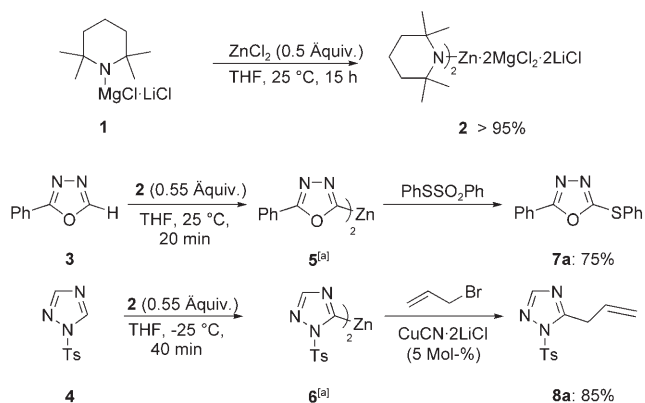


(tmp)₂Zn·2MgCl₂·2LiCl: eine chemoselektive Base für die gezielte Zinkierung von empfindlichen Arenen und Heteroarenen**

Stefan H. Wunderlich und Paul Knochel*

Die gezielte Metallierung von Arenen und Heteroarenen ist eine wichtige Funktionalisierungsmethode. Lithiumbasen wurden zur *ortho*-Metallierung von verschiedenen ungesättigten Systemen verwendet.^[1] Der Einsatz von Magnesiumbasen, der auf Arbeiten der Gruppe von Eaton zurückgeht,^[2] hat jüngst erneutes Interesse gefunden.^[3] Sowohl Lithiummagnesiats^[4,5] als auch gemischte Mg/Li-Basen des Typs R₂NMgCl·LiCl haben sich als nützlich für Anwendungen in der Synthese erwiesen. Der (2,2,6,6-Tetramethylpiperidid)-magnesiumchlorid-Lithiumchlorid-Komplex (tmp)MgCl·LiCl (**1**) ist besonders wirkungsvoll und mit funktionellen Gruppen wie Ester-, Nitril- oder Arylketofunktionen kompatibel,^[6] die empfindlicheren Aldehyd- oder Nitrogruppen wurden hingegen nicht toleriert. Einige Heterocyclenklassen, z.B. 1,3- und 1,2-Oxazole oder 1,2,5- und 1,3,4-Oxadiazole, bilden instabile lithiierte oder magnesiierte Intermediate, die zur Ringöffnung neigen.^[7] Lithium-di-*tert*-butyl(2,2,6,6-tetramethylpiperidino)zinkat Li[*t*Bu₂(tmp)Zn] wurde von Kondo et al. als hervorragende Base für die Zinkierung von Arenen vorgestellt.^[8] Da Zinkate oder verwandte 'at-Basen^[9] nicht zwingend mit Aldehyd- oder Nitrogruppen vereinbar sind, haben wir neutrale Zinkbasen in der gezielten Zinkierung von Arenen und Heteroarenen untersucht.

Wir fanden jetzt, dass die Behandlung von (tmp)MgCl·LiCl (**1**)^[6] mit ZnCl₂ (0.55 Äquiv., 25°C, 15 h) zu (tmp)₂Zn·2MgCl₂·2LiCl (**2**) führt (Schema 1). Die so erhaltene Lösung der Komplexbase verfügt über eine hohe Aktivität für die Zinkierung von empfindlichen Heterocyclen wie 2-Phenyl-1,3,4-oxadiazol (**3**) und *N*-Tosyl-1,2,4-triazol (**4**), die nach einer Lithiierung oder Magnesierung unter klassischen Bedingungen zur Fragmentierung neigen.^[7,10] Die Reaktionen von **3** und **4** mit (tmp)₂Zn·2MgCl₂·2LiCl (**2**, 0.55 Äquiv.) führten jedoch zu den zinkierten Verbindungen **5** bzw. **6** nach 20 min bei 25°C bzw. 40 min bei –25°C. Mit (tmp)MgCl·LiCl (**1**) kann **3** dagegen nur unterhalb von –70°C magnesiert werden. Bei der Reaktion mit PhSSO₂Ph oder Allylbromid in



Schema 1. Synthese von **2** und seine Reaktionen mit empfindlichen Heterocyclen. [a] MgCl₂ und LiCl wurden der Übersicht wegen weggelassen.

Gegenwart von 5 Mol-% CuCN·2LiCl^[11] wurden aus **5** und **6** die erwarteten substituierten Heterocyclen **7a** bzw. **8a** in 75 bzw. 85 % Ausbeute (Schema 1).

Die Anwesenheit von MgCl₂ und LiCl in Lösungen von (tmp)₂Zn^[12] ist entscheidend für die Löslichkeit und hohe Reaktivität der Base **2**. Wenn entweder MgCl₂ oder LiCl fehlt, verläuft die Metallierung von Arenen langsam, und Löslichkeitsprobleme treten auf. Weitere Beispiele für die Zinkierung des Oxadiazols **3**, der Bromthiazole **9a,b** und von Benzothiazol (**10a**) sind in Tabelle 1 aufgelistet (Nr. 1–7).

Die aus den Verbindungen **9** und **10** zugänglichen heterocyclischen Zinkreagentien können mit Elektrophilen wie D₂O (Tabelle 1, Nr. 2), Iod (Tabelle 1, Nr. 1 und 4) und Ph₂PCl^[13] (Tabelle 1, Nr. 7) umgesetzt werden. Die Homokupplung^[14] des zinkorganischen Derivats von **9b** führt in Gegenwart von Chloranil (1.2 Äquiv., –40→0°C, 5 h) rasch und in 91 % Ausbeute zu dem 1,3-Thiazol-Dimer **8e** (Tabelle 1, Nr. 5).^[15] Mit der gemischten Base **2** gelingt die milde Zinkierung einer Reihe von Arenen und Heteroarenen mit diversen funktionellen Gruppen (Schema 2 und 3, Tabelle 1). Dabei wird der aromatische Diester **11a**, der drei potenziell acide Protonen aufweist, regioselektiv in 6-Stellung zinkiert. Diese Umsetzung führt zu der Diarylzinkspezies **12a**, die mit PhCOCl und CuCN·2LiCl^[11] rasch in 83 % Ausbeute zum Benzophenonderivat **13a** benzyliert wird. Das estersubstituierte Pyridin **11b** wird mit **2** (0.55 Äquiv.) binnen 5 h bei 25°C zinkiert, wobei man das hoch funktionalisierte Pyridinderivat **12b** erhält (Schema 2). Die Acylierung in Gegenwart von CuCN·2LiCl^[11] und *t*BuCH₂COCl ergibt **13b** mit einer Ausbeute von 75 %.

Interessanterweise findet an Cumarin (**11c**) eine problemlose Zinkierung in 3-Stellung statt. Das resultierende

[*] S. H. Wunderlich, Prof. Dr. P. Knochel
Ludwig-Maximilians-Universität München
Department Chemie
Butenandtstraße 5–13, Haus F, 81377 München (Deutschland)
Fax: (+49) 892-1807-7680
E-Mail: paul.knochel@cup.uni-muenchen.de

[**] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, Merck Research Laboratories (MSD) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für finanzielle Unterstützung. Wir danken ebenso der Degussa GmbH, BASF AG und Chemetall GmbH für die großzügigen Chemikalienspenden. tmp = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidid.

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

Tabelle 1: Produkte aus der Zinkierung von Arenen und Heteroarenen mit **2** und deren Reaktionen mit Elektrophilen.

Nr.	Substrat	T [°C], t [h]	E-X	Produkt	Ausb. [%] ^[a]
1		25, 0.3	I ₂		80
2		25, 0.25	D ₂ O		91
3		25, 0.25	PhCOCl		84 ^[b]
4		25, 0.3	I ₂		84
5		25, 0.3	Chloranil		91
6		25, 0.5	AllylBr		77 ^[c]
7		25, 0.5	Ph ₂ PCl		79
8		25, 25	D ₂ O		84
9		25, 25	PhCOCl		79 ^[b]
10		25, 30	PhCOCl		73 ^[b]
11		25, 12	<i>t</i> BuCH ₂ COCl		76 ^[b]
12		25, 12	<i>p</i> -C ₆ H ₄ CN		69 ^[d]
13		25, 0.25	I ₂		82
14		25, 0.25	<i>p</i> -C ₆ H ₄ CO ₂ Et		67 ^[d]
15		-25, 1.5	D ₂ O		82
16		-50, 0.5			75 ^[c]

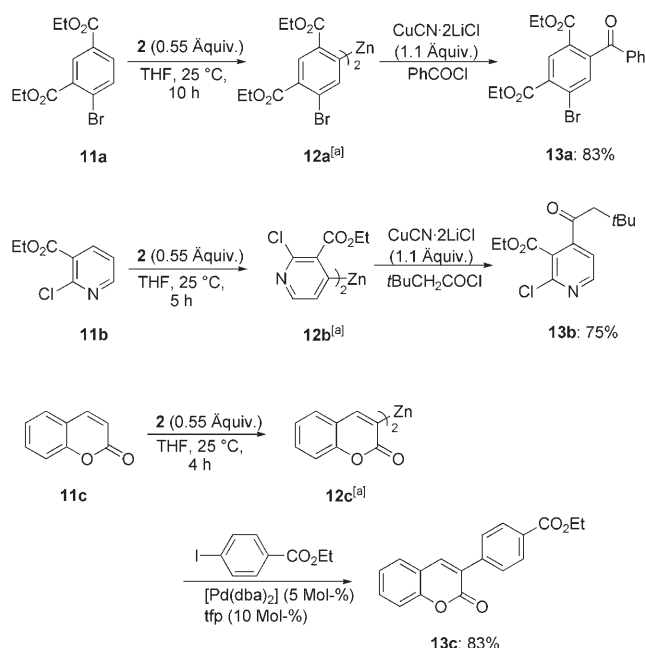
[a] Ausbeute an isoliertem, analytisch reinem Produkt. [b] Es wurde mit CuCN·2LiCl (1.1 Äquiv.) transmetalliert. [c] Es wurde mit CuCN·2LiCl (5 Mol-%) transmetalliert. [d] Erhalten durch palladium-katalysierte Kreuzkupplung.

zinkierte Cumarinderivat **12c** reagiert mit Ethyl-4-iodbenzoat in einer Negishi-Kreuzkupplung^[16] mit [Pd(dba)₂] (5 Mol-%) und dem Liganden Tri(2-furyl)phosphan (tfp) (10 Mol-%)^[17] in 83 % Ausbeute zum 3-Arylcumarin **13c** (Schema 2).

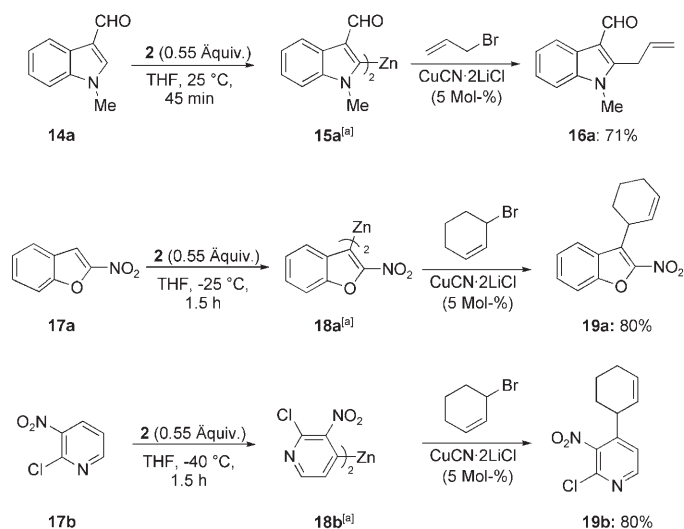
Ebenso werden aus den substituierten Benzoaten **11d–f** leicht die entsprechenden Diarylzinkverbindungen gebildet. Nach Reaktionen mit verschiedenen Elektrophilen können die erwarteten Produkte **13d–h** in 69–84 % Ausbeute isoliert werden (Tabelle 1, Nr. 8–12). Ein großer Vorteil der Zinkbase **2** ist, dass Diorganozinkverbindungen gebildet werden können, die sehr empfindliche Aldehyd-^[18] oder Nitrogruppen^[19] enthalten. Daher wird 3-Formyl-*N*-methylindol (**14a**) mit **2** (0.55 Äquiv.; 25 °C, 45 min) in die Diorganozinkverbindung **15a** überführt. Nach der Allylierung mit Allylbromid in Gegenwart von CuCN·2LiCl^[11] (5 Mol-%) wird das gewünschte 2-Allylindol **16a** in 71 % Ausbeute isoliert (Schema 3). Das verwandte 3-Formylbenzothiophen (**14b**) bildet bei 25 °C innerhalb von 15 Minuten das entsprechende Zinkreagens. Nach Iodolyse oder einer Negishi-Kreuzkupplung^[16] werden die gewünschten heterocyclischen Aldehyde **16b,c** in 82 bzw. 67 % Ausbeute erhalten (Tabelle 1, Nr. 13 bzw. 14). Schließlich wurden auch nitrosubstituierte Heterocyclen zinkiert: 2-Nitrobenzofuran (**17a**) reagiert mit (tmp)₂Zn·2MgCl₂·2LiCl (**2**) bei -25 °C (1.5 h) zum entsprechenden Zinkreagens **18a**, das mit 3-Cyclohexenylbromid in Gegenwart von 5 Mol-% CuCN·2LiCl^[11] zu dem Benzofuranderivat **19a** allyliert wird (80 % Ausbeute; Schema 3).

Ebenso wurde das Nitropyridin **17b** bei -40 °C (1.5 h) mit **2** metalliert, um das Bis(4-pyridyl)zink-Derivat **18b** zu erhalten. Nach Allylierung mit 3-Cyclohexenylbromid wird das mehrfach funktionalisierte Pyridin **19b** in 80 % Ausbeute isoliert (Schema 3). Zwei weitere Beispiele sind in Tabelle 1 angegeben, wobei eine Deuterolyse und eine Allylierung zu den Nitroverbindungen **19c** bzw. **19d** führen (Nr. 15 bzw. 16).

Zusammenfassend haben wir die neuartige Komplexbase (tmp)₂Zn·2MgCl₂·2LiCl (**2**) beschrieben, deren hohe Reaktivität (hohe kinetische Basizität) nicht auf einem ^π-at-Charakter, sondern auf der Kombination mit Lewis-Säuren^[20] (MgCl₂, LiCl) beruht. Die bemerkenswert chemoselektiven Zinkierungen mit **2** gelingen auch in



Scheme 2. Herstellung der funktionalisierten aromatischen und heteroaromatischen Diorganozinkreagentien **12a–c** mit einer Ester- oder Lactonfunktion und ihre Umsetzung zu den Verbindungen **13**. [a] MgCl_2 und LiCl wurden der Übersicht wegen weggelassen.



Scheme 3. Herstellung von Diorganozinkverbindungen mit einer Aldehyd- oder einer Nitrogruppe und ihre weitere Umsetzung. [a] MgCl_2 und LiCl wurden der Übersicht wegen weggelassen.

Gegenwart empfindlicher Aldehyd- oder Nitrogruppen. Wir versuchen derzeit, dieses Konzept durch die Entwicklung neuer Basen auszuweiten.

Experimentelles

2: ZnCl_2 (53.0 mmol, 7.22 g) wurde in einem Schlenk-Kolben 4 h im Vakuum bei 140°C getrocknet. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur und Befüllen mit Argon wurde frisch titriertes **1** (100 mmol, 1.00 M, 100 mL) tropfenweise zugegeben. Die resultierende Mischung

wurde 15 h bei 25°C gerührt. Die frisch hergestellte Lösung von **2** wurde vor Gebrauch bei 0°C mit Benzoesäure und 4-(Phenylazo)diphenylamin titriert. Es wurde eine Konzentration von 0.5 M in THF erzielt.

13a: In einem mit Argon befüllten 10-mL-Schlenk-Kolben mit magnetischem Rührkern und Septum wurde eine Lösung von **11a** (0.301 g, 1.0 mmol) in wasserfreiem THF (1 mL) vorgelegt. Eine Lösung von **2** (0.50 M in THF, 1.10 mL, 0.55 mmol) wurde tropfenweise bei 25°C zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde bei dieser Temperatur 10 h gerührt. Das Fortschreiten der Metallierung wurde durch GC-Analyse von kleinen Proben der Reaktionsmischung überprüft, die zu diesem Zweck mit einer Lösung von I_2 in wasserfreiem THF versetzt wurden. Nach vollständiger Umsetzung wurde die Reaktionsmischung auf -20°C gekühlt, eine Lösung von $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (1 M in THF, 1.1 mL, 1.1 mmol) hinzugefügt und 15 min gerührt. Im Anschluss wurde Benzoylchlorid (0.353 g, 2.5 mmol) zugegeben, die Reaktionsmischung wurde langsam auf 25°C erwärmt und 1 h gerührt. Nach der Zugabe von wässriger NH_4Cl -Lösung wurde mit Diethylether (3×15 mL) extrahiert, und die organischen Phasen wurden über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet. Filtration, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Aufreinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether, 3:1) ergaben **13a** (0.336 g, 83 %) als farblosen Feststoff.

Eingegangen am 4. Mai 2007

Online veröffentlicht am 27. August 2007

Stichwörter: Homogene Katalyse · Kreuzkupplungen · Kupfer · Lithiumchlorid · Organozinkverbindungen

- [1] a) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879; b) J. Clayden, C. C. Stimson, M. Keenan, *Chem. Commun.* **2006**, 1393; c) M. Schlosser, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 380; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 376; d) K. W. Henderson, W. J. Kerr, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3431; e) A. Turck, N. Plé, F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **2001**, 57, 4489; f) F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **2001**, 57, 4059; g) F. Levoux, P. Jeschke, M. Schlosser, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 827; h) M. Kauch, D. Hoppe, *Syntheses* **2006**, 1578; i) W. Clegg, S. H. Dale, E. Hevia, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 2430; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2371; j) D. M. Hodgson, S. M. Miles, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 949; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 935; k) M. Yus, F. Foubelo, *Handbook of Functionalized Organometallics*, Bd. 1 (Hrsg.: P. Knochel), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 7.
- [2] a) P. E. Eaton, R. M. Martin, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2728; b) P. E. Eaton, C.-H. Lee, Y. Xiong, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8016; c) P. E. Eaton, K. A. Lukin, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11370; d) M.-X. Zhang, P. E. Eaton, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2272; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2169.
- [3] a) O. Bayh, H. Awad, F. Mongin, C. Hoarau, L. Bischoff, F. Trécourt, G. Quéguiner, F. Marsais, F. Blanco, B. Abarca, R. Ballesteros, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5190; b) E. Hevia, G. W. Honeyman, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, D. C. Sherrington, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 70; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 68; c) P. C. Andrikopoulos, D. R. Armstrong, D. V. Graham, E. Hevia, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, C. T. O'Hara, C. Talmard, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3525; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3459; d) Y. Kondo, Y. Akihiro, T. Sakamoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2331; e) P. E. Eaton, M.-X. Zhang, N. Komiya, C.-G. Yang, I. Steele, R. Gilardi, *Synlett* **2003**, 1275; f) M. Shilai, Y. Kondo, T. Sakamoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 442.
- [4] a) K. Kitagawa, A. Inoue, H. Shinokubo, K. Oshima, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2594; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2481; b) J. Farkas, S. J. Stoudt, E. M. Hannawalt, A. D. Pajeski, H. G. Richey, *Organometallics* **2004**, 23, 423; c) H. Awad, F. Mongin, F.

- Trécourt, G. Quéguiner, F. Marsais, F. Blanco, B. Abarca, R. Ballesteros, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6697.
- [5] a) R. E. Mulvey, *Organometallics* **2006**, 25, 1060; b) R. E. Mulvey, *Chem. Commun.* **2001**, 1049; c) M. Westerhausen, *Dalton Trans.* **2006**, 4755; d) R. E. Mulvey, F. Mongin, M. Uchiyama, Y. Kondo, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 3876; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3802.
- [6] a) A. Krasovskiy, V. Krasovskaya, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 3024; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2958; b) W. Lin, O. Baron, P. Knochel, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5673.
- [7] a) R. G. Micetich, *Can. J. Chem.* **1970**, 48, 2006; b) A. I. Meyers, G. N. Knaus, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 3408; c) G. N. Knaus, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1189; d) R. A. Miller, M. R. Smith, B. Marcune, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9074; e) C. Hilf, F. Bosold, K. Harms, M. Marsch, G. Boche, *Chem. Ber./Recl.* **1997**, 130, 1213.
- [8] a) Y. Kondo, H. Shilai, M. Uchiyama, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3539; b) T. Imahori, M. Uchiyama, Y. Kondo, *Chem. Commun.* **2001**, 2450; c) P. F. H. Schwab, F. Fleischer, J. Michl, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 443; d) M. Uchiyama, T. Miyoshi, Y. Kajihara, T. Sakamoto, Y. Otami, T. Ohwada, Y. Kondo, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8514.
- [9] a) M. Uchiyama, Y. Matsumoto, D. Nobuto, T. Furuyama, K. Yamaguchi, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8748; b) W. Clegg, S. H. Dale, A. M. Drummond, E. Hevia, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7434; c) E. Hevia, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13106; d) D. R. Armstrong, W. Clegg, S. H. Dale, E. Hevia, L. M. Hogg, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 3859; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3775; e) W. Clegg, S. H. Dale, R. W. Harrington, E. Hevia, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 2434; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2374; f) H. Naka, M. Uchiyama, Y. Matsumoto, A. E. H. Wheatly, M. McPartlin, J. V. Morey, Y. Kondo, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1921.
- [10] a) D. K. Anderson, J. A. Sikorski, D. B. Reitz, L. T. Pilla, *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 1257; b) M. R. Grimmett, B. Iddon, *Heterocycles* **1995**, 41, 1525.
- [11] P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2390.
- [12] a) M. Hlavinka, J. Hagadorn, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5049; b) W. Rees, O. Just, H. Schumann, R. Weimann, *Polyhedron* **1998**, 17, 1001.
- [13] a) A. Longeau, F. Langer, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2209; b) A. Longeau, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6099; c) F. Langer, K. Püntener, R. Stürmer, P. Knochel, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 715.
- [14] A. Krasovskiy, A. Tishkov, V. del Amo, H. Mayr, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5132; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5010.
- [15] H. Iwanaga, U. S. Pat. Appl. US 20040062950, **2004**; *Chem. Abstr.* **2004**, 140, 312117.
- [16] E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 340.
- [17] V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9585.
- [18] a) F. F. Kneisel, M. Dochnahl, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1032; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1017; b) L.-Z. Gong, P. Knochel, *Synlett* **2005**, 267.
- [19] I. Sapountzis, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1680; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1610.
- [20] a) E. Negishi, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 411; b) *Lewis Acids in Organic Synthesis*, Bd. 1 und 2 (Hrsg.: H. Yamamoto), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**; c) *Lewis Acid Reagents: A Practical Approach* (Hrsg.: H. Yamamoto), Oxford University Press, Oxford, **1999**; d) S. Saito, H. Yamamoto, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 570.