

Organozink-Verbindungen

DOI: 10.1002/ange.200601450

Effiziente Synthese funktionalisierter zinkorganischer Verbindungen durch direkte Insertion von Zink in organische Bromide und Iodide***Arkady Krasovskiy, Vladimir Malakhov,
Andrei Gavryushin und Paul Knochel**

Organozink-Verbindungen sind wegen ihrer guten Kompatibilität mit einer großen Zahl funktioneller Gruppen wichtige Intermediate in der organischen Chemie.^[1] Die direkte Insertion von Zink in organische Halogenide ist die einfachste Methode zur Herstellung funktionalisierter Organozinkhalogenide.^[1] Wenn auch diverse polare Lösungsmittel wie Dimethylacetamid, Hexamethylphosphoramid, *N,N*-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Tetramethylharnstoff verwendet werden können,^[2] so ist doch Tetrahydrofuran das gebräuchlichste und praktischste Solvens.^[3] Die Synthese von Arylzinkiodiden aus Iodarenen kann in THF normalerweise nur unter Verwendung von Rieke-Zink^[1b,4] erreicht werden; alternativ benötigt man elektronenziehende Substituenten in *ortho*-Position der Iodarene wie auch eine erhöhte Reaktionstemperatur.^[3] Die Verwendung von Rieke-Zink ermöglicht außerdem die Synthese von Alkylzinkreagentien aus Bromalkanen anstelle der entsprechenden Iodalkane.^[5] Da

[*] Dr. A. Krasovskiy, V. Malakhov, A. Gavryushin, Prof. Dr. P. Knochel
Ludwig-Maximilians-Universität München
Department Chemie & Biochemie
Butenandtstraße 5–13, Haus F, 81377 München (Deutschland)
Fax: (+49) 89-218-077-680
E-Mail: paul.knochel@cup.uni-muenchen.de

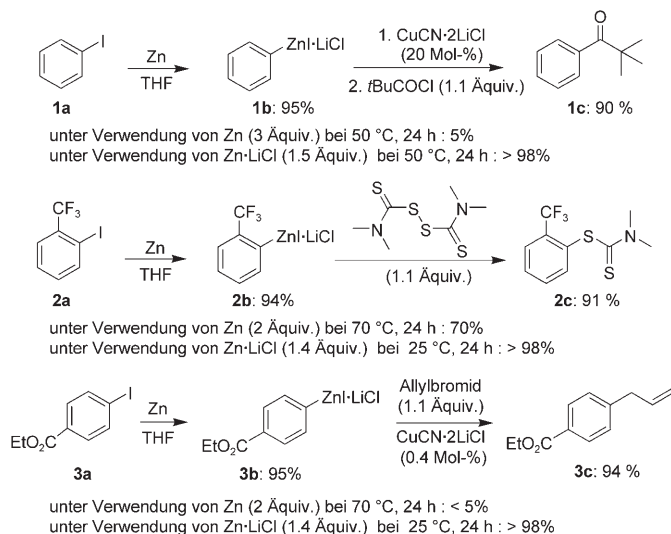
[**] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie und den Merck Research Laboratories (MSD) sowie der DFG für finanzielle Unterstützung. Ebenso danken wir der Chemetall GmbH (Frankfurt) und der BASF AG (Ludwigshafen) für großzügige Chemikalienspenden.



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

jedoch die Aktivität von Rieke-Zink mit der Zeit abnimmt, wäre es wünschenswert, eine praktische Methode zur Zinkinsertion unter Verwendung von kommerziell erhältlichem Zinkpulver zu entwickeln.

Kürzlich konnten wir zeigen, dass die Zugabe von LiCl den Br/Mg-Austausch beschleunigt.^[6] Hier präsentieren wir nun ein neues Verfahren zur Synthese funktionalisierter Aryl- und Alkylzinkverbindungen durch direkte Insertion von kommerziell erhältlichem Zinkpulver^[7] in Gegenwart von LiCl in THF. Nach diesem Verfahren konnten durch Umsetzung von Iodbenzol (**1a**) mit kommerziellem Zinkpulver [3 Äquiv., 150 mesh, aktiviert durch Zugabe von 1,2-Dibromethan (5 Mol-%) und Trimethylsilylchlorid (1 Mol-%)]^[7] nach 24 h bei 50 °C nur 5 % Umsatz erreicht werden. Dagegen wurde bei Zugabe von 1.5 Äquiv. LiCl nach 7 h bei 50 °C vollständiger Umsatz zu Phenylzinkiodid (**1b**) beobachtet. Nach Reaktion mit Pivaloylchlorid in Gegenwart von CuCN·2LiCl wurde **1c** in 90 % Ausbeute erhalten. Elektronenziehende Gruppen in *ortho*- (siehe **2a**) oder *para*-Position (siehe **3a**) erhöhen die Insertionsrate beträchtlich, und die entsprechenden Arylzinkiodide lassen sich bei Raumtemperatur effizient herstellen (> 98 % Umsatz; Schema 1). Ohne LiCl gelingt hingegen die Insertion von Zink in 1-Iod-2-trifluormethylbenzol (**2a**) lediglich bei 70 °C und in niedriger Ausbeute, und mit Ethyl-4-iodbenzoat (**3a**) findet keine Insertion statt (70 °C, 24 h, Umsatz < 5 %). Die so erhaltenen Arylzinkiodide **2b** und **3b** reagieren sauber mit Elektrophilen wie Tetramethylthiuramdisulfid^[8] und Allylbromid, und man erhält die Produkte **2c** und **3c** in Ausbeuten von 91 bzw. 94 % (Schema 1).



Schema 1. Insertion von Zn in Gegenwart und in Abwesenheit von LiCl. Die Ausbeuten an den Formelnummern **1b–3b** wurden per Titration errechnet; die Angaben > 98 % resultieren aus GC-Messungen.

4-Anisylzinkiodid (**4a**) kann durch Insertion von Zink in Gegenwart von LiCl bei 50 °C in THF in 93 % Ausbeute hergestellt werden (Nr. 1, Tabelle 1).^[9] Eine Vielzahl funktionalisierter Arylzinkiodide mit einer Ester-, Nitril- oder Amidgruppe wie **5a–8a** kann problemlos und in hohen Aus-

beuten hergestellt (92–95 %) und mit Elektrophilen umgesetzt werden (Nr. 2–5, Tabelle 1). Eine empfindliche Methylketon-Einheit ist ebenfalls mit den milden Insertionsbedingungen kompatibel. 4-Acetylphenylzinkiodid (**9a**) wurde bei 25 °C innerhalb von 3 h in 87 % Ausbeute gebildet, und eine Kupfer-katalysierte Acylierung führte in 88 % Ausbeute zum Diketon **9b** (Nr. 6, Tabelle 1). Interessanterweise kann selbst eine Aldehydfunktion toleriert werden. So wurden Formyl-substituierte Aryl- und Heteroarylzinkiodide (**10a** und **11a**) durch direkte Insertion bei Raumtemperatur in guten Ausbeuten erhalten (Nr. 7 und 8, Tabelle 1). Übergangsmetall-katalysierte Kupplungen mit Ethyl-4-iodbenzoat (1 Mol-% [Pd(PPh₃)₄]) und Ethyl(2-bromomethyl)acrylat (0.4 Mol-% CuCN·2LiCl) führten in 85 und 81 % Ausbeute zu den gewünschten funktionalisierten Aldehyden **10b** bzw. **11b** (Nr. 7 und 8, Tabelle 1).

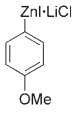
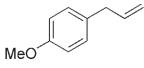
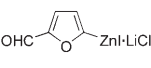
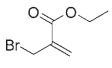
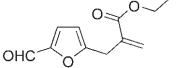
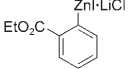
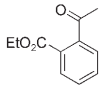
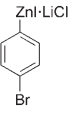
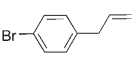
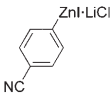
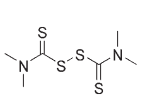
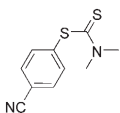
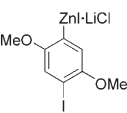
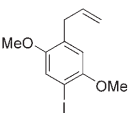
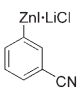
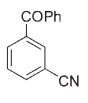
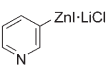
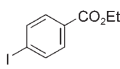
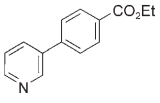
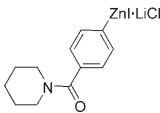
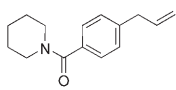
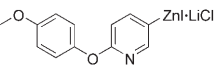
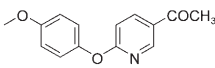
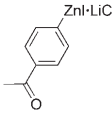
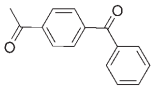
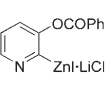
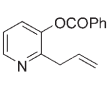
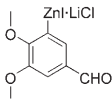
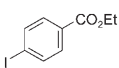
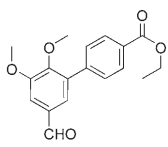
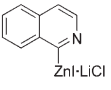
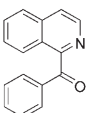
Die Insertion verläuft sehr chemoselektiv: Wir konnten bei der Reaktion von 4-Bromiodbenzol (50 °C, 6 h) mit Zn/LiCl nur die Insertion in die C-I-Bindung beobachten, die zum Zinkreagens **12a** (96 %) führt. Die anschließende Allylierung ergibt das Arylbromid **12b** in 96 % Ausbeute (Nr. 9, Tabelle 1). Darüber hinaus ist im Falle von Diiodarenen die selektive Synthese der entsprechenden monometallierten Spezies möglich (**13a**, Nr. 10, Tabelle 1). Durch eine schrittweise Insertion in 2,5-Diiodthiophen (**14a**) lassen sich zwei unterschiedliche Elektrophile einführen (Schema 2). So erhält man aus der Reaktion des Diiodids **14a** mit Zn/LiCl und darauf folgender Kupfer(I)-katalysierter Acylierung das Keton **14b**, das durch eine Insertions-Allylierungs-Sequenz weiter funktionalisiert werden kann; so erhält man das Thiophen **14c** in 82 % Gesamtausbeute. Wahlweise kann auch die Bildung einer Dimetallspezies erreicht werden.^[10] Folglich reagiert 2,2'-Diiodbiphenyl (**15a**) problemlos bei 50 °C mit Zn/LiCl (5 Äquiv.), wodurch Bis(Iodozincio)biphenyl (**15b**) in 94 % Ausbeute erhalten wird. Nach Kupfer(I)-katalysierter Kupplung mit Allylbromid entsteht das Biphenyl-Derivat **15c** in 77 % Ausbeute.

Auch für heterocyclische Iodide wird eine glatte Zinkinsertion beobachtet. So reagieren verschiedenste Iodpyridine sowie 1-Isochinolin bei Raumtemperatur glatt mit Zinkpulver, und man erhält die Heteroarylzinkiodide **16a–19a** in Ausbeuten über 90 % (Nr. 11–14, Tabelle 1). Diese zinkorganischen Verbindungen wurden effizient mit einer großen Bandbreite an Elektrophilen unter Übergangsmetallkatalyse zu den funktionalisierten Aza-Heterocyclen **16b–19b** in Ausbeuten von 83–90 % umgesetzt.

Im Falle aktivierter Arene und Heteroarene ist auch eine Zinkinsertion in eine C-Br-Bindung möglich. Entsprechend wurde das funktionalisierte Zinkreagens **20b** bei Raumtemperatur ausgehend vom Bromdiester **20a** in 91 % Ausbeute hergestellt. Die Reaktion mit Allylbromid führt in 90 % Ausbeute zum allylierten Diester **20c**. In ähnlicher Weise liefert die Reaktion von Ethyl-5-brom-2-furoat (**21a**) mit Zn/LiCl binnen 12 h bei 25 °C das entsprechende Furylzinkreagens **21b** in 92 % Ausbeute. Dieses wurde in Gegenwart von [Pd(PPh₃)₄] (1 Mol-%) in einer Kreuzkupplung mit 4-Iodbenzonitril eingesetzt (Schema 3).^[11]

Der Gebrauch von Zinkpulver in Gegenwart von Lithiumchlorid ermöglicht erstmals eine praktische Synthese der

Tabelle 1: Synthese und Reaktionen funktionalisierter aromatischer und heteroaromatischer Zinkreagentien.

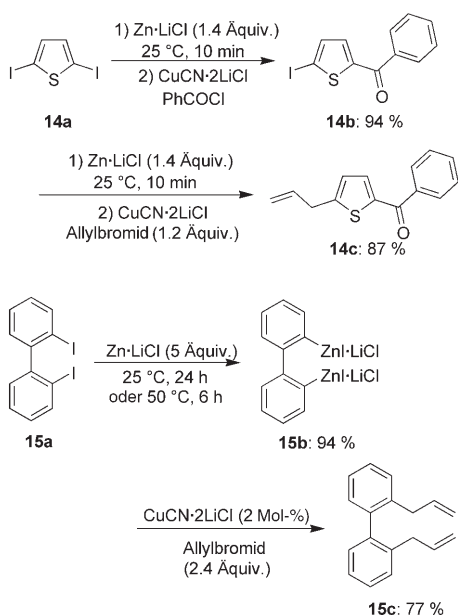
Nr.	Zinkreagens, Ausb. [%] ^[a]	T [°C], t [h]	Elektrophil	Produkt, Ausb. [%] ^[b]	Nr.	Zinkreagens, Ausb. [%] ^[a]	T [°C], t [h]	Elektrophil	Produkt, Ausb. [%] ^[b]
1		50, 90	AllBr ^[c]	 4b: 94	8		25, 2.5		 11b: 81
2		25, 1	AcCl ^[d]	 5b: 90	9		50, 6	AllBr ^[c]	 12b: 96
3		50, 3		 6b: 89	10		50, 120	AllBr ^[c]	 13b: 89
4		50, 6	PhCOCl ^[d]	 7b: 88	11 ^[e]		25, 8		 16b: 87
5		25, 24	AllBr ^[c]	 8b: 96	12		25, 24	CH ₃ COCl ^[d]	 17b: 83
6		25, 3	PhCOCl ^[d]	 9b: 88	13		25, 12	AllBr ^[c]	 18b: 85
7 ^[e]		25, 12		 10b: 85	14		25, 12	PhCOCl ^[d]	 19b: 90

[a] Ausbeute, abgeschätzt nach Titration mit I₂. [b] Ausbeute an isoliertem, analytisch reinem Produkt bezogen auf die Molarität des Zinkreagens. [c] 2 Mol-% CuCN·2 LiCl wurden zugegeben. [d] 20 Mol-% CuCN·2 LiCl wurden zugegeben. [e] 1 Mol-% [Pd(PPh₃)₄] wurde zugegeben.

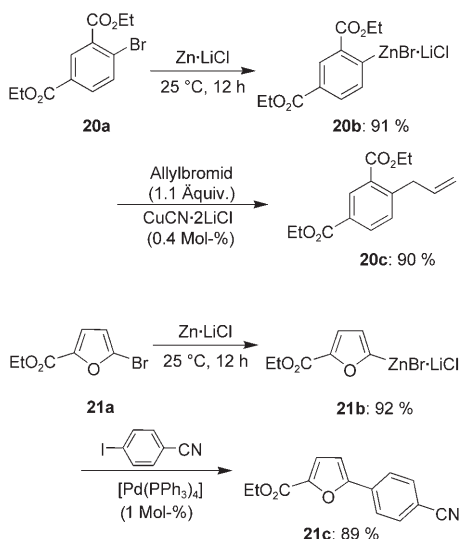
funktionalisierten aliphatischen Zinkreagentien **22a–30a** ausgehend von den Alkylbromiden (Tabelle 2). So reagieren nichtaktiviertes *n*-Octylbromid und 1-Brom-5-chlorpentan sauber mit Zn·LiCl zu den entsprechenden Alkylzinkreagentien in über 92 % Ausbeute. Die Reaktion mit PhCOCl in Gegenwart katalytischer Mengen Pd⁰ ergibt die Ketone **22b** und **23b** in jeweils 89 % Ausbeute (Tabelle 2).^[11] Die Bildung von Cyclobutylmethylzinkbromid **24a** läuft ohne Bildung von Ringöffnungsprodukten ab, und man erhält nach Allylierung den ungesättigten Ester **24b**. Funktionalisierte Zinkverbindungen wie **25a–27a** können ebenso in hohen Ausbeuten hergestellt werden. Die Pd-katalysierte Kupplung dieser Zinkreagentien mit Ethyliodbenzoaten führt in guten Ausbeuten zu den difunktionalisierten Arenen **25b–27b** (Nr. 4–6, Tabelle 2). Die Insertion verläuft im Falle sekundärer Alkyl-

bromide ebenfalls effizient und liefert die Alkylzinkreagentien **28a** und **29a** in 96 bzw. 93 % Ausbeute. Adamantylzinkbromid (**30a**) wird in 83 % Ausbeute durch direkte Insertion von Zink in Gegenwart von LiCl erhalten. Die sekundären Alkylzinkreagentien **28a–30a** zeigen eine gute Reaktivität gegenüber Elektrophilen (Nr. 7–9, Tabelle 2). Schließlich ermöglicht die Zinkinsertion in Gegenwart von LiCl die glatte Synthese des Alkenylzinkreagens **31b** ausgehend von α -Bromstyrol (**31a**). Die Kupfer(I)-katalysierte Acylierung mit Benzoylchlorid ergibt im Anschluss das ungesättigte Keton **31c** in 81 % Ausbeute (Schema 4).

Über den Ursprung der Aktivierung von Zinkpulver mit Lithiumchlorid lässt sich nur mutmaßen. Die Rolle von LiCl könnte sein, dass es die gebildete zinkorganische Spezies rasch von der Metalloberfläche entfernt, wobei hoch lösliche



Schema 2. Chemoselektive Zinkinsertion in Diiodide.



Schema 3. LiCl-vermittelte Zinkinsertion in aromatische und heteroaromatische Bromide.

Komplexe des Typs $RZnX \cdot LiCl$ entstehen, und somit sehr schnell die Reaktion eines weiteren Moleküls RX ermöglicht, da eine konkurrierende Desaktivierung der Metalloberfläche vermieden wird.

Wir haben gezeigt, dass die Verwendung von Zinkpulver in Gegenwart von LiCl in THF die einfache Synthese einer großen Bandbreite funktionalisierter Aryl- und Heteroaryl-zinkverbindungen in hohen Ausbeuten ermöglicht. Die Synthese von Alkylzinkreagentien erfolgte ausgehend von billigen und leicht zugänglichen Alkylbromiden. Alle Reaktionen finden in einem praktikablen Temperaturbereich statt (25–50 °C) und können auch in größerem Maßstab durchgeführt werden. Eine Erweiterung dieses Themengebietes ist derzeit in Arbeit.^[12]

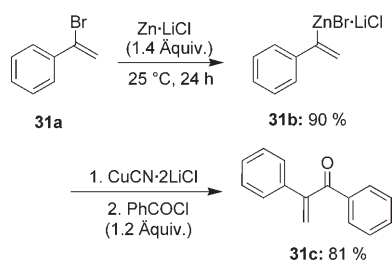
Tabelle 2: Synthese und Reaktionen von aliphatischen Zinkreagentien.

Nr.	Zinkreagens, Ausb. [%] ^[a]	T [°C], t [h]	Elektrophil	Produkt, Ausb. [%] ^[b]
1	$n\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{ZnBr} \cdot \text{LiCl}$			
	22a: 92	50, 24	PhCOCl ^[c]	22b: 89
2	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_5\text{ZnBr} \cdot \text{LiCl}$			
	23a: 93	50, 12	PhCOCl ^[c]	23b: 89
3				
	24a: 86	50, 50		24b: 82
4	$\text{AcO}(\text{CH}_2)_4\text{ZnBr} \cdot \text{LiCl}$			
	25a: 96	50, 3		25b: 83
5	$\text{EtO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{ZnBr} \cdot \text{LiCl}$			
	26a: 95	50, 1		26b: 93
6	$\text{NC}(\text{CH}_2)_4\text{ZnBr} \cdot \text{LiCl}$			
	27a: 95	50, 6		27b: 88
7			PhCOCl ^[c]	
	28a: 96	50, 24		28b: 94
8			PhCOCl ^[c]	
	29a: 93	50, 18		29b: 90
9				
	30a: 83	50, 24		30b: 79

[a] Ausbeute, abgeschätzt nach Titration mit I_2 . [b] Ausbeute an isoliertem, analytisch reinem Produkt bezogen auf die Molarität des Zinkreagens. [c] 0.1 Mol-% $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ ($\text{dba} = \text{trans,trans}$ -Dibenzylidenacetone) und 0.2 Mol-% S-Phos^[14] wurden zugegeben. [d] 1 Mol-% $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ wurde zugegeben.

Experimentelles

Allgemeine Arbeitsvorschrift. Synthese von **3c** (Schema 1): Wasserfreies LiCl (5 mmol) wurde in einen Ar-gespülten Kolben überführt und 20 min bei 150–170 °C im Hochvakuum (1 mbar) getrocknet. Zinkpulver (7 mmol, 1.4 Äquiv., 150 mesh, Chemetall oder 325 mesh, Strem) wurde unter Argon zugegeben, und die heterogene Mischung aus Zn und LiCl wurde erneut 10–20 min bei 150–170 °C im Hochvakuum (1 mbar) getrocknet. Der Kolben wurde dann je dreimal evakuiert und wieder mit Argon befüllt. THF (5 mL) wurde zugegeben und das Zink mittels $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ (5 Mol-%) und Me_3SiCl (1 Mol-%) aktiviert.^[7] **3a** (5 mmol) wurde unverdünnt bei Raumtemperatur zugegeben. Die Insertion war nach 24 h vollständig abgelaufen (durch GC-Analyse von Reaktionsproben überprüft; der Umsatz betrug über 98%). Eine 1-mL-Probe aus der Reaktionsmischung wurde mit Iod titriert,^[13] wobei eine Konzentration von **3b** von ca. 0.83 M festgestellt wurde. Die Lösung von **3b** (3 mmol, 3.61 mL) wurde mit einer Spritze vorsichtig vom restlichen Zinkpulver abkanüliert und in einen anderen, trockenen, mit Argon befüllten Kolben überführt. Allylbromid (3.3 mmol) wurde bei –20 °C zugegeben, gefolgt von $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ (ein Tropfen einer 1.0 M Lösung



Schema 4. Insertion von Zn in α -Bromstyrol.

in THF, ca. 0.02 mmol, ca. 0.4 Mol-%). Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei 0°C gerührt und dann mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung versetzt (5 mL). Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert (3×5 mL) und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie (CH_2Cl_2) gereinigt; **3c** (2.82 mmol, 504 mg, 94 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

Eingegangen am 12. April 2006

Online veröffentlicht am 10. August 2006

Stichwörter: Homogene Katalyse · Insertionen · Kupplungen · Organozink-Verbindungen · Zink

- [11] „Palladium- or nickel-catalyzed cross-coupling with organometals containing zinc, aluminum, and zirconium: The Negishi coupling“: a) E. Negishi, X. Zeng, Z. Tan, M. Qian, Q. Hu, Z. Huang, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Vol. 2, 2. Aufl. (Hrsg.: A. De Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 815.
- [12] Eine Patentanmeldung wurde eingereicht.
- [13] A. Krasovskiy, P. Knochel, *Synthesis* **2006**, 890.
- [14] S. D. Walker, T. E. Barder, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1907; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1871.

- [1] a) „Polyfunctional Zinc Organometallics for Organic Synthesis“: P. Knochel, H. Leuser, L.-Z. Gong, S. Perrone, F. F. Kneisel, *Handbook of Functionalized Organometallics*, Vol. 1 (Hrsg.: P. Knochel), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 251; b) *Organozinc Reagents* (Hrsg.: P. Knochel, P. Jones), Oxford University Press, New York, **1999**.
- [2] a) K. Tagaki, N. Hayama, S. Inokawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 3691; b) K. Tagaki, *Chem. Lett.* **1993**, 469; c) K. Tagaki, Y. Shimoishi, K. Sasaki, *Chem. Lett.* **1994**, 2055; d) T. N. Majid, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4413; e) C. Gosmini, M. Amatore, S. Claudel, J. Perichon, *Synlett* **2005**, 2171; f) I. Kazmierski, C. Gosmini, J.-M. Paris, J. Perichon, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6417.
- [3] R. Ikegami, A. Koresawa, T. Shibata, K. Takagi, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2195.
- [4] a) R. D. Rieke, P. T. Li, T. P. Burns, S. T. Uhm, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4323; b) R. T. Arnold, S. T. Kulenovic, *Synth. Commun.* **1977**, 7, 223.
- [5] a) L. Zhu, R. M. Wehmeyer, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1445; b) R. D. Rieke, M. V. Hanson, J. D. Brown, Q. J. Niu, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2726; c) P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2390.
- [6] a) A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3396; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3333; b) H. Ren, A. Krasovskiy, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2005**, 543; c) H. Ren, A. Krasovskiy, P. Knochel, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4215; d) A. Krasovskiy, B. F. Straub, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 165; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 159.
- [7] Zinkpulver wurde durch aufeinander folgende Behandlung mit 1,2-Dibromethan und Trimethylsilylchlorid aktiviert. Siehe: „Preparation of highly functionalised reagents“: P. Knochel, M. J. Rozema, C. E. Tucker, *Organocopper reagents* (Hrsg.: R. J. K. Taylor), Oxford University Press, Oxford, **1994**, S. 85.
- [8] A. Krasovskiy, A. Gavryushin, P. Knochel, *Synlett* **2006**, 792.
- [9] Es ist in der Literatur bisher nur ein Fall^[3] der direkten Synthese von **4a** in einem Ether-Lösungsmittel bekannt (24 h, 130°C in Diglyme).
- [10] a) J. F. Normant, I. Marek, J. M. Lefrancois, *Pure Appl. Chem.* **1992**, 64, 1857; b) J. F. Normant, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 640.