

Halogen-Metall-Austauschreaktionen gehören zu den nützlichsten Methoden zur Synthese von Organometallverbindungen. Der Halogen-Lithium-Austausch, erstmalig unter-

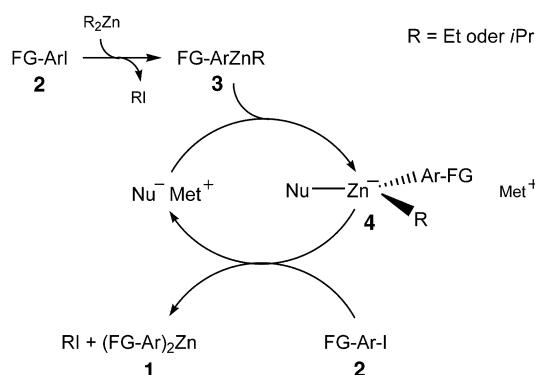
[*] Dipl.-Chem. F. F. Kneisel, M. Dochnahl, Prof. Dr. P. Knochel
Ludwig-Maximilians-Universität München
Department Chemie
Butenandtstraße 5–13, Haus F, 81377 München (Deutschland)
Fax: (+49) 89-2180-77680
E-mail: knoch@cup.uni-muenchen.de

[**] Wir danken dem Fonds der chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung, der BASF AG (Ludwigshafen) und der Chemetall GmbH (Frankfurt) für Chemikalienspenden sowie Florence Darbour für vorbereitende Experimente. F.F.K. dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft für ein Stipendium (KN 347/6-1).

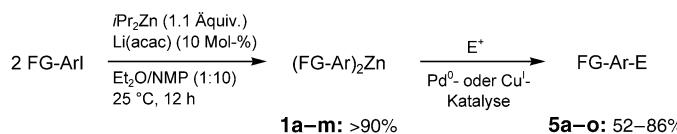
 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

sucht von Wittig et al.^[1] und Gilman et al.^[2] ist zu einer wichtigen Synthesemethode für funktionalisierte Aryl- und Heteroaryl-Lithiumverbindungen entwickelt worden.^[3] Halogen-Magnesium-^[4] und Halogen-Kupfer-Austauschreaktionen^[5] wurden in den letzten Jahren intensiv erforscht, da sie einen einfachen Zugang zu mehrfach funktionalisierten Organometallverbindungen bieten.^[6] Die Austauschgeschwindigkeit dieser Reaktionen ist jedoch beträchtlich niedriger als beim Halogen-Lithium-Austausch. Ähnlich kann auch die Halogen-Zink-Austauschreaktion nur zur Herstellung von primären und sekundären Dialkylzinkverbindungen genutzt werden,^[7] während sie im Falle der aromatischen Iodide versagt.^[8,9] Bei unseren Untersuchungen des Iod-Zink-Austausches hatten wir beobachtet, dass Magnesiumsalze den Austausch um das ca. 200fache beschleunigen.^[7a] Dieser Beschleunigungseffekt war jedoch für die Synthese von Diarylzinkverbindungen noch nicht hinreichend groß. Aus diesem Grund haben wir die Reaktionsparameter (Lösungsmittel, Additive) im Detail untersucht, sodass wir hiermit über die erste katalysierte Iod-Zink-Austauschreaktion berichten können.

Mit der Iod-Zink-Austauschreaktion sind Diarylzinkverbindungen des Typs **1** ausgehend vom jeweiligen Aryliodid des Typs **2** zugänglich (Schema 1 und 2). Vorbereitende Versuche zeigten, dass kein Austausch stattfindet, wenn ein Aryliodid mit Et_2Zn oder $i\text{Pr}_2\text{Zn}$ in THF oder Ether versetzt wird. In einem Lösungsmittelgemisch aus Ether und *N*-Methylpyrrolidon (NMP) (1:10) wird hingegen bei 25 °C ein Austausch beobachtet. Dieser liefert die gemischte Diorganozinkverbindung FG-ArZnR (**3**, R = Et oder *i*Pr, FG = funktionelle Gruppen).^[10] Wir schlossen daher, dass wir, um auch die zweite Alkylgruppe zu übertragen, die intermediäre Zinkspezies **3** durch Überführung in einen at-Komplex vom Typ **4** aktivieren müssten. Dies ist analog zur Suzuki-Reaktion, bei der die Boronsäure durch Zugabe einer Base in ein Boronat überführt wird.^[11]



Schema 1. Katalysezyklus der Iod-Zink-Austauschreaktion.



Schema 2. Nucleophile Katalyse des Iod-Zink-Austausches mit Li(acac) als Katalysator.

Nach der Übertragung der ersten R-Gruppe – unter Bildung von RI und FG-ArZnR – wird das nucleophile Reagens $\text{Nu}^- \text{Met}^+$ zurückgebildet, was bedeutet, dass die Verwendung katalytischer Mengen dieses Aktivators im Prinzip ausreichend sein sollte. Dementsprechend versetzten wir Methyl-(4-iodbenzoat) (**2a**) bei 25 °C in Gegenwart unterschiedlicher Salze in einem Ether-NMP-Gemisch (1:10) mit $i\text{Pr}_2\text{Zn}$ ^[12] (Tabelle 1). $\text{Mg}(\text{acac})_2$ und MgCl_2 sind

Tabelle 1: Einfluss unterschiedlicher Metallsalze auf die Geschwindigkeit des Iod-Zink-Austausches von **2a** mit $i\text{Pr}_2\text{Zn}$ in Ether-NMP-Mischungen (1:10) bei 25 °C und einer Reaktionszeit von 15 Minuten.

Eintrag	Additiv ^[a]	Umsatz [%] ^[b]
1	MgCl_2	30
2	MgBr_2	15
3	MgI_2	2
4	Bu_4NI	10
5	LiCl	0
6	LiBF_4	2
7	LiClO_4	2
8	$\text{Li}(\text{acac})$	87
9	$\text{Mg}(\text{acac})_2$	33
10	$\text{Cs}(\text{acac})$	84
11	$\text{Zn}(\text{acac})_2$	2

[a] 10 Mol-% Metallsalz wurden hinzugefügt. [b] Der Umsatz wurde gaschromatographisch mit Tetradecan als internem Standard bestimmt; Genauigkeit $\pm 2\%$.

die aktivsten magnesiumhaltigen Additive (Einträge 1–3 und 9), und Li(acac) ist das bei weitem aktivste lithiumhaltige Additiv (Einträge 5–8). Interessanterweise zeigte sich, dass Cs(acac) genauso aktiv ist wie Li(acac), $\text{Zn}(\text{acac})_2$ hingegen keinerlei katalytische Wirkung hat (Einträge 10 und 11).

Diese Resultate untermauern den oben vorgeschlagenen Mechanismus einer nucleophilen Katalyse (Schema 1). Es zeigt sich, dass $i\text{Pr}_2\text{Zn}$ ^[12] ein besseres Dialkylzink-Austauschreagens als Et_2Zn und Me_2Zn ist. Da $i\text{Pr}_2\text{Zn}$ aber äußerst leicht entflammbar ist, haben wir ein alternatives Verfahren entwickelt, bei dem $s\text{Bu}_2\text{Zn}$ in situ durch Reaktion von $s\text{BuLi}$ und ZnCl_2 (0.5 Äquiv., –78 °C bis RT, Reaktion über Nacht) und anschließende Filtration hergestellt wird (siehe Experimentelles). Damit ergibt die Reaktion von Methyl-(4-iodbenzoat) (**2a**, 1 Äquiv.) mit $i\text{Pr}_2\text{Zn}$ (0.55 Äquiv.) in Gegenwart von Li(acac) (10 Mol-%) in einem Ether-NMP-Gemisch (1:10) nach 12 h bei 25 °C das gewünschte Produkt (Schema 2). Die Acylierung mit Benzoylchlorid (1.5 Äquiv.) ergibt nach Zugabe von $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ ^[13] (10 Mol-%) nach 5 h bei 50 °C 4-Carbomethoxybenzophenon (**5a**) mit einer Ausbeute nach Isolierung von 82 % (bei einem 2-mmol-Ansatz) und 75 % (bei einem 25-mmol-Ansatz) (Eintrag 1 von Tabelle 2). Palladiumkatalysierte Negishi-Kreuzkupplungen^[14] lassen sich mit ausgezeichneten Ergebnissen ausführen. Die Reaktion von Di(2-carboethoxyphenyl)zink (**1b**) mit 1-Iod-4-nitrobenzol in Gegenwart einer katalytischen Menge von $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (2.5 Mol-%) und Tri(2-furyl)phosphoran (tfp, 5.0 Mol-%) liefert nach einer Reaktionszeit von 10 h bei Raumtemperatur das funktionalisierte Biphenyl **5b** mit einer Ausbeute von 71 % (Eintrag 2).^[15] Eine zusätzliche Methoxygruppe an den Arylringen des Zinksubstrats erhöht die

Tabelle 2: Reaktion der mehrfach funktionalisierten Diarylzinkverbindungen **1** mit Elektrophilen in Gegenwart eines Kupfer- oder Palladium-Katalysators.

Nr.	1	Elektrophil	Produkt 5	Ausb. ^[a]	Nr.	1	Elektrophil	Produkt 5	Ausb. ^[a]
1		PhCOCl		82 ^[c,f] 75 ^[b,c,f]	9				81 ^[d,e]
2			71 ^[d,e]	10				52 ^[d,e]	
3			83 ^[d,e]	11				84 ^[c,e]	
4		Me3SnCl		66 ^[f]	12				75 ^[d,e]
5			86 ^[d,e]	13				77 ^[c,f]	
6			84 ^[d,e]	14				60 ^[d,e]	
7			77 ^[d,e]	15				60 ^[c,e] 54 ^[c,f]	
8		MeCOCl		87 ^[d,e]					

[a] Ausbeuten (in %) der analytisch reinen Verbindungen nach Isolierung. [b] Ausbeute eines 25-mmol-Ansatzes. [c] In Gegenwart von CuCN·2 LiCl (20 Mol-%). [d] In Gegenwart von Pd(dba)₂ (2.5 Mol-%) und tfp (5.0 Mol-%). [e] Mit iPr₂Zn als Austausch-Reagens. [f] Mit sBu₂Zn, in situ hergestellt durch Transmetallierung von sBuLi, als Austausch-Reagens.

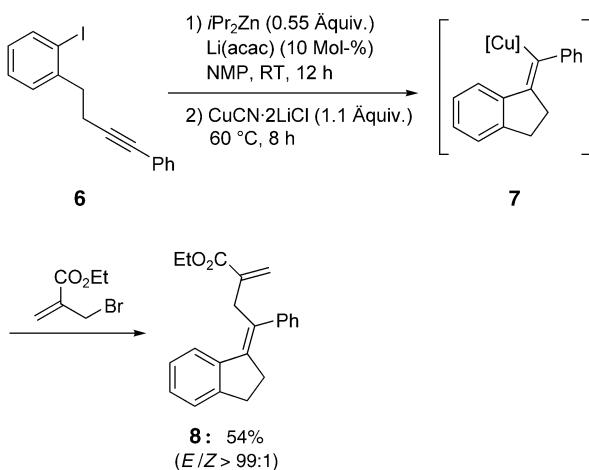
Reaktivität. So liefert **1c** das Biphenyl **5c** in 83 % Ausbeute (Eintrag 3).

Die eingesetzten Organozinkreagentien tolerieren eine Vielzahl von Funktionalitäten. So gelang die Herstellung des Isothiocyanat-substituierten **1d**, dessen Reaktion mit Me₃SnCl (4 h, 25 °C) mit einer Ausbeute von 66 % zum Arylzinn-Derivat **5d** führt. Sowohl Substituenten mit Donor- (z.B. Methoxygruppen) als auch solche mit Acceptorcharakter (z.B. Cyangruppen) können in den Diarylzinkverbindungen präsent sein (**1e–g**, Einträge 5–8). Interessanterweise ist auch eine Ketofunktion mit den milden Bedingungen des Iod-

Zink-Austausches kompatibel. Die Diarylzinkverbindungen **1h** und **1i** konnten unter Palladium-Katalyse mit Methyl-(4-iodbenzoat) gekuppelt werden. Mit **1h** wurde eine gute (81 %, Eintrag 9), mit **1i** eine zufriedenstellende Ausbeute erzielt (52 %, Eintrag 10), was zeigt, dass in diesem Falle eine konkurrierende Deprotonierung der Acetylgruppe auftreten könnte. Auch die heterocyclische Zinkverbindung **1j** wurde hergestellt. Allylierung in Gegenwart einer katalytischen Menge von Kupfer(I) ergab das erwartete Produkt **5k** in einer Ausbeute von 84 % (Eintrag 11). Überraschenderweise konnten sogar Diarylzinkverbindungen mit Aldehydfunktion

unter Standardbedingungen synthetisiert werden (**1k–m**, Einträge 12–15).^[16] Acylierung oder Allylierung lieferte die mehrfach funktionalisierten Produkte **5l**, **5m** und **5o** mit Ausbeuten von 75, 77 und 60% (Einträge 12, 13 und 15). Eine Negishi-Kreuzkupplung mit Methyl-(4-iodbenzoat) führte zu dem erwarteten Biphenyl **5n** in 60% Ausbeute (Eintrag 14).

Abschließend untersuchten wir ausgehend vom leicht zugänglichen Alkinyliodid **6**^[17] eine intramolekulare Carbo-metallierung (Schema 3).^[18] Die Reaktion mit *iPr*₂Zn (0.55 Äquiv.) in Gegenwart von Li(acac) (10 Mol-%) bei



Schema 3. Durch einen Iod-Zink-Austausch eingeleitete Carbocuprierung.

25°C in NMP liefert nach 12 h das gewünschte Diarylzink-Reagens, das nach Hinzufügen von CuCN·2LiCl^[13] (1 Äquiv.) reibungslos eine intramolekulare Carbocuprierung unter stereoselektiver Bildung des Kupfer-Reagens **7** eingeht. Dieses wurde mit Ethyl-((2-brommethyl)acrylat) abgefangen,^[19] wobei das tetrasubstituierte *E*-Alken **8** (*E*:*Z* > 99:1) in 54% Gesamtausbeute erhalten wurde (THF/NMP, 25°C, 12 h).

Zusammenfassend haben wir über die erste nucleophile Katalyse des Iod-Zink-Austausches berichtet. Die milden Reaktionsbedingungen lassen eine Vielzahl an funktionellen Gruppen zu (Ketone, Isothiocyanate, Aldehyde), sodass eine Reihe mehrfach funktionalisierter Diarylzink-Verbindungen synthetisiert werden konnte. Gegenwärtig untersuchen wir sowohl die Bandbreite dieser Reaktion als auch die Übertragung des katalytischen Ansatzes auf andere Systeme.

Experimentelles

In-situ-Präparation von *sBu*₂Zn: Eine Lösung von *sec*-Butyllithium in Cyclohexan (ca. 1.4M) wird über eine Umkehrfritte durch Celite filtriert. Die Konzentration des Alkyllithium-Reagens wird mit bekannten Methoden bestimmt.^[20] Die Lösung wird auf 0°C gekühlt und im Vakuum auf ca. 10% ihres Volumens eingeengt. Die orangefarbene, hoch viskose Flüssigkeit wird auf –78°C gekühlt. Eine Lösung von Zinkchlorid in Ether (1.0M, 0.5 Äquiv.) wird langsam hinzugegeben. Die Lösung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht unter Lichtausschluss gerührt. Ausgefallenes Lithiumchlorid wird entweder durch Dekantieren, Filtrieren oder Zentrifugieren abgetrennt. Die erhaltene lichtempfindliche Lösung von *sBu*₂Zn in Ether hat eine Konzentration von ungefähr 0.6–0.8M (Bestimmung durch iodolytische Titration, siehe auch Hintergrundinformationen).

Iod-Zink-Austausch und anschließende kupferkatalysierte Allylierung am Beispiel der Synthese von **5m**: In einem trockenen 10-mL-Rundkolben unter Argon werden 3-Iod-4,5-dimethoxybenzaldehyd (584 mg, 2.0 mmol, 1.0 Äquiv.) und Li(acac) (21 mg, 0.2 mmol, 0.1 Äquiv.) in wasserfreiem NMP (1.5 mL) vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Die zuvor hergestellte *sBu*₂Zn-Lösung (1.4 mL einer 0.8M Lösung, 1.1 mmol, 0.55 Äquiv.) wird zugegeben und das Reaktionsgemisch 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Bildung des Zinkreagens **11** kann gaschromatographisch mit Tetradecan als internem Standard verfolgt werden. Das gebildete **11** wird mit Allylbromid (363 mg, 3.0 mmol, 1.5 Äquiv.) in Gegenwart von CuCN·2LiCl (0.2 mL, 0.2 mmol, 0.1 Äquiv.) umgesetzt. Nach 5 h war die Reaktion beendet (die Abnahme des Zinkreagens wurde gaschromatographisch verfolgt). Die Lösung wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt, die wässrige Phase mit Ether extrahiert (3 × 30 mL), das Lösungsmittel entfernt und das Produkt anschließend säulenchromatographisch gereinigt (Pentan/Ether 80:20). Der Aldehyd **5m** wurde in Form eines farblosen Öls mit einer Ausbeute von 77% (317 mg, 1.54 mmol) erhalten.

Eingegangen am 13. November 2003 [Z53316]
Online veröffentlicht am 27. Januar 2004

Stichwörter: Iod-Zink-Austausch · Kreuzkupplungen · Kupfer · Nucleophile Katalyse · Palladium

- [1] a) G. Wittig, U. Pockels, H. Dröge, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1938**, *71*, 1903; b) G. Wittig, U. Schöllkopf, *Tetrahedron* **1958**, *91*; c) W. F. Bailey, J. J. Patricia, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *352*, 1.
- [2] a) H. Gilman, W. Langham, A. L. Jacoby, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 106; b) R. G. Jones, H. Gilman, *Org. React.* **1951**, *6*, 339.
- [3] a) W. F. Bailey, J. J. Patricia, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *352*, 1; b) W. F. Bailey, E. R. Punzalan, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5404; c) W. F. Bailey, J. D. Brubaker, K. P. Jordan, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *681*, 210; d) E. Negishi, D. R. Swanson, C. J. Rousset, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5406; e) G. Boche, M. Schimeczek, J. Ciosowski, P. Piskorz, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *1851*; f) H. J. Reich, M. J. Bevan, B. O. Gudmundsson, C. L. Puckett, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3586; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3436; g) C. E. Tucker, T. N. Majid, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3983.
- [4] a) L. Boymond, M. Rottländer, G. Cahiez, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1801; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1701; b) A. E. Jensen, W. Dohle, I. Sapountzis, D. M. Lindsay, V. A. Vu, P. Knochel, *Synthesis* **2002**, *565*; c) P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4438; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302.
- [5] a) C. Piazza, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3397; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3263; b) X. Yang, T. Rotter, C. Piazza, P. Knochel, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1229.
- [6] A. Boudier, L. O. Bromm, M. Lotz, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4584; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4415.
- [7] a) L. Micouin, P. Knochel, *Synlett* **1997**, *327*; b) ein durch Mg(OTf)₂ katalysierter Iod-Magnesium-Austausch: R. W. Hoffmann, M. Brönstrup, M. Müller, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 313.
- [8] Eine Cobalt-katalysierte Synthese von Organozinkverbindungen mit metallischem Zink: a) H. Fillon, C. Gosmini, J. Perichon, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3867; zur Verwendung von aktiviertem Zink, siehe: b) R. D. Rieke, *Science* **1989**, *246*, 1260; c) L. Zhu, R. M. Wehmeyer, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1445.
- [9] Zur Verwendung von Lithiumzinkaten als Transmetallierungs-Reagenzien, siehe: M. Uchiyama, M. Koike, M. Kameda, Y. Kondo, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8733.
- [10] Zur enantioselektiven Addition gemischter ArZn(Aalkyl)-Verbindungen, siehe: C. Bolm, J. P. Hildebrand, K. Muniz, N.

- Hermanns, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3382; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3284.
- [11] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
 - [12] A. Boudier, C. Darcel, F. Flachsmann, L. Micouin, M. Oestreich, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2748.
 - [13] P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390.
 - [14] a) E. Negishi, L. F. Valente, M. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3298; b) M. Kobayashi, E. Negishi, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5223; c) E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340.
 - [15] a) I. Klement, M. Rottländer, C. E. Tucker, T. N. Majid, P. Knochel, P. Venegas, G. Cahiez, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7201; b) A. Staubitz, W. Dohle, P. Knochel, *Synthesis* **2003**, 233.
 - [16] Mit 2-Iodbenzaldehyd wurden keine eindeutigen Resultate erhalten. Dies weist auf die Bildung einer mäßig stabilen Diarylzink-Verbindung hin, auf die aus GC-MS-Experimenten geschlossen werden konnte.
 - [17] Das Alkinyliodid **6** wurde in zwei Stufen aus 1-Brommethyl-2-iodbenzol nach Literaturangaben hergestellt: D. Bouyssi, G. Balme, *Synlett* **2001**, 1191.
 - [18] S. A. Rao, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5735.
 - [19] J. Viliéras, M. Rambaud, *Synthesis* **1982**, 924.
 - [20] H.-S. Lin, L. Paquette, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2503.