1*H*-Indazol (**84a**)^[209].

Erst als (*E*)-**86a** mit einem Äquivalent K_2CO_3 , 5 mol% CuI und 30 mol% DMEDA umgesetzt wurde, konnte das Indazol **84a** in 50% Ausbeute isoliert werden (Tabelle 4, Nr. 1). Als Nächstes wurde die Menge des Katalysators CuI von 5 mol% auf 10 mol% bzw. auf 15 mol% erhöht. Dies führte zu einem Anstieg der Ausbeute um 9% bzw. 11% (Tabelle 4, Nr. 2 und 3). Ein Kontrollexperiment ohne CuI belegte die Notwendigkeit eines Katalysators, da hier keine Umsetzung zu **84a** beobachtet wurde (Tabelle 4, Nr. 4). Eine Verringerung der Menge an Base auf ein halbes Äquivalent führte zur geringen Ausbeuteverbesserung auf 63% (Tabelle 4, Nr. 2 und 5). Dies zeigt, dass die Base nur zur Neutralisierung des Guanyldiazid-Salzes dient. Eine Verringerung des Stoffmengenanteils des Liganden DMEDA von 30 mol% auf 10 mol% bewirkte eine Abnahme der Ausbeute auf 42% (Tabelle 4, Nr. 6). Der Austausch von DMEDA gegen andere Liganden wie TMEDA, (*S*)-Prolin, 2,2'-Bipyridin und Picolinsäure wirkte sich ungünstig aus, da die Ausbeuten nur 30%, 26% bzw. 14% betragen (Tabelle 4, Nr. 7–10). Da die Verringerung des Stoffmengenanteils des Liganden nicht zielführend war, führte man alle weiteren Reaktionen mit 30 mol% Ligand durch. Der Ersatz von DMEDA durch TMEDA resultierte in einer um 12% niedrigeren Ausbeute (Tabelle 4, Nr. 5 und 11). Der Wechsel von K_2CO_3 zu Cs_2CO_3 wirkte sich positiv aus, da 1*H*-Indazol (**84a**) in 75% Ausbeute isoliert werden konnte (Tabelle 4, Nr. 5 und 12). Zum

Schluss wurde der Einfluss der *o*-Halogenatome (Iod, Chlor) des Guanylhydrazon-Salzes auf die Ausbeute des Indazols **84a** untersucht. Mit Iod als Abgangsgruppe konnte die Ausbeute lediglich um 3% gesteigert werden, während mit Chlor als Abgangsgruppe überhaupt keine Umsetzung stattfand (Tabelle 4, Nr. 13 und 14). Da mehrfach substituierte *o*-Iod-Benzaldehyde zudem auch schwer zugänglich sind, fiel die Wahl auf *o*-Brom-substituierte Benzaldehyde als Substrate.

Die Optimierung der Modellreaktion zeigte, dass man 1*H*-Indazol (**84a**) mit guten 75% Ausbeute isolieren kann, wenn man 1 mmol (*E*)-2-(2-Brombenzyliden)hydrazin-1-carboximidamid Hydrochlorid [(*E*)-**86a**] in Gegenwart von 10 mol% CuI, 30 mol% DMEDA und 0.5 Äquivalenten Cs₂CO₃ in DMF 5 h bei 120 °C umsetzt. Unter diesen Reaktionsbedingungen wurde im Folgenden eine Reihe von Guanylhydrazon-Salzen zu den entsprechenden Indazolen umgesetzt.

Tabelle 4: Optimierung der Modellreaktion^{[209], a}

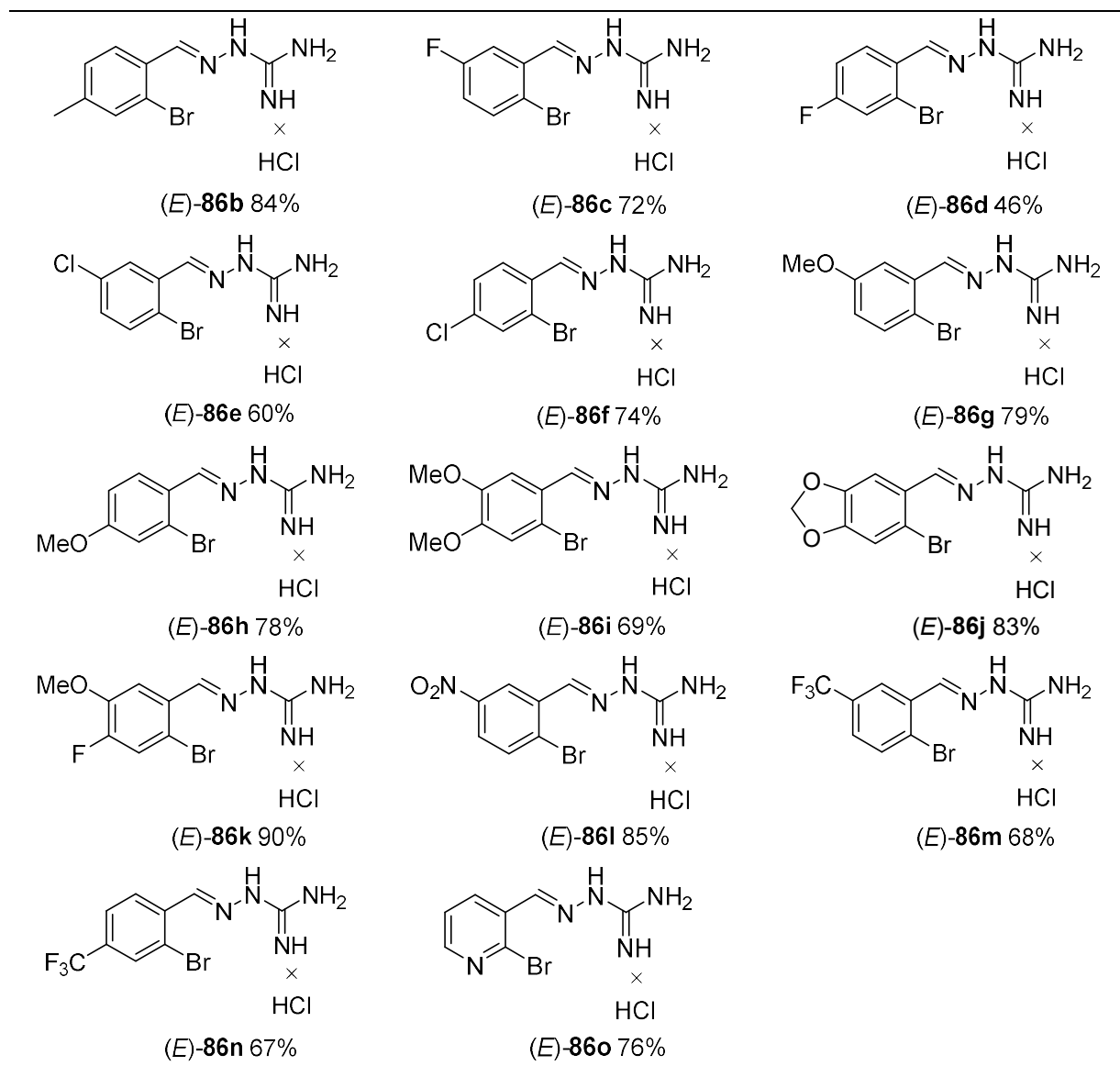


Nr.	X	CuI (mol%)	Base (Äquiv.)	Ligand (mol%)	Ausbeute 84a (%)
1	Br	5	K ₂ CO ₃ (1)	DMEDA (30)	50
2	Br	10	K ₂ CO ₃ (1)	DMEDA (30)	59
3	Br	15	K ₂ CO ₃ (1)	DMEDA (30)	61
4	Br	—	K ₂ CO ₃ (1)	DMEDA (30)	—
5	Br	10	K ₂ CO ₃ (0.5)	DMEDA (30)	63
6	Br	10	K ₂ CO ₃ (0.5)	DMEDA (10)	42
7	Br	10	K ₂ CO ₃ (0.5)	TMEDA (10)	35
8	Br	10	K ₂ CO ₃ (0.5)	(<i>S</i>)-Prolin	30
9	Br	10	K ₂ CO ₃ (0.5)	2,2'-Bipyridin (10)	26
10	Br	10	K ₂ CO ₃ (0.5)	Picolinsäure (10)	14
11	Br	10	K ₂ CO ₃ (0.5)	TMEDA (30)	51
12	Br	10	Cs ₂ CO ₃ (0.5)	DMEDA (30)	75
13	I	10	Cs ₂ CO ₃ (0.5)	DMEDA (30)	78
14	Cl	10	Cs ₂ CO ₃ (0.5)	DMEDA (30)	—

^a Die Reaktionen wurden im geschlossenen Glasröhrchen mit 0.36 mmol (*E*)-**86a** in 1.5 mL DMF durchgeführt.

5.4.2 Substratsynthese und Anwendungsbreite der Cu(I)-katalysierten Cyclisierung von Guanylhydrazon-Salzen (*E*-86b–o zu 1*H*-Indazolen 84b–o

Nach Abschluss der Optimierung folgte die Untersuchung der Anwendungsbreite der neuen Reaktion. Dazu wurden verschiedene Guanylhydrazon-Salze **86** als Substrate hergestellt. Dies gelang durch 3-stdg. Umsetzung eines Äquivalents entsprechend substituierter Benzaldehyde **87b–o** mit äquimolaren Mengen Aminoguanidin-Hydrochlorid (**88**) in Ethanol unter Rückfluss. So wurden die Guanylhydrazon-Salze (*E*-**86b–o**) in Ausbeuten von 46 bis 90% erhalten (Schema 42).



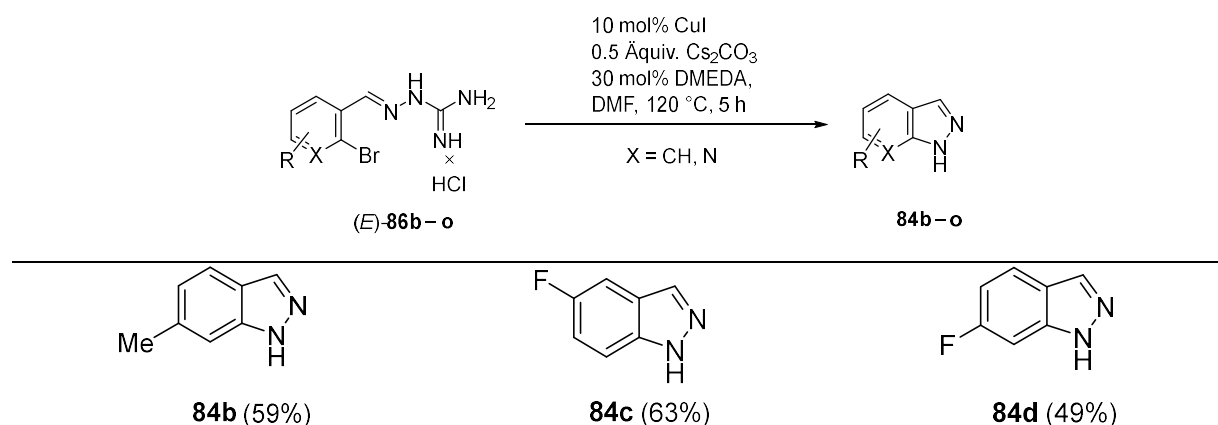
Schema 42: Übersicht über die synthetisierten Substratmoleküle (*E*-**86b–o**)^[209].

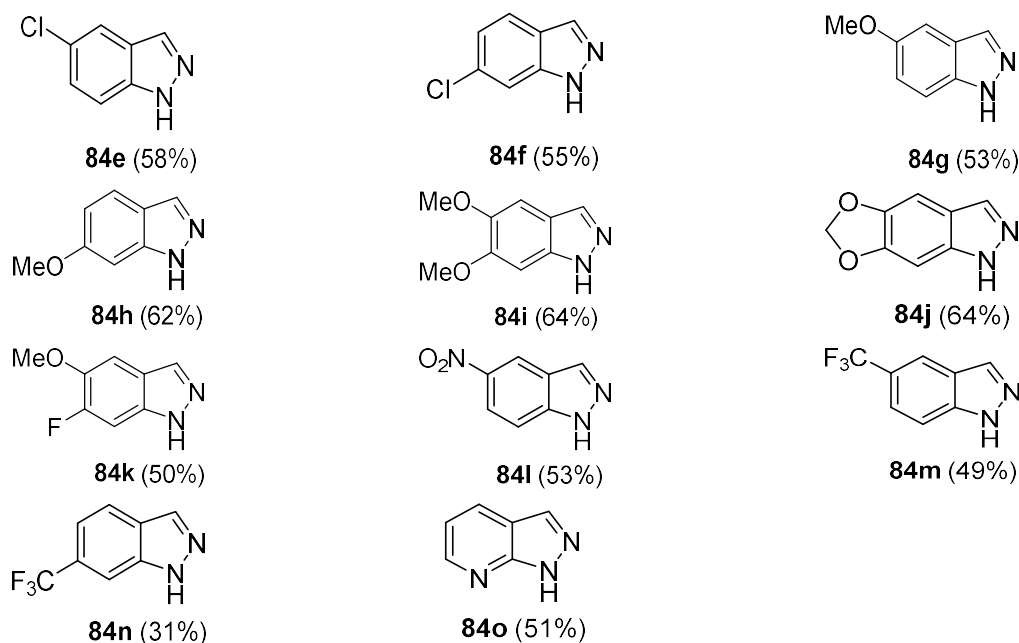
Als Nächstes wurden die Guanylhydrazon-Salze (*E*-**86b–o**) unter den Bedingungen des optimierten Protokolls (s. Tabelle 4, Nr. 12) umgesetzt (Tabelle 5). In einem ersten Experiment

wurde (*E*)-2-(2-Brom-4-methylbenzyliden)hydrazin-1-carboximidamid Hydrochlorid [(*E*)-**(86b)**] zur Reaktion gebracht, wobei 6-Methyl-1*H*-indazol (**84b**) mit 59% Ausbeute isoliert werden konnte. Anschließend wurden 4- bzw. 5-Halogen-substituierte Guanylhydrazon-Salze (*E*)-**86c–f** umgesetzt. Das 5-Fluor-indazol **84c** und das 6-Fluor-indazol **84d** wurden ausgehend von den entsprechenden Guanylhydrazon-Salzen (*E*)-**86c** und (*E*)-**86d** in Ausbeuten von 63% bzw. 49% dargestellt. Auch (*E*)-2-(2-Brom-4-chlorobenzyliden)hydrazin-1-carboximidamid Hydrochlorid [(*E*)-**(86e)**] und (*E*)-2-(2-Brom-5-chlorobenzyliden)hydrazin-1-carboximidamid Hydrochlorid [(*E*)-**(86f)**] konnten in Ausbeuten von 58% bzw. 55% erfolgreich in die Produkte **84e** bzw. **84f** umgewandelt werden. Die entsprechenden Methoxyindazole **84g** und **84h** konnten in Ausbeuten von 53% bzw. 62% hergestellt werden. Auch Guanylhydrazon-Salze mit Disubstitution an den Positionen 4 und 5 ließen sich erfolgreich umsetzen. So konnten 5,6-Dimethoxy-1*H*-indazol (**84i**) und 1*H*-[1,3]Dioxolo[4,5-*f*]-indazol (**84j**) in jeweils 64% Ausbeute isoliert werden. In etwas geringerer Ausbeute (50%) entstand das 6-Fluor-5-methoxy-1*H*-indazol (**84k**). Selbst Substrate mit besonders stark elektronenziehenden Substituenten wie einer Nitro-Gruppe oder einer Trifluormethyl-Gruppe konnten zur Reaktion gebracht werden. So erhielt man 5-Nitro-1*H*-indazol (**84l**) in einer Ausbeute von 53%. Die beiden Trifluormethyl-substituierten Guanylhydrazon-Salze (*E*)-**86m** und (*E*)-**86n** wurden in Ausbeuten von 49% bzw. 31% zu **84m** und **84n** umgesetzt. Schließlich konnte gezeigt werden, dass auch das heteroaromatische Guanylhydrazon-Salz (*E*)-**86o** reagiert und das entsprechende Pyrazolopyridin **84o** in 51% Ausbeute ergibt.

Es lässt sich zusammenfassend sagen, dass sich die benötigten Guanylhydrazon-Substrate (*E*)-**86b–o** durch Kondensation von substituierten Benzaldehyden bzw. Pyridin-3-carbaldehyd mit Aminoguanidin-Hydrochlorid mit Ausbeuten zwischen 46% bis 90% erhalten ließen. Umsetzung dieser Substrate lieferte die *N*-1 unsubstituierten Indazole **84b–o** in Ausbeuten von 31% bis 64%. Das ausgearbeitete Reaktionsprotokoll toleriert eine Reihe von Substituenten an C-4' und C-5' des Guanylhydrazons. Des Weiteren ließen sich auch disubstituierte und heteroaromatische Guanylhydrazon-Salze mühelos umsetzen.

Tabelle 5: Anwendungsbreite der hydrazinfreien, Cu-katalysierten Umsetzung von Guanylhydrazon-Salzen (*E*)-**86b–o** zum Aufbau der 1*H*-Indazole **84b–o**^{[209].a}





^aDie Reaktionen wurden im geschlossenen Glasröhrchen mit 0.36 mmol (*E*)-**86b-o** in 1.5 mL DMF durchgeführt.

5.4.3 Strukturaufklärung

Alle Guanylhydrazon-Salze (*E*)-**86a-o** und 1*H*-Indazole **84a-o** wurden sowohl NMR-spektroskopisch als auch mittels Massenspektrometrie und IR-Spektroskopie charakterisiert. Neben den klassischen ¹H- und ¹³C NMR-Experimenten wurden auch COSY-, HSQC-, HMBC-, HSQMBC-, ¹H-¹⁵N PIP-HSQMBC- und ¹H-¹⁵N super long-range HMBC-Experimente eingesetzt.

5.4.3.1 Aufklärung der Struktur von Guanylhydrazon-Salzen (*E*)-**86a-o**

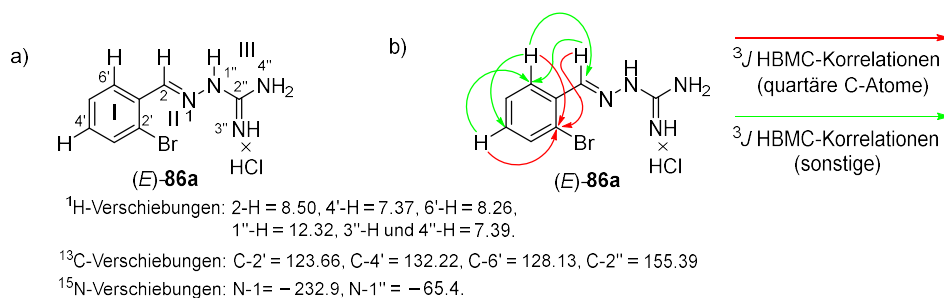


Abb. 12: (a) ¹H-Spinsysteme mit wichtigen ¹H-, ¹³C- und ¹⁵N-Verschiebungen in [ppm]. ¹⁵N-Verschiebungen sind auf Nitromethan als externen Standard referenziert. (b) Wichtige ³J HMBC-Korrelationen von quartären C-Atomen (rot) und sonstige ³J HMBC-Korrelationen (grün) von (*E*)-**86a**^[209].

Im Folgenden werden die NMR-Spektren der Guanylhydrazon-Salze beispielhaft an der Modellverbindung (*E*)-**86a** vorgestellt (Abb. 12). Das Guanylhydrazon-Salz (*E*)-**86a** besitzt insgesamt drei Spinsysteme, welche aus dem aromatischen Ring I, der Hydrazon-Einheit II (C-2, N-1 und N-1'') und der Carboximidamid-Funktion III (C-2'', N-3'' und N-4'') bestehen. Durch

entsprechende 3J HMBC-Korrelationen von 4'-H bzw. 6'-H des Aromaten **I** sowie 2-H der Hydrazon-Einheit **II** auf C-2' kann nicht nur das Brom-substituierte quartäre C-Atom C-2' identifiziert, sondern auch eine Verknüpfung zwischen den Spinsystemen **I** und **II** etabliert werden. Für die Hydrazon-Einheit **II** sind zwei $^1\text{H-NMR}$ -Signale charakteristisch: Während ein scharfes, intensives Singulett bei $\delta = 8.50$ ppm für das imidische Proton 2-H steht, ist das breite Singulett bei $\delta = 12.32$ ppm auf das Proton 1"-H am Stickstoff zurückzuführen. Die Protonen an N-3" und N-4" des Carboximidamid-Systems **III** erscheinen als breites Singulett bei $\delta = 7.90$ ppm. Dieses ist u.a. auf einen Protonenaustausch zwischen den Stickstoffatomen zurückzuführen. Aufgrund der schlechten Löslichkeit von (*E*)-**86a** in anderen Lösungsmitteln konnten die NMR-Messungen nur in DMSO- d_6 durchgeführt werden. Dadurch konnten weder die Stickstoffe N-3" und N-4" noch die dazugehörigen Protonen eindeutig zugeordnet werden. Jedoch ist das Signal $\delta = 155.39$ ppm ein guter Hinweis auf den Kohlenstoff C-2" der Carboximidamid Funktion. Als nächstes wurde die Konfiguration der C,N-Doppelbindung (C-2, N-1) mittels NMR-Spektroskopie und DFT-Kalkulationen ermittelt. Die Kalkulationen wurden von J. Conrad durchgeführt. Dabei ging man so vor, dass man die mittels $^1\text{H-}^{15}\text{N}$ super long-range HMBC Experimenten bestimmten Kopplungskonstanten $^3J_{(2\text{-H, N-1})}$ und $^2J_{(2\text{-H, N-1})}$ mit den kalkulierten $^3J_{(2\text{-H, N-1})}$ und $^2J_{(2\text{-H, N-1})}$ -Kopplungskonstanten verglich (Abb. 13). Als erstes wurden die $^3J_{(2\text{-H, N-1})}$ -Kopplungskonstanten sowohl für das (*E*)- als auch das (*Z*)-Isomer des Guanylhydrazon-Salzes **86a** in DMSO berechnet. Für das (*E*)-Isomer wurde eine $^3J_{(2\text{-H, N-1})}$ -Kopplungskonstante von 5.9 Hz, für das (*Z*)-Isomer eine $^3J_{(2\text{-H, N-1})}$ -Kopplungskonstante von 6.9 Hz berechnet. Ein Vergleich dieser Werte mit der experimentell bestimmten $^3J_{(2\text{-H, N-1})}$ -Kopplungskonstanten von 7.0 Hz zeigt, dass sich auf diesem Weg keine eindeutige Aussage zur Konfiguration der Doppelbindung machen lässt. Vergleicht man hingegen die entsprechenden $^2J_{(2\text{-H, N-1})}$ -Kopplungskonstanten miteinander, erkennt man einen signifikanten Unterschied. Die berechnete $^2J_{(2\text{-H, N-1})}$ -Kopplungskonstante für das (*E*)-Isomer von **86a** beträgt $|-1.9|$ Hz, für das (*Z*)-Isomer von **86a** beträgt sie 10.5 Hz. Vergleicht man diese Werte mit dem experimentell ermittelten Wert von 3.0 Hz für die $^2J_{(2\text{-H, N-1})}$ -Kopplungskonstante, dann lässt sich daraus die (*E*)-Konfiguration für die C,N-Doppelbindung (C-2, N-1) des Substrats ableiten. Dieses Ergebnis ist in guter Übereinstimmung mit der Arbeit von Györgydeak et al.^[246]

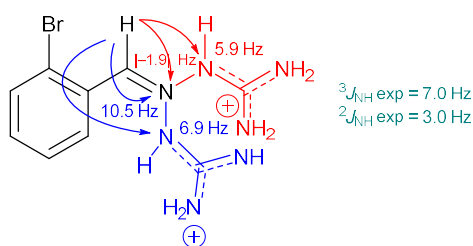


Abb. 13: Experimentell bestimmte (grün) und berechnete $^3J_{\text{NH}}$ - und $^2J_{\text{NH}}$ -Kopplungskonstanten des (*E*)-Isomers (rot) bzw. des (*Z*)-Isomers (blau) von **86a** in DMSO- d_6 ^[209].

Da alle Guanylhydrazon-Salze als Feststoffe vorlagen, wurden Kristallisationsversuche unternommen. Die Abbildung 14 zeigt das Ergebnis der Röntgenkristallstrukturanalyse von (*E*)-**86a**. Die Titelverbindung (*E*)-**86a** kristallisiert in zwei voneinander unabhängigen Molekülen in der asymmetrischen Einheit der zentrosymmetrischen Raumgruppe $I4_1/a$ an. Alle Wasserstoff-Atome in der Elektronendichtekarte zeigen eindeutig eine (*E*)-Konfiguration der C,N-Doppelbindung entlang der Achse C2-N1-N2 an.

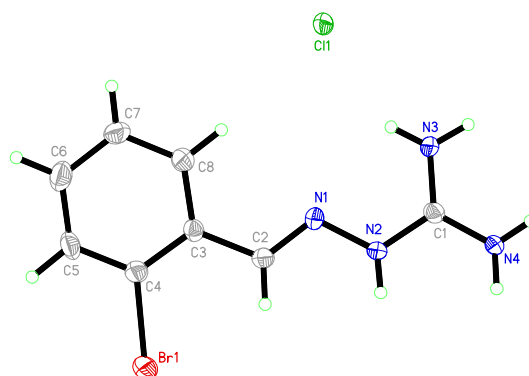


Abb. 14: Ergebnis der Röntgenkristallstrukturanalyse des Guanylylhydrazone-Salzes (*E*)-**86a**^[209].

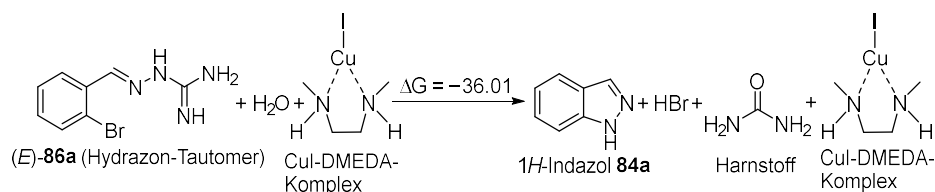
Es konnte also gezeigt werden, dass sich die Struktur der Guanylylhydrazone (*E*)-**86a-o** und die Konfiguration ihrer C,N-Doppelbindung (C-2, N-1) zweifelsfrei mithilfe von NMR-Experimenten, DFT-Kalkulationen sowie durch Röntgenkristallstrukturanalyse aufklären lässt.

5.4.3.2 Aufklärung der Struktur der 1*H*-Indazole **84a-o**

Alle erstmals synthetisierten *N*-1 unsubstituierten 1*H*-Indazole **84** wurden mittels NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und IR-Spektroskopie vollständig charakterisiert. Die Strukturen bekannter 1*H*-Indazole **84** wurden zusätzlich durch Literaturvergleich abgesichert. Die Strukturaufklärung der Syntheseprodukte durch NMR-Spektroskopie soll anhand von 1*H*-[1,3]Dioxolo[4,5-*f*]-indazol (**84j**) demonstriert werden. Die chemischen Verschiebungen für das C-H Proton der C,N-Doppelbindung sowie für das entsprechende C-Atom werden bei $\delta = 7.81$ ppm sowie $\delta = 133.12$ ppm gefunden. Das Signal für das N-H-Proton resoniert nicht unerwartet bei $\delta = 12.78$ ppm. Die ¹³C NMR-Signale der quartären Brückenkopfatome C-3a und C-7a erscheinen bei $\delta = 117.15$ ppm und $\delta = 136.41$ ppm. Die beiden Protonen der CH₂-Gruppe des Dioxolo-Ringes werden anhand ihres scharfen Singulets bei $\delta = 6.02$ ppm identifiziert. Die Signale für die quartären C-Atome der Dioxolo-Einheit treten bei $\delta = 143.58$ ppm bzw. $\delta = 148.11$ ppm auf.

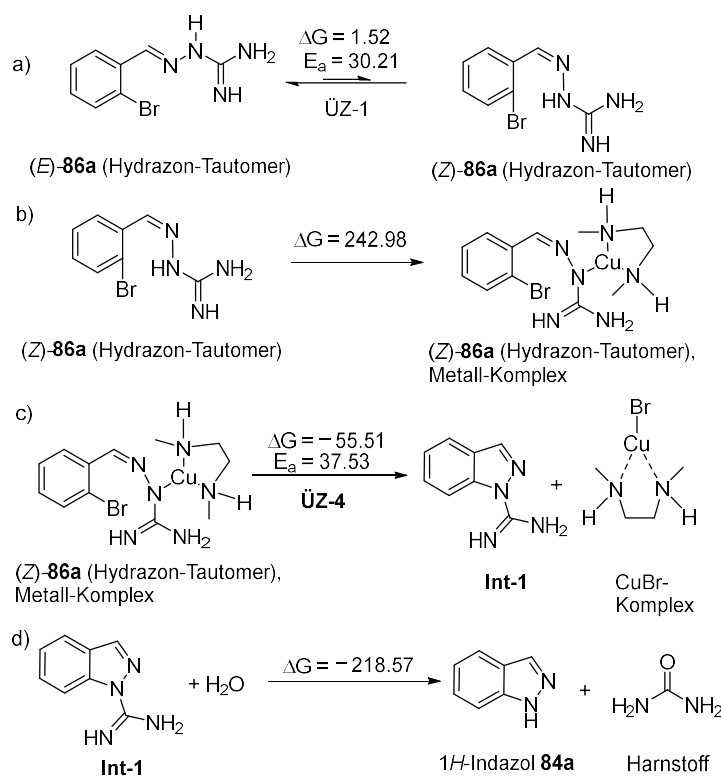
5.4.4 DFT-Kalkulationen zum Reaktionsmechanismus der Cu(I)-katalysierten Cyclisierung von Guanylylhydrazone-Salzen (*E*)-**86** zu 1*H*-Indazolen **84**

Die DFT-Kalkulationen wurden mit Gaussian 6 unter Verwendung der B3LYP-Methode durchgeführt^[229]. Die Basissätze 6-31+G(d) bzw. LANL2DZ wurden für C, H, N, O bzw. CuI angewendet. Die Kalkulationen liefern Hinweise zur Thermodynamik der Reaktion und zum Reaktionsmechanismus. Als Beispiel diente die Umsetzung von (*E*)-**86a** zu **84a**. Die DFT-Rechnungen wurden in Kooperation mit und unter Anleitung von Professor Bharatam insbesondere durch A. Wani durchgeführt.



Schema 43: Gesamtenergiebilanz der Cu(I)-katalysierten Cyclisierung von *(E)*-**86a** zu 1H-Indazolen **84a**. Energien sind in kcal/mol angegeben^[209].

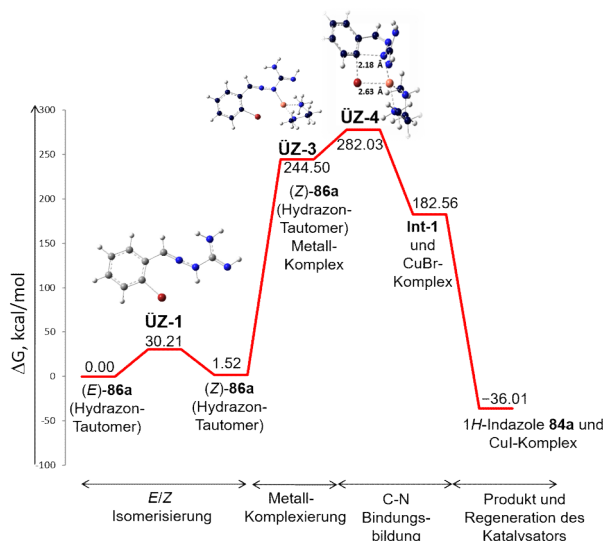
In Schema 43 ist die Gesamtenergiebilanz der Cu(I)-katalysierten intramolekularen Cyclisierung *(E)*-**86a** zu **84a** dargestellt. Sie beträgt -36.01 kcal/mol; d.h. die Umsetzung zum Indazol **84a** ist exergonisch. Bei den Rechnungen wurden die folgenden Schritte berücksichtigt: a) die *E/Z*-Isomerisierung von **86a**, b) die Bildung des Hydrazon-Metall-Komplexes, c) die Cyclisierung und d) die Hydrolyse (Schema 44). Zu Beginn der Reaktion findet eine Isomerisierung des Hydrazon-Tautomers von *(E)*-**86a** zu *(Z)*-**86a** statt. Sie verläuft über den Übergangszustand **ÜZ-1** (Schema 45). Die Aktivierungsenergie E_a beträgt 30.21 kcal/mol (Schema 44a). Im folgenden Schritt kommt es ausgehend von *(Z)*-**86a** (Hydrazon-Tautomer) zur Bildung des *(Z)*-**86a** (Hydrazon-Tautomer), Metall-Komplexes, wofür eine Gibbs-Energie von 242.98 kcal/mol benötigt wird (Schema 44b).



Schema 44: Reaktionsschritte der Cu(I)-katalysierten Cyclisierung von *(E)*-**86a** zu **84a**. Energien sind in kcal/mol angegeben^[209].

Die Rechnungen zeigen, dass die Cyclisierung von *(Z)*-**86a** (Hydrazon-Tautomer), Metall-Komplex über den Übergangszustand **ÜZ-4** verläuft und **Int-1** sowie den CuBr-Komplex bildet (Schema 44c). Im Übergangszustand **ÜZ-4** beträgt der C,N-Abstand 2.18 Å und der Cu,Br-Abstand

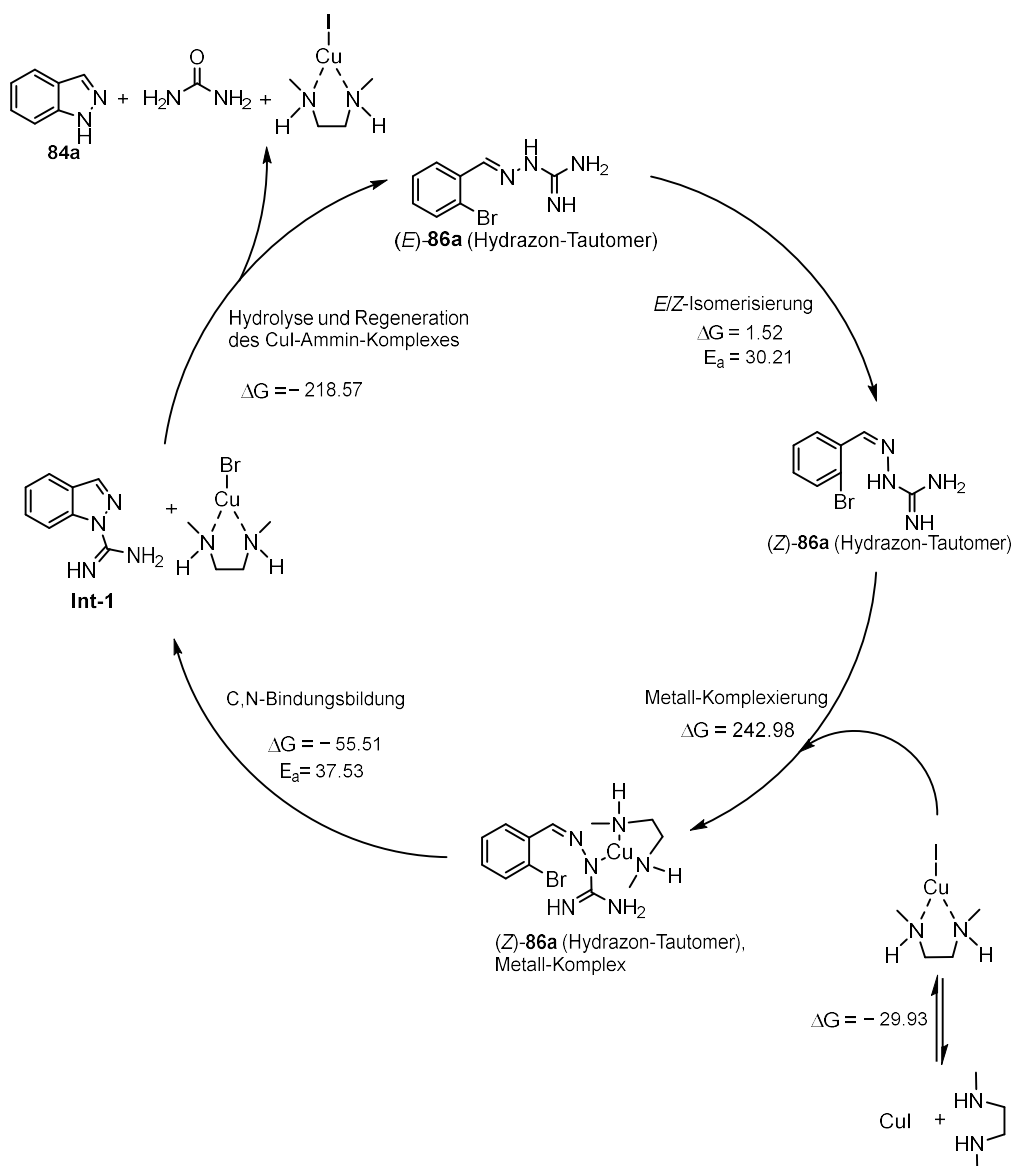
beläuft sich auf 2.63 Å (Schema 45). Die Cyclisierung ist mit -55.51 kcal/mol ein exergonischer Prozess. Die für die intramolekulare C,N-Bindungsbildung benötigte Aktivierungsenergie über **ÜZ-4** beträgt 37.53 kcal/mol. Die abschließende Hydrolyse ist mit -218.57 kcal/mol ebenfalls exergonisch (Schema 44d).



Schema 45: Energieverlauf der Cu(I)-katalysierten Cyclisierung von (*E*)-**86a** zum *N*-1 unsubstituierten 1*H*-Indazol (**84a**). Energien sind in kcal/mol, Bindungslängen in Angström Å angegeben^[209].

Mithilfe der DFT-Kalkulationen wurde folgender Reaktionsmechanismus postuliert (Schema 46). In einer vorgelagerten Umwandlung des Guanyldiazon-Hydrochlorids (*E*)-**86a** in die freie Base, die in der Form des Hydrazon-Tautomers (*E*)-**86a** vorliegt, findet zu Beginn des katalytischen Zyklus eine Isomerisierung zum entsprechenden (*Z*)-konfigurierten Hydrazon-Tautomer (*Z*)-**86a** statt. Zwischenzeitlich wird aus Cu(I)-iodid und Liganden DMEDA der aktive Cu-Diaminkomplex gebildet, der zusammen mit dem (*Z*)-**86a** (Hydrazon-Tautomer) den entsprechenden Metall-Komplex von (*Z*)-**86a** (Hydrazon-Tautomer) bildet. Es folgt die Cyclisierung mit C,N-Bindungsbildung zum Intermediat **Int-1** mit dem dazugehörigen CuBr-Diaminkomplex. Durch Hydrolyse werden das Produkt **84a** und der Harnstoff gebildet. Gleichzeitig kommt es zur Regeneration des Katalysators. Damit kann der katalytische Zyklus von neuem beginnen.

Die hier vorgestellten DFT-Kalkulationen liefern einen detaillierten Einblick in die Energetik der Cu(I)-katalysierten Cyclisierung von (*E*)-**86a** zu 1*H*-Indazol (**84a**) und zeigen deutlich, dass diese Reaktion exergonisch abläuft. Unter Zugrundelegung dieser DFT-Kalkulationen wurde ein plausibler Reaktionsmechanismus vorgeschlagen. Experimente zur Verifizierung dieses Mechanismus konnten aus Zeitmangel nicht mehr durchgeführt werden. Dies bleibt zukünftigen Arbeiten vorbehalten.

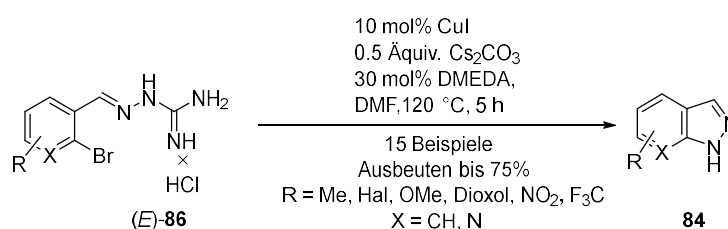


Schema 46: Plausibler Reaktionsmechanismus für die Cu-katalysierte Cyclisierung des Guanylhydrazon-Salzes (*E*)-86a zu 1*H*-Indazol (84a)^[209].

5.4.5 Zusammenfassung des zweiten Teils der Arbeit

Im zweiten Teil der Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich die Guanylhydrazon-Salze (*E*)-86 in einer intramolekularen C,N-Ullmann-Kupplung zu den Indazolen 84 cyclisieren lassen. Zunächst wurde die Modellreaktion von (*E*)-86a zum 1*H*-Indazol (84a) optimiert. Dabei konnte man zeigen, dass das 1*H*-Indazol (84a) in einer Ausbeute von 75% isoliert werden konnte, wenn man 1 Äquiv. (*E*)-86a in Gegenwart von 10 mol% CuI, 30 mol% DMEDA und 0.5 Äquiv. Cs₂CO₃ bei 120 °C für 5 h in DMF umsetzte. Anschließend wurde die Anwendungsbreite dieser Cyclisierung untersucht. Dazu wurden die Guanylhydrazon-Salze (*E*)-86b–o durch Kondensation kommerziell erhältlicher substituierter Benzaldehyde mit Aminoguanidin-Hydrochlorid in Ausbeuten von 46% bis 90%

dargestellt. Anschließend wurden die so erhaltenen Substrate (*E*)-**86b–o** mit Ausbeuten von bis zu 64% zu den entsprechenden *N*-1 unsubstituierten Indazolen **84b–o** cyclisiert. Es ist hervorzuheben, dass das hier vorgestellte Verfahren zu den wenigen Methoden gehört, mit denen man *N*-1 unsubstituierte Indazole in einem einzigen Syntheseschritt darstellen kann. Ein weiterer Vorteil ist, dass die Methode ohne toxisches Hydrazin oder Tosylhydrazid als Stickstoffquelle auskommt. Durch NMR-Experimente, DFT-Kalkulationen sowie eine Röntgenkristallstrukturanalyse konnte die *E*-Konfiguration der C,N-Doppelbindung der Guanylhydrazon-Salze (*E*)-**87** eindeutig nachgewiesen werden. Auch die Strukturaufklärung der Indazole **84** gelang auf spektroskopischem Weg. Die DFT-Kalkulationen, die in Kooperation mit Professor Bharatham durchgeführt wurden, lieferten detaillierte Informationen zur Energetik der exergonisch verlaufenden Cu(I)-katalysierten Cyclisierung von (*E*)-**86a** zu 1*H*-Indazol (**84a**). Basierend auf diesen Kalkulationen wurde ein plausibler Reaktionsmechanismus entwickelt. Es wird angenommen, dass die durch Neutralisation generierte freie Base von (*E*)-**86a** in einer *E/Z*-Isomerisierung das entsprechende (*Z*)-Isomer des Hydrazontautomers **86a** ergibt. Daran schließt sich die Bildung des Metall-Komplexes von (*Z*)-**86a** (Hydrazon-Tautomer) an. In der anschließenden Cyclisierung, die über einen viergliedrigen Übergangszustand **ÜZ-4** verläuft, entsteht das Intermediat **Int-1**, das nach abschließender Hydrolyse das Indazol **84a** liefert.



Schema 47: Cu(I)-katalysierte Synthese von funktionalisierten *N*-1 unsubstituierten Indazolen **84** aus substituierten Guanylhydrazon-Salzen (*E*)-**86**^[209].

Mit der hier vorgestellten Cu(I)-katalysierten Cyclisierung von leicht zugänglichen Guanylhydrazon-Salzen (*E*)-**86** steht ein neues einstufiges Verfahren zur Verfügung, mit dem sich *N*-1 unsubstituierte 1*H*-Indazole **84** selektiv und effizient aufbauen lassen (Schema 47).

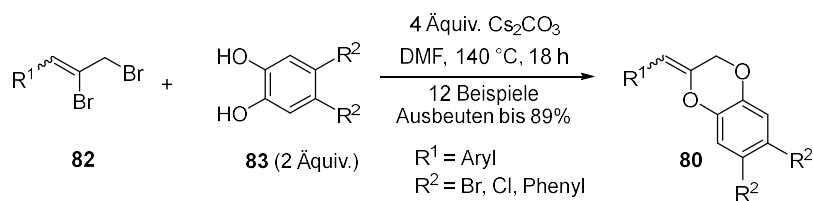
In der Zukunft sollen weitere Übergangsmetallkatalysierte Umsetzungen von funktionalisierten *o*-Halo(het)arylidenguanylhydrazon-Salzen untersucht werden. Unter anderem wäre es interessant herauszufinden, ob sich die bislang als Substrate verwendeten *o*-Brom(het)arylidenguanylhydrazon-Salze durch die entsprechenden Chlor(het)arylidenguanylhydrazon-Salze substituieren lassen.

6. Zusammenfassungen

6.1 Zusammenfassung

Heterocyclen sind Grundgerüste zahlreicher Arzneimittel und daher von hoher Bedeutung in der Medizinischen Chemie. Infolgedessen besteht naturgemäß eine hohe Nachfrage nach Methoden zum Aufbau von Heterocyclen. Die Anforderungen an neue Synthesemethoden für Heterocyclen sind mittlerweile sehr hoch, da sie nicht nur effizient und selektiv, sondern darüber hinaus auch nachhaltig sein müssen. Diese Anforderungen können sowohl durch übergangsmetallfreie als auch übergangsmetallkatalysierte Reaktionen erfüllt werden. So gelingt die übergangsmetallfreie Darstellung einer Vielzahl unterschiedlicher Heterocyclen durch radikalische, kationische und anionische Cyclisierungen sowie durch pericyclische Reaktionen. Seit kurzem nimmt die Bedeutung von elektro- und photochemischen Methoden in der Heterocyclen-Synthese sehr stark zu. Bei der übergangsmetallkatalysierten Heterocyclen-Synthese spielen vor allem Pd- und Cu-Katalysatoren eine herausragende Rolle. Zum Pd-katalysierten Aufbau von *N*-Heterocyclen ist insbesondere die intramolekulare Buchwald-Hartwig-Aminierung hervorzuheben. Mittlerweile weiß man, dass sich viele Pd-katalysierte Reaktionen auch mit Cu-Katalysatoren durchführen lassen. Vor dem Hintergrund, dass Cu-Katalysatoren aufgrund der höheren Häufigkeit von Cu wesentlich preisgünstiger sind und dass man zur Durchführung Cu-katalysierter Reaktionen meistens auf teure Liganden verzichten kann, ist ihre sehr große Bedeutung in der Heterocyclen-Synthese leicht nachzuvollziehen. Beispielsweise lassen sich viele *N*-Heterocyclen durch intramolekulare Ullmann-Reaktionen mit hervorragenden Ausbeuten und hohen Selektivitäten darstellen. Hierbei spielen bisfunktionalisierte Substrate mit zwei Zentren unterschiedlicher Reaktivität eine tragende Rolle.

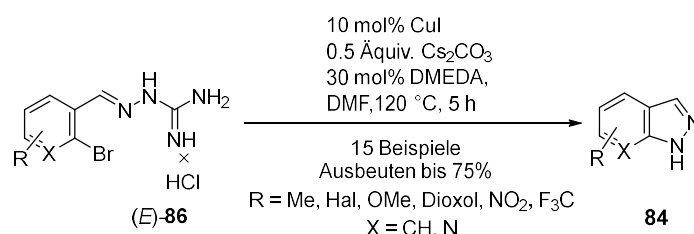
Ziel der vorliegenden Arbeit war es, neue effiziente und hochselektive Synthesemethoden zum Aufbau relevanter *N*- bzw. *O*-Heterocyclen zu entwickeln. Dabei sollten insbesondere Cu-katalysierte Reaktionen mit bisfunktionalisierten Substraten entwickelt werden. Es sollte zudem geprüft werden, ob sich die entsprechenden Umsetzungen auch in Abwesenheit von Übergangsmetall-Katalysatoren durchführen lassen.



Schema 48: Übergangsmetallfreie Dominoreaktion zwischen 3-arylsubstituierten 1,2-Dibrompropenen **82** und Catecholen **83** zum diastereospezifischen Aufbau von 2-Aryliden-2,3-dihydrobenzodioxinen **80**^[208].

Benzodioxine und 2,3-Dihydrobenzodioxine weisen viele interessante biologische Eigenschaften auf, jedoch sind die bislang für ihre Synthese zur Verfügung stehenden Möglichkeiten überschaubar. Darum beschäftigt sich der erste Teil dieser Dissertation mit der Entwicklung einer neuen Methode zum diastereospezifischen Aufbau von (*Z*)-2-Aryliden-2,3-dihydrobenzodioxinen (*Z*)-**80** (Schema 48) durch Umsetzung von 3-arylsubstituierten (*Z*)-1,2-Dibromarylpropenen (*Z*)-**82** mit Catecholen **83**. Während das Modellsubstrat (*Z*)-**82a** (R¹ = Ph) durch Reduktion und nachfolgende Bromierung von α -Bromzimtaldehyd dargestellt werden kann, wurden die übrigen Substrate (*Z*)-**82** in drei Stufen aus den entsprechenden Benzaldehyden hergestellt. Die

anschließende Optimierung der Modellreaktion unter verschiedenen Reaktionsbedingungen ergab, dass sich die besten Ergebnisse unter übergangsmetallfreien Bedingungen erzielen ließen. Die höchste Ausbeute an (*Z*)-**80a** ($R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$) erhielt man, wenn man 1 Äquivalent (*Z*)-**82a** mit zwei Äquivalenten **83a** ($R^2 = \text{H}$) in Gegenwart von vier Äquivalenten Cs_2CO_3 in DMF 18 h bei 140 °C umsetzte. Bemerkenswert ist, dass diese übergangsmetallfreie Domino-Reaktion, die aus einer intermolekularen *O*-Allylierung und einer nachfolgenden intramolekularen *O*-Vinylierung besteht, hochdiastereospezifischen verläuft: bei Einsatz von (*Z*)-1,2-Dibrom-3-phenyl-2-propen [(*Z*)-**82a**] entsteht ausschließlich (*Z*)-2-Benzyliden-2,3-dihydrobenzodioxin [(*Z*)-**80a**]. Diese hohe Diastereospezifität wurde auch bei den Umsetzungen aller anderen Substrate (*Z*)-**82** beobachtet. Die 2-Aryliden-2,3-dihydrobenzodioxine (*Z*)-**80** konnten mit Ausbeuten von bis zu 89% erhalten werden. Die Methode toleriert sowohl unterschiedliche Substituenten am Aromaten von (*Z*)-**82** als auch unterschiedlich disubstituierte Catechole **83**. DFT-Kalkulationen, die in Kooperation mit Prof. Bharatham, NIPER Nagar (Mohali), entstanden, legen nahe, dass die intramolekulare *O*-Vinylierung nicht über eine Alkin- sondern über eine Alkenzwischenstufe verläuft. Die diastereospezifische Umsetzung des *E*-konfigurierten Substrats (*E*)-**82a** ($R^1 = \text{Ph}$) zum entsprechenden (*E*)-2-Benzyliden-2,3-dihydrobenzodioxin [(*E*)-**80a**] unterstützt diese Annahme.



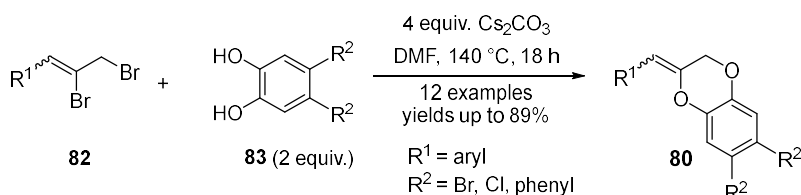
Schema 49: Synthese von *N*-1 unsubstituierten Indazolen **84** durch Cu(I)-katalysierte Cyclisierung von substituierten *o*-Halobenzylidenguanyldiazon-Salzen (*E*)-**86**^[209].

Der zweite Teil dieser Arbeit beschäftigte sich mit der intramolekularen Cu(I)-katalysierten Cyclisierung von *o*-Halobenzylidenguanyldiazon-Salzen (*E*)-**86** zum direkten Aufbau von *N*-1 unsubstituierten 1*H*-Indazolen **84** (Schema 49). Die Synthese von Indazolen dieses Typs ist von besonderem Interesse für die Medizinische Chemie, weil sie das Grundgerüst einiger wichtiger Krebsmedikamente bilden. Die Substrate (*E*)-**86** wurden durch Kondensation von *o*-Halobenzaldehyden mit Aminoguanidin-Hydrochlorid mit Ausbeuten von bis zu 90% dargestellt. Die anschließende Cyclisierung unter Verwendung von 10 mol% CuI, 30 mol% DMEDA und 0.5 Äquivalenten Cs_2CO_3 lieferte die 1*H*-Indazole **84** in Ausbeuten von bis zu 75%. Die Umsetzungen wurden bei 120 °C in DMF für 5 h in einem verschlossenen Glasröhrchen durchgeführt. Die Methode toleriert eine ganze Reihe von Substituenten am Aromaten der Substrate. Aufgrund von DFT-Kalkulationen, die in Kooperation mit Prof. Bharatham, NIPER Nagar (Mohali), entstanden, kann man davon ausgehen, dass es zunächst zu einer *E/Z*-Isomerisierung des Substrats **86** kommt, an die sich eine Metall-Komplexierung mit nachfolgender C,N-Bindungsbildung anschließt. Die abschließende Hydrolyse des 1*H*-Indazol-1-carboximidamids liefert das *N*-1 unsubstituierte 1*H*-Indazol **84**.

6.2 Summary

Heterocycles are the backbones of numerous drugs and are therefore of great importance in medicinal chemistry. As a result, there is an inevitably high demand for methods to synthesize heterocycles. The requirements for new methods for the synthesis of heterocycles are nowadays very high, as they must not only be efficient and selective, but also sustainable. These prerequisites can be met by both transition metal-free and transition metal-catalyzed reactions. Thus, the transition metal-free preparation of a variety of different heterocycles can be achieved by radical, cationic and anionic cyclizations as well as by pericyclic reactions. Recently, the importance of electrochemical and photochemical methods in heterocyclic synthesis has been increasing very rapidly. In transition metal-catalyzed heterocycle synthesis, Pd- and Cu-catalysts in particular play a prominent role. For the Pd-catalyzed assembly of *N*-heterocycles, the intramolecular Buchwald-Hartwig amination is especially noteworthy. It is now known that many Pd-catalyzed reactions can also be carried out with Cu-catalysts. In view of the fact that Cu-catalysts are much cheaper due to the higher abundance of Cu, and that expensive ligands can usually be omitted to carry out Cu-catalyzed reactions, their enormous importance in heterocyclic synthesis is easy to understand. For example, many *N*-heterocycles can be prepared by intramolecular Ullmann reactions with excellent yields and high selectivities. Here, bisfunctionalized substrates with two centers of different reactivity play a major role.

The aim of the present work was to develop new efficient and highly selective synthetic methods for the construction of relevant *N*- or *O*-heterocycles. In particular, Cu-catalyzed reactions with bisfunctionalized substrates were to be developed. The investigation included determining whether the corresponding reactions can also be carried out in the absence of transition metal catalysts.

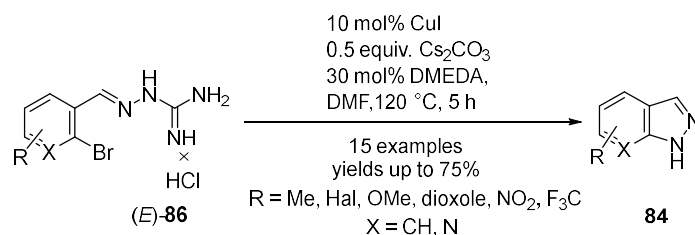


Scheme 50: Transition metal-free domino reaction between 3-aryl-substituted 1,2-dibromopropenes **82** and catechols **83** for diastereospecific synthesis of 2-arylidene-2,3-dihydrobenzodioxines **80**^[208].

Benzodioxines and 2,3-dihydrobenzodioxines exhibit many interesting biological properties, but the possibilities available nowadays for their synthesis are limited. Therefore, the first part of this dissertation deals with the development of a new method for the diastereospecific construction of (*Z*)-2-arylidene-2,3-dihydrobenzodioxines (*Z*)-**80** (Scheme 50) by reacting 3-aryl-substituted (*Z*)-1,2-dibromoarylpropenes (*Z*)-**82** with catechols **83**. While the model substrate (*Z*)-**82a** (R¹ = Ph) can be prepared by reduction and subsequent bromination of α -bromocinnamaldehyde, the remaining substrates (*Z*)-**82** were prepared in three steps from the corresponding benzaldehydes. Subsequent optimization of the model reaction under a wide variety of reaction conditions showed that the best results could be obtained under transition metal-free conditions.

The highest yield of (*Z*)-**80a** was obtained when 1 equivalent of (*Z*)-**82a** (R¹ = Ph, R² = H) was reacted with two equivalents of **83a** (R² = H) in the presence of four equivalents of Cs₂CO₃ in DMF for 18 h at 140 °C. Remarkably, this transition metal-free domino reaction, which consists of an

intermolecular *O*-allylation followed by an intramolecular *O*-vinylation, is highly diastereospecific: the use of (*Z*)-1,2-dibromo-3-phenyl-2-propene [(*Z*)-**82a**] exclusively delivers (*Z*)-2-benzylidene-2,3-dihydrobenzodioxines [(*Z*)-**80a**]. This high diastereospecificity was also observed in the reactions of all other substrates (*Z*)-**82**. The 2-arylidene-2,3-dihydrobenzodioxins (*Z*)-**80** were obtained in yields up to 89%. This method tolerates different substituents on the aromatic moiety of (*Z*)-**82** as well as different disubstituted catechols **83**. DFT calculations conducted in collaboration with Prof. Bharatham, NIPER Nagar (Mohali), suggest that the intramolecular *O*-vinylation proceeds via an alkene intermediate rather than an alkyne intermediate. The diastereoselective conversion of the *E*-configured substrate (*E*)-**82a** ($R^1 = \text{Ph}$) to the corresponding (*E*)-2-benzylidene-2,3-dihydrobenzodioxine [(*E*)-**80a**] supports this assumption.



Scheme 51: Synthesis of *N*-1 unsubstituted indazoles **84** by Cu(I)-catalyzed cyclization of substituted *o*-haloarylidene-guanidylhydrazone salts (*E*)-**86**^[209].

The second part of this work is devoted to the intramolecular Cu(I)-catalyzed cyclization of *o*-haloarylidene-guanidylhydrazone salts (*E*)-**86** for the direct construction of *N*-1 unsubstituted 1*H*-indazoles **84** (Scheme 51). The synthesis of indazoles of this type is of particular interest to medicinal chemistry because they form the backbone of some important anticancer drugs. Substrates (*E*)-**86** were prepared by condensation of *o*-halobenzaldehydes with aminoguanidine hydrochloride in yields up to 90%. Subsequent cyclization using 10 mol% CuI, 30 mol% DMEDA and 0.5 equivalents of Cs₂CO₃ afforded the 1*H*-indazoles **84** in yields up to 75%. The reactions were carried out at 120 °C in DMF for 5 h in a sealed glass tube. The method tolerated a full range of substituents on the aromatic moiety of the substrates. Based on DFT calculations done in collaboration with Prof. Bharatham, NIPER Nagar (Mohali), it is reasonable to assume that *E/Z* isomerization of substrate **86** occurs first, followed by metal complexation with subsequent C,N bond formation. The final hydrolysis of the 1*H*-indazole-1-carboximidamide yields the *N*-1 unsubstituted 1*H*-indazole **84**.

7. Literaturverzeichnis

- [1] H. Kuhl, *Climacteric*, **2005**, *8*, 3–63.
- [2] M. P. Badart, B. C. Hawkins, *Synthesis* **2021**, *53*, 1683–1705.
- [3] A. R. Carroll, B. R. Copp, R. A. Davis, R. A. Keyzers, M. R. Prinsep, *Nat. Prod. Rep.* **2021**, *38*, 362–413.
- [4] T. Y. Fonkui, M. I. Ikhile, D. T. Ndinteh, P. B. Njobeh, *Trop. J. Pharm. Res.* **2019**, *17*, 2507.
- [5] S. Begum, M. S. Rashida Anjum, G. Poojitha Harisree, N. Sivalakshmi, P. Priyanka, K. Bharathi, *Asian J. Chem.* **2020**, *32*, 2105–2118.
- [6] Y. K. Al-Majedy, A. A. H. Kadhum, A. A. Al-Amiery, A. B. Mohamad, *Syst. Rev. Pharm.* **2016**, *8*, 62–70.
- [7] M. Molnar, V. Pavić, B. Šarkanj, M. Čačić, D. Vuković, J. Klenkar, *Heterocycl. Commun.* **2017**, *23*, 35–42.
- [8] P. González-Andrés, L. Fernández-Peña, C. Díez-Poza, C. Villalobos, L. Nuñez, A. Barbero, *Mar. Drugs* **2021**, *19*, 78.
- [9] Y. Jiang, R. E. McNamee, P. J. Smith, A. Sozanschi, Z. Tong, E. A. Anderson, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 58–71.
- [10] C. Nájera, F. Foubelo, J. M. Sansano, M. Yus, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 1279–1336.
- [11] E. K. Davison, J. Sperry, *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 3060–3079.
- [12] Z. Chen, M. Pitchakuntla, Y. Jia, *Nat. Prod. Rep.* **2019**, *36*, 666–690.
- [13] A. De, S. Sarkar, A. Majee, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *57*, 410–416.
- [14] S. Sharma, D. Kumar, G. Singh, V. Monga, B. Kumar, *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *200*, 112438.
- [15] A. S. Tikhomirov, V. A. Litvinova, D. V. Andreeva, V. B. Tsvetkov, L. G. Dezhenkova, Y. L. Volodina, D. N. Kaluzhny, I. D. Treshalin, D. Schols, A. A. Ramonova, M. M. Moisenovich, A. A. Shtil, A. E. Shchekotikhin, *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *199*, 112294.
- [16] E. Vitaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257–10274.
- [17] Y. Malki, J. Martinez, N. Masurier, *Med. Res. Rev.* **2021**, 1–69.
- [18] N. E. Calcaterra, J. C. Barrow, *ACS Chem. Neurosci.* **2014**, *5*, 253–260.
- [19] T. H. Stanley, *J. Pain* **2014**, *15*, 1215–1226.
- [20] P. K. Singh, O. Silakari, *ChemMedChem* **2018**, *13*, 1071–1087.
- [21] P. Khanal, *Monatsh. Chem* **2021**, *152*, 387–400.
- [22] M. E. Falagas, K. P. Giannopoulou, G. N. Kokolakis, P. I. Rafailidis, *Clin. Infect. Dis.* **2008**, *46*, 1069–1077.
- [23] M. E. Falagas, E. K. Vouloumanou, G. Samonis, K. Z. Vardakasa, *Clin. Microbiol. Rev.* **2016**, *29*, 321–347.

- [24] C. Buccitelli, M. Selbach, *Nat. Rev. Gen.* **2020**, *21*, 630–644.
- [25] N. Chaudhary, D. Weissman, K. A. Whitehead, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2021**, *20*, 817–838.
- [26] N. Pardi, M. J. Hogan, M. S. Naradikian, K. Parkhouse, D. W. Cain, L. Jones, M. A. Moody, H. P. Verkerke, A. Myles, E. Willis, C. C. LaBranche, D. C. Montefiori, J. L. Lobby, K. O. Saunders, H. X. Liao, B. T. Korber, L. L. Sutherland, R. M. Scearce, P. T. Hraber, I. Tombácz, H. Muramatsu, H. Ni, D. A. Balikov, C. Li, B. L. Mui, Y. K. Tam, F. Krammer, K. Karikó, P. Polacino, L. C. Eisenlohr, T. D. Madden, M. J. Hope, M. G. Lewis, K. K. Lee, S. L. Hu, S. E. Hensley, M. P. Cancro, B. F. Haynes, D. Weissman, *J. Exp. Med.* **2018**, *215*, 1571–1588.
- [27] U. Sahin, K. Karikó, Ö. Türeci, *Nat. Rev. Drug. Discov* **2014**, *13*, 759–780.
- [28] N. Pardi, M. J. Hogan, R. S. Pelc, H. Muramatsu, H. Andersen, C. R. DeMaso, K. A. Dowd, L. L. Sutherland, R. M. Scearce, R. Parks, W. Wagner, A. Granados, J. Greenhouse, M. Walker, E. Willis, J. S. Yu, C. E. McGee, G. D. Sempowski, B. L. Mui, Y. K. Tam, Y. J. Huang, D. Vanlandingham, V. M. Holmes, H. Balachandran, S. Sahu, M. Lifton, S. Higgs, S. E. Hensley, T. D. Madden, M. J. Hope, K. Karikó, S. Santra, B. S. Graham, M. G. Lewis, T. C. Pierson, B. F. Haynes, D. Weissman, *Nature* **2017**, *543*, 248–251.
- [29] N. Pardi, C. C. LaBranche, G. Ferrari, D. W. Cain, I. Tombácz, R. J. Parks, H. Muramatsu, B. L. Mui, Y. K. Tam, K. Karikó, P. Polacino, C. J. Barbosa, T. D. Madden, M. J. Hope, B. F. Haynes, D. C. Montefiori, S. L. Hu, D. Weissman, *Mol. Ther. - Nucleic Acids* **2019**, *15*, 36–47.
- [30] E. E. Walsh, R. W. Frenck, A. R. Falsey, N. Kitchin, J. Absalon, A. Gurtman, S. Lockhart, K. Neuzil, M. J. Mulligan, R. Bailey, K. A. Swanson, P. Li, K. Koury, W. Kalina, D. Cooper, C. Fontes-Garfias, P.-Y. Shi, Ö. Türeci, K. R. Tompkins, K. E. Lyke, V. Raabe, P. R. Dormitzer, K. U. Jansen, U. Şahin, W. C. Gruber, *N. Engl. J. Med.* **2020**, *383*, 2439–2450.
- [31] F. P. Polack, S. J. Thomas, N. Kitchin, J. Absalon, A. Gurtman, S. Lockhart, J. L. Perez, G. Pérez Marc, E. D. Moreira, C. Zerbini, R. Bailey, K. A. Swanson, S. Roychoudhury, K. Koury, P. Li, W. V. Kalina, D. Cooper, R. W. Frenck, L. L. Hammitt, Ö. Türeci, H. Nell, A. Schaefer, S. Ünal, D. B. Tresnan, S. Mather, P. R. Dormitzer, U. Şahin, K. U. Jansen, W. C. Gruber, *N. Engl. J. Med.* **2020**, *383*, 2603–2615.
- [32] U. Sahin, A. Muik, E. Derhovanessian, I. Vogler, L. M. Kranz, M. Vormehr, A. Baum, K. Pascal, J. Quandt, D. Maurus, S. Brachtendorf, V. Lörks, J. Sikorski, R. Hilker, D. Becker, A.-K. Eller, J. Grützner, C. Boesler, C. Rosenbaum, M.-C. Kühnle, U. Luxemburger, A. Kemmer-Brück, D. Langer, M. Bexon, S. Bolte, K. Karikó, T. Palanche, B. Fischer, A. Schultz, P.-Y. Shi, C. Fontes-Garfias, J. L. Perez, K. A. Swanson, J. Loschko, I. L. Scully, M. Cutler, W. Kalina, C. A. Kyratsous, D. Cooper, P. R. Dormitzer, K. U. Jansen, Ö. Türeci, *Nature* **2020**, *586*, 594–599.
- [33] P. Inc., “FIZER’S NOVEL COVID-19 ORAL ANTIVIRAL TREATMENT CANDIDATE REDUCED RISK OF HOSPITALIZATION OR DEATH BY 89% IN INTERIM ANALYSIS OF PHASE 2of3 EPIC-HR STUDY.pdf,” can be found under <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidate>, **2021**.
- [34] R. S. Doerksen, T. Hodík, G. Hu, N. O. Huynh, W. G. Shuler, M. J. Krische, *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 4045–4083.
- [35] P. Singh, K. Kumar Chouhan, A. Mukherjee, *Chem. Asian J.* **2021**, *16*, 2392–2412.

- [36] M. Choury, A. Basilio Lopes, G. Blond, M. Gulea, *Molecules* **2020**, *25*, 3147.
- [37] M. Neetha, T. Aneja, C. M. A. Afsina, G. Anilkumar, *ChemCatChem* **2020**, *12*, 5330–5358.
- [38] R. M. Cherian, N. A. Harry, S. Saranya, K. R. Rohit, G. Anilkumar, *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 197–233.
- [39] A. H. M. Elwahy, M. R. Shaaban, *Heterocycles* **2017**, *94*, 595–655.
- [40] D. Phillips, D. J. France, *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 27–40.
- [41] B. Maes, J. Cossy, S. Polanc, *Au-Catalyzed Synthesis and Functionalization of Heterocycles*, Springer International Publishing AG, Basel, **2016**.
- [42] A. Blanc, V. Bénétiau, J. M. Weibel, P. Pale, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9184–9205.
- [43] X. Guo, D. Gu, Z. Wu, W. Zhang, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1622–1651.
- [44] J. R. Johansson, T. Beke-Somfai, A. Said Stålsmeden, N. Kann, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 14726–14768.
- [45] R. H. Grubbs, A. G. Wenzel, D. J. O’Leary, E. Khosravi, *Handbook of Metathesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2015**.
- [46] B. Maes, J. Cossy, S. Polanc, *Synthesis of Heterocycles by Metathesis Reactions*, Springer International Publishing, Basel, **2017**.
- [47] H. A. Döndaş, M. D. G. Retamosa, J. M. Sansano, *Organometallics* **2019**, *38*, 1828–1867.
- [48] A. R. Kapdi, D. Maiti, Eds., *Strategies for Palladium-Catalyzed Non-Directed and Directed C Bond H Bond Functionalization*, Elsevier Inc., Chennai, India, **2017**.
- [49] R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874–922.
- [50] J. P. G. Rygus, C. M. Crudden, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 18124–18137.
- [51] S. Jagtap, *Catalysts* **2017**, *7*, 267.
- [52] R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084–5121.
- [53] C. Cordovilla, C. Bartolomé, J. M. Martínez-Ilarduya, P. Espinet, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3040–3053.
- [54] S. E. Hooshmand, B. Heidari, R. Sedghi, R. S. Varma, *Green Chem.* **2019**, *21*, 381–405.
- [55] I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066.
- [56] D. Paul, S. Das, S. Saha, H. Sharma, R. K. Goswami, *European J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 2057–2076.
- [57] M. Oestreich, *The Mizoroki – Heck Reaction*, John Wiley & Sons, Hoboken, **2009**.
- [58] Y. Chen, J. Hu, L. D. Guo, W. Zhong, C. Ning, J. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 7390–7394.
- [59] M. Pawliczek, B. Milde, P. G. Jones, D. B. Werz, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12303–12307.
- [60] J. McParland, S. J. Mudiyansele, P. Hanson, *Chemtracts* **2008**, *21*, 482–483.
- [61] H. Yuan, K. J. Bi, B. Li, R. C. Yue, J. Ye, Y. H. Shen, L. Shan, H. Z. Jin, Q. Y. Sun, W. D. Zhang, *Org.*

- Lett.* **2013**, *15*, 4742–4745.
- [62] Z. Y. Gu, C. G. Liu, S. Y. Wang, S. J. Ji, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2379–2382.
- [63] T. Yao, D. He, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 842–845.
- [64] X. He, R. Li, M. Xie, J. Duan, Q. Tang, Y. Shang, *New J. Chem.* **2020**, *44*, 12266–12273.
- [65] L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2006**.
- [66] L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136.
- [67] L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137–170.
- [68] F. Yan, H. Liang, J. Song, J. Cui, Q. Liu, S. Liu, P. Wang, Y. Dong, H. Liu, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 86–89.
- [69] B. Gabriele, R. Mancuso, L. Veltri, I. Zicarelli, N. Della Ca', *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 5073–5092.
- [70] H. Ohno, S. Inuki, *Synthesis* **2018**, *50*, 700–710.
- [71] L. Mahendar, G. Satyanarayana, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7685–7691.
- [72] S. Sen Chen, M. S. Wu, Z. Y. Han, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 6641–6645.
- [73] H. Liu, X. Zhang, D. Shan, M. Pitchakuntla, Y. Ma, Y. Jia, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3323–3326.
- [74] R. Grigg, E. E. Elboray, S. Akkarasamiyo, N. Chuanopparat, H. A. Dondas, H. H. Abbas-Temirek, C. W. G. Fishwick, M. F. Aly, B. Kongkathip, N. Kongkathip, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 164–166.
- [75] Y. Yu, Y. Yue, D. Wang, X. Li, C. Chen, J. Peng, *Synthesis* **2016**, *48*, 3941–3950.
- [76] Á. Rentería-Gómez, R. O. Torres-Ochoa, R. Gámez-Montaño, Q. Wang, J. Zhu, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7030–7033.
- [77] Z. Chen, W. F. Wang, H. Yang, X. F. Wu, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1980–1984.
- [78] T. J. J. Müller, in *Appl. Homog. Catal. with Organomet. Compd.* (Eds.: B. Cornils, W.A. Herrmann, M. Beller, R. Paciello), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2018**, pp. 1463–1483.
- [79] J. Peng, Y. Gao, C. Zhu, B. Liu, Y. Gao, M. Hu, W. Wu, H. Jiang, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3581–3588.
- [80] J. Zhu, H. Bienaymé, *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2005**.
- [81] B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477.
- [82] G. M. Torres, J. S. Quesnel, D. Bijou, B. A. Arndtsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7315–7324.
- [83] P. Ruiz-Castillo, S. L. Buchwald, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12564–12649.
- [84] M. M. Heravi, Z. Kheilkordi, V. Zadsirjan, M. Heydari, M. Malmir, *J. Organomet. Chem.* **2018**, *861*, 17–104.
- [85] R. Dorel, C. P. Grugel, A. M. Haydl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 17118–17129.
- [86] M. Pisset, A. Pignon, J. Paul, E. Le Gall, E. Léonel, T. Martens, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3302–3310.

- [87] L. Ohlendorf, J. E. D. Velandia, K. Kónya, P. Ehlers, A. Villinger, P. Langer, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1758–1769.
- [88] N. Aljaar, M. Al-Noaimi, J. Conrad, U. Beifuss, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 1408–1418.
- [89] C. Cheng, D. Tu, X. Zuo, Z. Wu, B. Wan, Y. Zhang, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1239–1242.
- [90] Y. Wang, H. Liang, C. Chen, D. Wang, J. Peng, *Synthesis* **2015**, *47*, 1851–1860.
- [91] B. S. Zhang, Y. Li, Z. Zhang, Y. An, Y. H. Wen, X. Y. Gou, S. Q. Quan, X. G. Wang, Y. M. Liang, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9731–9738.
- [92] I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2337–2364.
- [93] G. Anilkumar, S. Saranya, Eds., *Copper Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2020**.
- [94] Q. Cai, W. Zhou, *Chinese J. Chem.* **2020**, *38*, 879–893.
- [95] L. J. Cheng, N. P. Mankad, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 8036–8064.
- [96] P. J. Amal Joseph, S. Priyadarshini, *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 1889–1924.
- [97] S. Bhunia, G. G. Pawar, S. V. Kumar, Y. Jiang, D. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 16136–16179.
- [98] C. Sambigioglio, S. P. Marsden, A. J. Blacker, P. C. McGowan, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3525–3550.
- [99] G. Evans, N. Blanchard, *Copper-Mediated Cross-Coupling Reactions*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, **2013**.
- [100] D. Yang, H. Fu, in *Copper-Mediated Cross-Coupling React.* (Eds.: G. Evans, N. Blanchard), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, **2013**, pp. 531–588.
- [101] H. You, S. R. Vegi, C. Lagishetti, S. Chen, R. S. Reddy, X. Yang, J. Guo, C. Wang, Y. He, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4119–4130.
- [102] W. Q. Zhao, K. Qian, C. W. Su, L. Shao, W. Zhou, D. M. Cui, C. Zhang, X. L. Wang, *New J. Chem.* **2019**, *43*, 10162–10165.
- [103] Z. Deng, J. Feng, F. Zhou, Y. Ouyang, H. Ma, W. Zhou, X. Zhang, Q. Cai, *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 4211–4216.
- [104] T. Liu, J. Feng, C. Chen, Z. Deng, R. Kotagiri, G. Zhou, X. Zhang, Q. Cai, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4505–4509.
- [105] Y. Yoshinaga, T. Yamamoto, M. Sugimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 18317–18323.
- [106] J. I. Urzúa, R. Contreras, C. O. Salas, R. A. Tapia, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 82401–82408.
- [107] B. K. Villuri, S. S. Ichake, S. R. Reddy, V. Kavala, V. Bandi, C. W. Kuo, C. F. Yao, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 10241–10247.
- [108] Y. Sun, A. Abdulkader, H. Zhang, W. Yang, C. Liu, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 55786–55789.
- [109] A. D. Averin, A. S. Abel, O. K. Grigorova, G. V. Latyshev, Y. N. Kotovshchikov, A. Y. Mitrofanov, A.

- Bessmertnykh-Lemeune, I. P. Beletskaya, *Pure Appl. Chem.* **2020**, *92*, 1181–1199.
- [110] F. Zhou, J. Guo, J. Liu, K. Ding, S. Yu, Q. Cai, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14326–14329.
- [111] F. Zhou, G. J. Cheng, W. Yang, Y. Long, S. Zhang, Y. D. Wu, X. Zhang, Q. Cai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9555–9559.
- [112] N. K. Nandwana, S. Dhiman, V. N. Shinde, U. Beifuss, A. Kumar, *European J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 2576–2582.
- [113] P. Maity, C. Mukhopadhyay, *Tetrahedron* **2019**, *75*, 130473.
- [114] V. Murugesu, B. Harish, M. Adishesu, J. Babunanubolu, S. Suresh, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1309–1321.
- [115] A. Chatterjee, C. Murmu, S. Peruncheralathan, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 6571–6581.
- [116] N. K. Nandwana, V. N. Shinde, H. K. Saini, A. Kumar, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 6445–6449.
- [117] S. Liu, K. Nakajima, Y. Nishibayashi, *RSC Adv.* **2019**, *9*, 18918–18922.
- [118] H. N. Nagesh, A. Suresh, M. N. Reddy, N. Suresh, J. Subbalakshmi, K. V. G. Chandra Sekhar, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 15884–15894.
- [119] B. Banerji, S. Chatterjee, K. Chandrasekhar, S. Ghosh, K. Mukherjee, C. Mandal, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 13011–13018.
- [120] R. Su, X. H. Yang, M. Hu, Q. A. Wang, J. H. Li, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2786–2789.
- [121] J. Liu, Y. Tian, J. Shi, S. Zhang, Q. Cai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10917–10920.
- [122] N. Gilbert, S. Ricard, J. Bergeron, P. Lambolez, B. Daoust, *European J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 2517–2529.
- [123] N. Chaisan, S. Ruengsangtongkul, J. Tummatorn, S. Ruchirawat, K. Chainok, C. Thongsornkleeb, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 4671–4698.
- [124] N. Sayyad, Z. Cele, R. R. Aleti, M. Bera, S. Cherukupalli, B. Chandrasekaran, N. D. Kushwaha, R. Karpoornath, *European J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 5382–5388.
- [125] Y. Zhang, J. Q. Liu, X. S. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1679–1685.
- [126] N. He, Y. Huo, J. Liu, Y. Huang, S. Zhang, Q. Cai, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 374–377.
- [127] X. Fan, X. Zhang, C. Li, Z. Gu, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 2286–2291.
- [128] Y. Tang, M. Li, H. Gao, G. Rao, Z. Mao, *RSC Adv.* **2020**, *10*, 14317–14321.
- [129] M. Nematpour, H. Fasihi Dastjerdi, S. M. I. Mahboubi Rabbani, S. A. Tabatabai, *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 10299–10301.
- [130] X. Pang, C. Chen, M. Li, C. Xi, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2365–2369.
- [131] A. Thirupathi, M. Janni, S. Peruncheralathan, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 8668–8678.
- [132] F. Duan, M. Liu, J. Chen, J. Ding, Y. Hu, H. Wu, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 24001–24004.

- [133] D. Chen, D. Yuan, C. Zhang, H. Wu, J. Zhang, B. Li, X. Zhu, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 10920–10927.
- [134] W. Yang, Y. Liu, S. Zhang, Q. Cai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8805–8808.
- [135] J. Shi, J. Wu, C. Cui, W. M. Dai, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10392–10403.
- [136] W. Yang, X. Wang, X. Jin, H. Sun, R. Guo, W. Xu, Q. Cai, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 562–568.
- [137] J. Y. Lu, *RSC Adv.* **2019**, *9*, 13414–13417.
- [138] J. Alvarado, J. Fournier, A. Zakarian, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 11797–11800.
- [139] N. C. Ostache, M. A. Hiebel, A. L. Fînaru, H. Allouchi, G. Guillaumet, F. Suzenet, *RSC Adv.* **2021**, *11*, 9756–9765.
- [140] X. Q. Zhu, S. Mao, D. D. Guo, B. Li, S. H. Guo, Y. R. Gao, Y. Q. Wang, *ChemCatChem* **2017**, *9*, 1084–1091.
- [141] M. Tang, Y. Kong, B. Chu, D. Feng, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 926–939.
- [142] I. Iavicoli, M. Farina, L. Fontana, D. Lucchetti, V. Leso, C. Fanali, V. Cufino, A. Boninsegna, K. Leopold, R. Schindl, D. Brucker, A. Sgambato, *Toxicol. Vitro.* **2017**, *42*, 191–199.
- [143] N. Malhotra, T. R. Ger, B. Uapipatanakul, J. C. Huang, K. H. C. Chen, C. Der Hsiao, *Nanomaterials* **2020**, *10*, 1–28.
- [144] L. S. P. Bugata, P. Pitta Venkata, A. R. Gundu, R. Mohammed Fazlur, U. A. Reddy, J. M. Kumar, V. R. Mekala, S. Bojja, M. Mahboob, *J. Appl. Toxicol.* **2019**, *39*, 702–716.
- [145] S. Jmii, D. Dewez, *Environ. Toxicol. Chem.* **2021**, *40*, 1630–1638.
- [146] M. Chen, S. Chen, M. Du, S. Tang, M. Chen, W. Wang, H. Yang, Q. Chen, J. Chen, *Aquat. Toxicol.* **2015**, *159*, 208–216.
- [147] T. Wang, X. Long, Y. Cheng, Z. Liu, S. Yan, *Aquat. Toxicol.* **2014**, *152*, 96–104.
- [148] K. S. Egorova, V. P. Ananikov, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12150–12162.
- [149] V. Laina-Martín, J. A. Fernández-Salas, J. Alemán, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 12509–12520.
- [150] A. Skrzyńska, S. Frankowski, Ł. Albrecht, *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 1688–1700.
- [151] A. F. Constantino, C. S. Francisco, D. C. Cubides-Roman, V. Lacerda, *Curr. Org. Chem.* **2018**, *15*(1), 84–104.
- [152] M. M. Heravi, T. Ahmadi, M. Ghavidel, B. Heidari, H. Hamidi, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 101999–102075.
- [153] K. Ishihara, A. Sakakura, in *Compr. Org. Synth.*, **2014**, pp. 409–465.
- [154] Y. Lin, X. Q. Hou, B. Y. Li, D. M. Du, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 5728–5735.
- [155] S. Frankowski, A. Skrzyńska, L. Sieroń, Ł. Albrecht, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 2658–2665.
- [156] V. Laina-Martín, J. Humbrías-Martín, R. Mas-Ballesté, J. A. Fernández-Salas, J. Alemán, *ACS Catal.* **2021**, *11*, 12133–12145.
- [157] L. Yang, W. Huang, X. H. He, M. C. Yang, X. Li, G. He, C. Peng, B. Han, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*,

2970–2975.

- [158] M. L. Shi, G. Zhan, S. L. Zhou, W. Du, Y. C. Chen, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6480–6483.
- [159] H. Joshi, A. Yadav, A. Das, V. K. Singh, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 3202–3212.
- [160] Q. Zhao, Y. Li, Q. X. Zhang, J. P. Cheng, X. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 17608–17614.
- [161] W. L. Koay, G. J. Mei, Y. Lu, *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 968–974.
- [162] P. Parasuraman, Z. Begum, M. Chennapuram, C. Seki, Y. Okuyama, E. Kwon, K. Uwai, M. Tokiwa, S. Tokiwa, M. Takeshita, H. Nakano, *RSC Adv.* **2020**, *10*, 17486–17491.
- [163] M. Terada, J. Kikuchi, H. Ye, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8957–8961.
- [164] M. Kretzschmar, F. Hofmann, D. Moock, C. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4774–4778.
- [165] N. Momiyama, H. Tabuse, H. Noda, M. Yamanaka, T. Fujinami, K. Yamanishi, A. Izumiseki, K. Funayama, F. Egawa, S. Okada, H. Adachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11353–11359.
- [166] Y. Hu, S. Li, Z. Wang, Y. Yao, T. Li, C. Yu, C. Yao, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3361–3366.
- [167] K. C. Yang, Q. Z. Li, Y. Liu, Q. Q. He, Y. Liu, H. J. Leng, A. Q. Jia, S. Ramachandran, J. L. Li, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7518–7521.
- [168] J. Izquierdo, M. A. Pericàs, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 348–356.
- [169] C. M. Young, D. G. Stark, T. H. West, J. E. Taylor, A. D. Smith, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14394–14399.
- [170] Z. Q. Rong, M. Wang, C. H. E. Chow, Y. Zhao, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 9483–9487.
- [171] Q. Ni, X. Song, J. Xiong, G. Raabe, D. Enders, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1263–1266.
- [172] L. Liu, H. Kim, Y. Xie, C. Fares, P. S. J. Kaib, R. Goddard, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13656–13659.
- [173] X. Zhong, J. Lv, S. Luo, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1561–1564.
- [174] X. L. Yang, X. X. Peng, F. Chen, B. Han, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2070–2073.
- [175] R. K. Saunthwal, M. Patel, A. K. Verma, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6563–6572.
- [176] B. D. Parmar, T. R. Sutariya, G. C. Brahmabhatt, N. J. Parmar, R. Kant, V. K. Gupta, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4955–4964.
- [177] T. Wurm, B. W. H. Turnbull, B. R. Ambler, M. J. Krische, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 13751–13755.
- [178] L. W. Shen, T. T. Li, Y. You, J. Q. Zhao, Z. H. Wang, W. C. Yuan, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 11472–11481.
- [179] P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301–312.
- [180] R. Pawlowski, F. Stanek, M. Stodulski, *Molecules* **2019**, *24*, 1533.
- [181] M. Sicignano, R. I. Rodríguez, J. Alemán, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 3303–3321.

- [182] Z. Ye, F. Zhang, *Chinese J. Chem.* **2019**, *37*, 513–528.
- [183] Y. Jiang, K. Xu, C. Zeng, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4485–4540.
- [184] F. Robert, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2858–2873.
- [185] K. C. Majumdar, G. V. Karunakar, B. Sinha, *Synthesis* **2012**, *44*, 2475–2505.
- [186] Y. Ye, H. Fu, T. K. Hyster, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2021**, *48*, 1–18.
- [187] J. Liao, X. Yang, L. Ouyang, Y. Lai, J. Huang, R. Luo, *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 1345–1363.
- [188] M. H. Huang, W. J. Hao, B. Jiang, *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 2958–2977.
- [189] L. L. Jiang, S. J. Hu, Q. Xu, H. Zheng, W. T. Wei, *Chem. Asian J.* **2021**, *16*, 3068–3081.
- [190] Y. F. Si, Q. Y. Lv, B. Yu, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 4640–4666.
- [191] H. Miyabe, A. Kawashima, E. Yoshioka, S. Kohtani, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 6225–6236.
- [192] Y. Liu, Y. N. Meng, X. J. Huang, F. H. Qin, D. Wu, Q. Shao, Z. Guo, Q. Li, W. T. Wei, *Green Chem.* **2020**, *22*, 4593–4596.
- [193] M. Slivka, M. Onysko, *Synthesis* **2021**, *53*, 3497–3512.
- [194] T. Aggarwal, S. Kumar, A. K. Verma, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7639–7653.
- [195] B. Godoi, R. F. Schumacher, G. Zeni, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937–2980.
- [196] M. Li, F. Yang, T. Yuan, H. Li, J. Li, Z. S. Chen, K. Ji, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12617–12625.
- [197] B. A. Trofimov, E. Y. Schmidt, *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1117–1130.
- [198] R. Hudson, N. P. Bizier, K. N. Esdale, J. L. Katz, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2273–2284.
- [199] R. Zhang, H. Zhu, X. Meng, Z. Cao, G. Chen, L. Tian, X. Sun, J. You, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 2615–2620.
- [200] Z. Chen, X. X. Shi, D. Q. Ge, Z. Z. Jiang, Q. Q. Jin, H. J. Jiang, J. S. Wu, *Chinese Chem. Lett.* **2017**, *28*, 231–234.
- [201] A. Kondoh, M. Terada, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 3998–4001.
- [202] N. D. Rode, M. Aschi, M. Chiarini, L. Del Vecchio, F. Marinelli, A. Arcadi, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3672–3676.
- [203] O. Khaikate, N. Inthalaeng, J. Meesin, K. Kantarod, M. Pohmakotr, V. Reutrakul, D. Soorukram, P. Leowanawat, C. Kuhakarn, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 15131–15144.
- [204] Y. Liu, T. Lu, W. F. Tang, J. Gao, *RSC Adv.* **2018**, *8*, 28637–28641.
- [205] Q. Li, X. He, J. Tao, M. Xie, H. Wang, R. Li, Y. Shang, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1874–1886.
- [206] B. Achari, S. B. Mandal, P. K. Dutta, C. Chowdhury, *Synlett* **2004**, 2449–2467.
- [207] A. Thangadurai, M. Minu, S. Wakode, S. Agrawal, B. Narasimhan, *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 1509–1523.

- [208] S. P. Rekowski, A. A. Wani, J. Conrad, P. V. Bharatam, W. Frey, U. Beifuss, *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131482.
- [209] S. P. Rekowski, B. K. Kroener, D. Kathuria, A. A. Wani, S. S. Chourasiya, J. Conrad, P. V. Bharatam, W. Frey, U. Beifuss, *Tetrahedron* **2021**, *91*, 132192.
- [210] M. T. Vgquez, G. Rosell, **1997**, 529–534.
- [211] Y. Satoh, C. Powers, L. M. Toledo, T. J. Kowalski, P. A. Peters, E. F. Kimble, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 68–75.
- [212] H. L. Elliott, P. A. Meredith, J. L. Reid, *Am. J. Cardiol.* **1987**, *59*.
- [213] R. M. Guthrie, R. L. Siegel, *Clin. Ther.* **1999**, *21*, 1732–1748.
- [214] Q. K. Fang, P. Grover, Z. Han, F. X. McConville, R. F. Rossi, D. J. Olsson, D. W. Kessler, S. A. Wald, C. H. Senanayake, *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 2169–2174.
- [215] C. Moreau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1899**, *21*, 294.
- [216] I. Lazennec, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1909**, *5*, 509.
- [217] A. R. Katrizky, M. J. Sewell, R. D. Topsom, A. M. Monro, G. W. H. Potter, *Tetrahedron* **1966**, *22*, 931–939.
- [218] G. Guillaumet, G. Coudert, B. Loubinoux, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4379–4382.
- [219] T. V. Lee, A. J. Leigh, C. B. Chapleo, *Synthesis* **1989**, 208–209.
- [220] W. Adam, E. Schmidt, K. Takayama, *Synthesis* **1982**, 322–324.
- [221] C. Chowdhury, G. Chaudhuri, S. Guha, A. K. Mukherjee, N. G. Kundu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1863–1871.
- [222] L. Liang, Q. Fang, X. Xu, Y. Li, *Chinese J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 409–412.
- [223] A. Singh, G. Ramanathan, *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 865–869.
- [224] D. Schmidt, C. C. Malakar, U. Beifuss, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4862–4865.
- [225] T. Thiemann, Y. Tanaka, K. Ideta, S. Mataka, *Cent. Eur. J. Chem.* **2006**, *4*, 403–427.
- [226] B. M. Trost, E. J. Donckele, D. A. Thaisrivongs, M. Osipov, J. T. Masters, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2776–2784.
- [227] J. P. Schaefer, J. Higgins, P. Shenoy, *Org. Synth.* **1968**, *48*, 51.
- [228] P. Moreau, M. Al Neirabeyeh, G. Guillaumet, G. Coudert, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5525–5528.
- [229] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789.
- [230] K. Gilmore, I. V. Alabugin, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6513–6556.
- [231] M. Gatti, E. Drinkel, L. Wu, I. Pusterla, F. Gaggia, R. Dorta, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15179–15181.
- [232] H. Cerecetto, A. Gerpe, M. Gonzalez, V. Aran, C. de Ocariz, *Mini-Reviews Med. Chem.* **2005**, *5*,

869–878.

- [233] I. Drizin, A. Gomtsyan, E. K. Bayburt, R. G. Schmidt, G. Z. Zheng, R. J. Perner, S. DiDomenico, J. R. Koenig, S. C. Turner, T. K. Jinkerson, B. S. Brown, R. G. Keddy, H. A. McDonald, P. Honore, C. T. Wismer, K. C. Marsh, J. M. Wetter, J. S. Polakowski, J. A. Segreti, M. F. Jarvis, C. R. Faltynek, C. H. Lee, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4740–4749.
- [234] M. J. Meyers, G. B. Arhancet, S. L. Hockerman, X. Chen, S. A. Long, M. W. Mahoney, J. R. Rico, D. J. Garland, J. R. Blinn, J. T. Collins, S. Yang, H. C. Huang, K. F. McGee, J. M. Wendling, J. D. Dietz, M. A. Payne, B. L. Homer, M. I. Heron, D. B. Reitz, X. Hu, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5979–6002.
- [235] Y. Wada, S. Nakano, A. Morimoto, K. ichi Kasahara, T. Hayashi, Y. Takada, H. Suzuki, M. Niwa-Sakai, S. Ohashi, M. Mori, T. Hirokawa, S. Shuto, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 3252–3265.
- [236] E. Alessio, L. Messori, *Molecules* **2019**, *24*, 1–20.
- [237] D. D. Hu-Lowe, H. Y. Zou, M. L. Grazzini, M. E. Hallin, G. R. Wickman, K. Amundson, J. H. Chen, D. A. Rewolinski, S. Yamazaki, E. Y. Wu, M. A. McTigue, B. W. Murray, R. S. Kania, P. O'Connor, D. R. Shalinsky, S. L. Bender, *Clin. Cancer Res.* **2008**, *14*, 7272–7283.
- [238] A. Schmidt, A. Beutler, B. Snovydyovych, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4073–4095.
- [239] C. Rüchardt, V. Hassmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, *1980*, 908–927.
- [240] P. Jacobson, L. Huber, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, *41*, 660–671.
- [241] R. J. Lundgren, M. Stradiotto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8686–8690.
- [242] N. Coşkun, M. Çetin, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2966–2972.
- [243] D. H. Blakey, E. R. Nestmann, J. M. Bayley, K. L. Maus, G. R. Douglas, *Toxicol. Ind. Health* **1992**, *8*, 369–376.
- [244] M. Matsumoto, H. Kano, M. Suzuki, T. Katagiri, Y. Umeda, S. Fukushima, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2016**, *76*, 63–73.
- [245] G. A. Heinzl, W. Huang, W. Yu, B. J. Giardina, Y. Zhou, A. D. MacKerell, A. Wilks, F. Xue, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 6929–6942.
- [246] Z. Györgydeák, G. Szabó, W. Holzer, *Monatsh. Chem.* **2004**, *135*, 173–184.
- [247] A. Ramakrishnan, S. S. Chourasiya, P. V. Bharatam, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 55938–55947.

8. Abkürzungsverzeichnis

Å	Angström
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
Äquiv	Äquivalent
Ar	Argon
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bz	Benzyl
COSY	correlation spectroscopy (NMR)
CuTC	Copper(I)thiophene-2-carboxylate
°C	Grad Celsius
δ	Chemische Verschiebung
Δ	Temperaturzufuhr
ΔG	Gibbs-Energie, freie Reaktionsenthalpie
DCE	Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMEDA	<i>N,N</i> -Dimethylethylendiamin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>E</i>	Entgegen
Et	Ethyl
<i>E</i> _a	Aktivierungsenergie
h	hour, Stunde
HMBC	heteronuclear multiple bond coherence (NMR)

HSQC	heteronuclear single quantum coherence (NMR)
HSQMBC	heteronuclear single quantum multiple bond correlation (NMR)
Hz	Hertz
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante (NMR)
kcal	Kilokalorie
L	Ligand
LNP	lipid nanoparticles
<i>m</i>	<i>meta</i>
<i>p</i> -MBDI	(<i>Z</i>)-4-(4-methoxybenzyliden)-1,2-dimethyl-1 <i>H</i> -imidazol-5(4 <i>H</i>)-on
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MeCy	Methylcyclohexan
MeO	Methoxy
min	Minute
Mor-Dalphos	Di(1-adamantyl)-2-morpholinophenylphosphin
mol	Mol
mmol	Millimol
mRNA	messenger ribonucleic acid
Ms	Mesyl
MW	Mikrowellenstrahlung
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMR	Kernspinresonanz (nuclear magnetic resonance)
NOE	Nuclear Overhauser Effect

NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
%	Prozent
RT	Raumtemperatur
T	Temperatur
t	Zeit
TBACl	Tetrabutylammoniumchlorid
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Triflyl
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	Tetramethylethyldiamin
Ts	<i>p</i> -Toluolsulfonyl
Xanth-Phos	(9,9-Dimethyl-9 <i>H</i> -xanthen-4,5-diyl)bis(diphenylphosphan)
Z	Zusammen

9. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Prof. Dr. Beifuss für die Aufnahme in den Arbeitskreis und die Betreuung der vorliegenden Arbeit danken. Des Weiteren gilt mein Dank Prof. Dr. Henry Strasdeit und Prof. Dr. Prof. Dr. Walter Vetter für die Übernahme der Ämter der Mitberichter und Mitprüfer. Besonderer Dank gilt Franziska Häberle, die um sich sämtliche bürokratische Angelegenheiten gekümmert hat.

Weiterer Dank geht auch an unseren Kooperationspartner aus Indien Prof. Dr. Prasad Bharatam, der unsere Publikationen mit DFT-Kalkulationen bzgl. der Reaktionsenergetik unterstützt hat. Aus seiner Gruppe sind insbesondere Deepika Kathuria, Sumit S. Chourasiya und Aabid Wani für die tolle Zusammenarbeit zu danken.

Ein großes Dankeschön gilt der NMR-Abteilung. Dr. Jürgen Conrad danke ich für die Hilfe bei der Strukturaufklärung der Modellverbindungen beider Publikationen, bei den DFT-Kalkulationen. Lydia Foitzik, Mario Wolf und Johannes Günther möchte ich herzlich für die Messungen aller Proben danken.

Weiterer Dank gilt der Core Facility insbesondere Iris Klaiber und Ute Bertsche für das Messen der "Masse"-Proben für beide Publikationen.

Dr. Wolfgang Frey danke ich für die Messung meiner Kristalle sowie für seine Beiträge zu beiden Publikationen.

Besondere Erwähnung und Dank gilt Dr. Robert Amann, zu dem ich in den Jahren hier eine tolle Freundschaft aufbauen konnte. Mit ihm gab es immer sehr fruchtbare und ausgiebige Diskussionen, sei es gesellschaftspolitischer, historischer oder sportlicher Natur. Außerdem hat er mich in die Welt der Biere und in das "Karl-Heinzen" eingeführt. Jedoch gibt es Phänomene, die selbst promovierte Chemiker vor ein absolutes Rätsel stellen: Wie kann ein derart herzensguter Mensch Bayern-Fan sein????

Zudem möchte ich sowohl Mehran Khoshbakhsh Foumani als auch Prerna Aggarwal Bhardwaj für ihre Unterstützung während meiner Projekte ("Synthese-Fragen") und die tollen Gespräche danken.

Auch dem restlichen Arbeitskreis gilt mein Dank für die Zusammenarbeit.

Zuletzt gilt mein Dank meiner Ehefrau Azin Rekowski und meiner Tochter Artemisia Rekowski, die beide eine absolute Stütze während der Zeit waren und mir Kraft und Motivation spendeten als ich sie am dringendsten brauchte. Ihr beide seid der Grund, weshalb ich heute diese Zeilen verfassen darf! Ihr seid mein Leben, meine Liebe und mein Stolz!

10. Eidesstattliche Versicherung gemäß § 7 Absatz 7 der Promotionsordnung der Universität Hohenheim zum Dr. rer. nat.



UNIVERSITÄT
HOHENHEIM

Anlage 2 zur Promotionsordnung der Universität Hohenheim zum Dr. rer. nat.

Eidesstattliche Versicherung gemäß § 7 Absatz 7 der Promotionsordnung der Universität Hohenheim zum Dr. rer. nat.

1. Bei der eingereichten Dissertation zum Thema
Neuartige Kupfer-katalysierte und übergangsmetallfreie Methoden zum Aufbau von
2. Heterocyclen

handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.

3. Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht.
4. Ich habe nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung oder -beratung in Anspruch genommen.
5. Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und der strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt.

Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärung bestätige ich: Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erkläre und nichts verschwiegen habe.

Stuttgart, 14/06/2022
Ort und Datum


Unterschrift

Anlage 3 zur Promotionsordnung der Universität Hohenheim zum Dr. rer. nat.

Eidesstattliche Versicherung, Belehrung

Die Universität Hohenheim verlangt eine Eidesstattliche Versicherung über die Eigenständigkeit der erbrachten wissenschaftlichen Leistungen, um sich glaubhaft zu versichern, dass die Promovendin bzw. der Promovend die wissenschaftlichen Leistungen eigenständig erbracht hat.

Weil der Gesetzgeber der Eidesstattlichen Versicherung eine besondere Bedeutung beimisst und sie erhebliche Folgen haben kann, hat der Gesetzgeber die Abgabe einer falschen eidesstattlichen Versicherung unter Strafe gestellt. Bei vorsätzlicher (also wissentlicher) Abgabe einer falschen Erklärung droht eine Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder eine Geldstrafe.

Eine fahrlässige Abgabe (also Abgabe, obwohl Sie hätten erkennen müssen, dass die Erklärung nicht den Tatsachen entspricht) kann eine Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder eine Geldstrafe nach sich ziehen.

Die entsprechenden Strafvorschriften sind in § 156 StGB (falsche Versicherung an Eides statt) und in § 161 StGB (Fahrlässiger Falscheid, fahrlässige falsche Versicherung an Eides statt) wiedergegeben.

§ 156 StGB: Falsche Versicherung an Eides statt

Wer vor einer zur Abnahme einer Versicherung an Eides statt zuständigen Behörde eine solche Versicherung falsch abgibt oder unter Berufung auf eine solche Versicherung falsch aussagt, wird mit Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe bestraft.

§ 161 StGB: Fahrlässiger Falscheid, fahrlässige falsche Versicherung an Eides statt Abs. 1: Wenn eine der in den §§ 154 und 156 bezeichneten Handlungen aus Fahrlässigkeit begangen worden ist, so tritt Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder Geldstrafe ein.

Abs. 2: Straflosigkeit tritt ein, wenn der Täter die falsche Angabe rechtzeitig berichtigt. Die Vorschriften des § 158 Absätze 2 und 3 gelten entsprechend.

Ich habe die Belehrung zur Eidesstattlichen Versicherung zur Kenntnis genommen.

Stuttgart, 14.06.2022

(Ort, Datum)



(Unterschrift)

11. Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Geburtsdatum: 11.01.1987
Geburtsort: Bytow (Polen)
Anschrift: Blumhardtstr. 5
70599 Stuttgart

Akademischer Werdegang und Wissenschaftliche Abschlüsse

- seit 12/2015 **Promotion in der Fakultät Naturwissenschaft**, Universität Hohenheim, Stuttgart
Fachgebiet: Bioorganische Chemie
Thema: „Neuartige Kupfer-katalysierte und übergangsmetallfreie Methoden zum Aufbau von Heterocyclen“
- 10/2006 – 04/2014 **Diplom-Chemie**, Universität Stuttgart
Diplomarbeit: „Salzeffekte auf das lyotrope Phasendiagramm eines ionischen Flüssigkristalls“ unter der Anleitung von Prof. Dr. Frank Gießelmann
- 09/2003 – 06/2006 **Abitur**, Wirtschaftsgymnasium Öhringen

Sprachkenntnisse

Muttersprache	C1, Experte	A1 – A2, Grundkenntnisse		
Deutsch	Polnisch	Englisch	Französisch	Russisch

Stuttgart, 14.06.2022

(Ort, Datum)



(Unterschrift)

12. Publikationsliste

Transition metal-free diastereospecific synthesis of (Z)-2-arylidene-2,3 dihydrobenzo[b] [1,4] dioxines by reaction of (Z)-1,2-dibromo-3-aryl-2-propenes with catechols

Szymon P. Rekowski, Aabid A. Wani, Jürgen Conrad, Prasad V. Bharatam, Wolfgang Frey, Uwe Beifuss

Tetrahedron **2020**, 76, 131482

A novel copper-catalyzed, hydrazine-free synthesis of N-1 unsubstituted 1H-indazoles using stable guanyldiazones as substrates

Szymon P. Rekowski, Bettina K. Kroener, Deepika Kathuria, Aabid A. Wani, Sumit S. Chourasiya, Jürgen Conrad, Prasad V. Bharatam, Wolfgang Frey, Uwe Beifuss

Tetrahedron **2021**, 91, 132192