

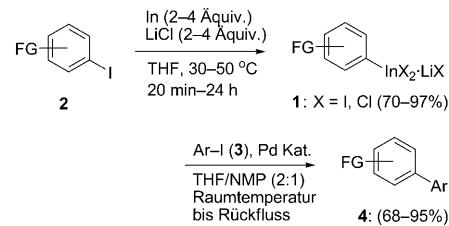
Synthese von Aryl- und Heteroaryllindium(III)-Verbindungen durch direkte Insertion von Indium in Gegenwart von LiCl**

Yi-Hung Chen und Paul Knochel*

Professor Rolf Huisgen gewidmet

Funktionalisierte Organometallverbindungen sind Schlüsselreagentien in der organischen Synthese.^[1] Besonders Organozinkverbindungen sind kompatibel mit zahlreichen funktionellen Gruppen und finden breite Anwendung.^[2] Allerdings werden empfindliche Gruppen, z.B. Aldehyd- oder Ketofunktionen mit α -aciden Protonen, nur in bestimmten Fällen toleriert.^[3] Weiterhin sind reaktive Zinkverbindungen nicht mit den aciden Protonen von Alkoholen und Phenolen verträglich. Somit sind Negishi-Kreuzkupplungen^[4] solcher Zinkverbindungen mit entsprechend substituierten Aryliodiden ausgeschlossen. Im Unterschied zu Organozinkverbindungen zeigen Organoindiumverbindungen eine Kompatibilität mit Wasser und wichtigen funktionellen Gruppen,^[5] allerdings benötigen die Vorstufen für diese Organoindiumverbindungen bei den klassischen Herstellungsmethoden (durch Li-In- oder Mg-In-Transmetallierung) die jeweiligen Schutzgruppen. Wir haben vor kurzem darüber berichtet, dass LiCl die Insertion von Zink^[6] oder Magnesium^[7] in organische Halogenverbindungen stark beschleunigt. Nachfolgend beschreiben wir die Herstellung von funktionalisierten Aryl- und Heteroaryllindium(III)-Reagentien **1**, die durch direkte Insertion von Indiummetall in die Iodide **2** in Gegenwart von LiCl erhalten werden. Bisher sind nur Allyl-, Propargyl-,^[5] Pentafluorphenyl-^[8] und Benzylindium(III)-Reagentien^[9] durch direkte Insertion von Indiummetall in entsprechende Halogenverbindungen hergestellt worden. Käufliches Indium reagiert nicht mit Aryliodiden. Wurde das Indiumpulver (2–4 Äquiv.) aber zunächst mit 1,2-Dibromethan und TMSCl^[11] in THF aktiviert und anschließend mit LiCl (2–4 Äquiv.) versetzt,^[10] so ergab eine effiziente Insertion bei 30–50 °C binnen 20 min bis 24 h die funktionalisierten Aryl- und Heteroaryllindium(III)-Reagentien **1** in 70–97% Ausbeute (Schema 1).

Die Reaktion von 4-Iodacetophenon (**2a**) mit Indiumpulver (4 Äquiv.) in Gegenwart von LiCl (4 Äquiv.) in THF bei 50 °C lieferte nach 24 h die gewünschte Aryllindium(III)-



Schema 1. Synthese von Organoindiumreagentien **1** durch direkte Indiuminsertion in Gegenwart von LiCl, gefolgt von einer palladiumkatalysierten Kreuzkupplung.

Verbindung **1a** in 96% Ausbeute (bestimmt durch Iodolyse, Tabelle 1).^[12] Ohne LiCl fand keine Insertion statt. Analog ließen sich die Iodketone **2b** und **2c** in die entsprechenden Indiumderivate **1b** (50 °C, 24 h, 93% Ausbeute) bzw. **1c** (35 °C, 2 h, 90% Ausbeute) umwandeln. Auch die Reaktionen von Aryliodiden mit einer Ester- oder Aldehydfunktion (**2d–g**) mit Indiummetall in Gegenwart von LiCl lieferten die Organoindium(III)-Reagentien **1d–g** in 70–86% Ausbeute. Die Anwesenheit von elektronenziehenden Gruppen oder direkt metallierenden Gruppen erhöht die Insertionsgeschwindigkeit beträchtlich.

Die Methode wurde weiterhin angewendet, um Heteroaryllindium(III)-Reagentien herzustellen. Heterocyclische Iodide und Bromide, die eine Keton- (**2h**), Aldehyd- (**2j** und **2l**) oder Esterfunktion (**2m**) tragen, reagierten mit Indiumpulver in Gegenwart von LiCl problemlos zu den entsprechenden Heteroaryllindium(III)-Verbindungen **1h–m** (78–97% Ausbeute, Nr. 8–13). Diese Methode eröffnet einen Zugang zu Organoindiumreagentien mit vielen empfindlichen funktionellen Gruppen, die nicht kompatibel mit Organozinkverbindungen sind.

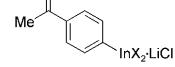
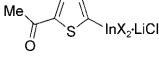
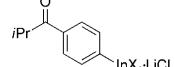
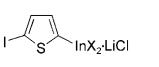
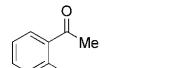
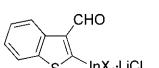
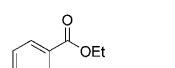
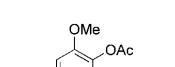
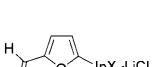
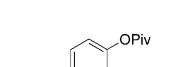
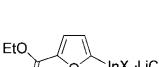
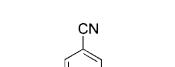
Organoindiumspezies sind nützliche Reagentien in der organischen Synthese.^[5] Die palladiumkatalysierte Kreuzkupplung mit Triorganointiumverbindungen^[13] wurde erstmal von Sarandeses und Mitarbeitern beschrieben.^[13a] Typischerweise werden die Kreuzkupplungen in siedendem THF ausgeführt. Unter diesen Bedingungen waren die weniger reaktiven Aryllindium(III)-Reagentien **1a–m** ineffizient. Bei Zugabe von *N*-Methylpyrrolidin (NMP) als Cosolvans (NMP/THF 1:2)^[14] liefen die Kreuzkupplungen mit $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2]$ ^[15] bei 25–66 °C jedoch glatt ab (dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen). Diese palladiumkatalysierte Kreuzkupplung war allgemeingültig und verknüpfte viele Aryliodide **3** mit den funktionalisierten Organoindiumverbindungen **1** zu Produkten vom Typ **4**.

[*] Dr. Y.-H. Chen, 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

[**] Y.-H.C. dankt der Alexander von Humboldt-Stiftung für die finanzielle Unterstützung. Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, der DFG, der Chemetall GmbH (Frankfurt) und der BASF AG (Ludwigshafen) für die finanzielle Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200802292> zu finden.

Tabelle 1: LiCl-vermittelte Indiuminsertion^[a] von Aryl- und Heteroarylverbindungen **1**.

Nr.	Indiumreagens (Ausbeute[%]) ^[b]	T [°C], t [h]	Nr.	Indiumreagens (Ausbeute[%]) ^[b]	T [°C], t [h]
1		50, 24	8		30, 0.33
2		50, 24	9		30, 0.33
3		35, 2	10		30, 0.33
4		35, 8	11		50, 4
5		35, 4	12		30, 0.33
6		40, 13	13		50, 16
7		50, 6			

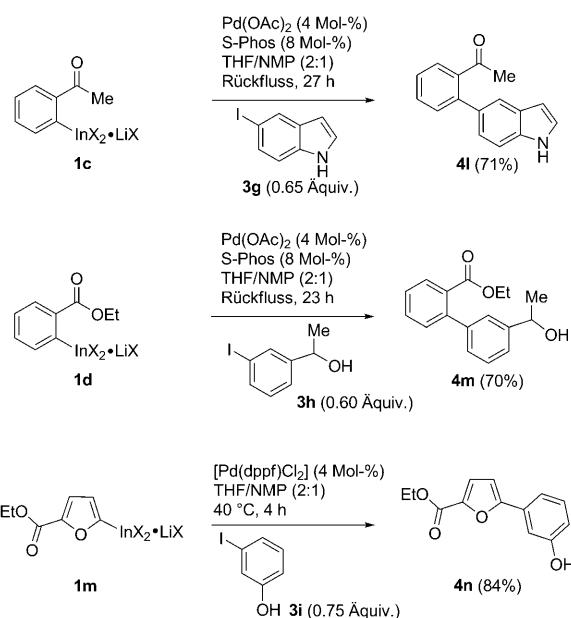
[a] Jeweils 2–4 Äquivalente an In-Pulver und LiCl wurde verwendet.

[b] Die Ausbeute wurde durch GC-Analyse einer Probe bestimmt, die mit Iod in wasserfreiem THF umgesetzt wurde. [c] Ethyl-5-brom-2-furoat (**2m**) wurde als Ausgangsmaterial verwendet.

Für diese Kreuzkupplung, die von Hayashi^[15] entwickelt wurde, erwies sich $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2]$ als effizienter Katalysator (Tabelle 2, Nr. 1, 2, 6, 7 und 9–11). Sehr unreaktive Organoindiumreagentien (mit einer chelatisierenden Gruppe in *ortho*-Stellung, z. B. **1e**, **1f** und **1j**) benötigten das stärkere Katalyzatorsystem aus $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und S-Phos (2-(2',6'-Dimethoxybiphenyl)dicyclohexylphosphan), das von Buchwald^[16] eingeführt wurde. In diesen Fällen sind längere Reaktionszeiten (15–27 h) und höhere Temperaturen (siedendes THF) notwendig; die erwarteten Kupplungsprodukte werden in 68–90% Ausbeute erhalten (Nr. 3–5 und 8).

Die außergewöhnliche Anwendungsbreite wird an Kreuzkupplungen mit Elektrophilen mit aciden Protonen^[13e]

deutlich. So liefern die Reaktionen mit dem Iodindol **3g**, dem Iodalkohol **3h** und dem Iodphenol **3i** die erwarteten Produkte **4l–4n** in 70–84% Ausbeute (Schema 2).



Schema 2. Palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen von funktionalisierten Organoindiumreagentien mit ungeschützten aciden Aryliodiden.

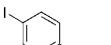
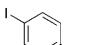
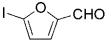
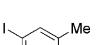
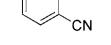
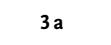
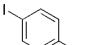
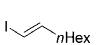
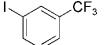
Zusammenfassend haben wir eine praktische Synthese von funktionalisierten Organoindiumreagentien durch direkte Insertion von Indiummetall in Gegenwart von LiCl präsentiert. Keton-, Ester- und Aldehydfunktionen können in den Reagentien enthalten sein. Darüber hinaus gehen die Organoindiumreagentien unter milden Bedingungen Kreuzkupplungen mit zahlreichen Aryliodiden ein, die auch dann gute bis ausgezeichnete Ausbeuten liefern, wenn die Aryliodide NH- oder OH-Gruppen mit aciden Protonen tragen. Weitere Anwendungen der Organoindiumreagentien werden gegenwärtig von uns untersucht.

Experimentelles

1a: LiCl (340 mg, 8 mmol) wurde in einem mit Argon gespülten Kolben vorgelegt und 5–10 min bei 380 °C im Hochvakuum (1 mbar) getrocknet. Indiumpulver (918 mg, 8 mmol) wurde unter Argon zugegeben, und der Kolben wurde erneut dreimal evakuiert und mit Argon gespült. Nach Zugabe von THF (1 mL) wurde das Indium durch Zugabe von 1,2-Dibromethan (5 Mol-%) gefolgt von Chlor-trimethylsilan (2 Mol-%) aktiviert (Erhitzen mit Heißluftföhn). Eine Lösung von 4-Iodacetophenon **2a** (492 mg, 2 mmol) (zusammen mit einem internen Standard) in THF (1 mL) wurde bei 25 °C zugegeben, und die erhaltene Lösung wurde 24 Stunden bei 50 °C gerührt. Die Vollständigkeit der Insertion wurde durch GC-Analyse einer Probe geprüft, die mit gesättigter NH_4Cl -Lösung aufgearbeitet wurde. Die Ausbeute (96 %) wurde mithilfe einer GC-Analyse einer Probe bestimmt, die zuvor mit Iod in wasserfreiem THF umgesetzt wurde.

4a: Ethyl-4-iodbenzoat (414 mg, 1.50 mmol) und $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2]$ (44 mg, 0.06 mmol) wurden in einem mit Argon gespülten Kolben vorgelegt. Nach Zugabe von NMP (2 mL) wurde die Lösung des Organoindiumreagens (**1a**) zugegeben, die vorsichtig mit einer

Tabelle 2: Palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen mit funktionalisierten Aryl- und Heteroarylindiumverbindungen.

Nr.	Indium-reagens	Elektrophil	Produkt 4 (Ausbeute [%]) ^[c]	Nr.	Indium-reagens	Elektrophil	Produkt 4 (Ausbeute [%]) ^[c]
1	1a^[a]		 4a (95 %)	7	1i^[a]		 4g (73 %)
2	1b^[a]		 4b (70 %)	8	1j^[b]		 4h (90 %)
3	1e^[b]		 4c (84 %)	9	1k^[a]		 4i (92 %)
4	1f^[b]		 4d (68 %)	10	1l^[a]		 4j (78 %)
5	1g^[b]		 4e (85 %)	11	1l^[a]		 4k (73 %)
6	1h^[a]		 4f (95 %)				

[a] Die Kreuzkupplungen wurden durch $[\text{Pd}(\text{dpdpf})\text{Cl}_2]$ (4 Mol-%) katalysiert. [b] Die Kreuzkupplungen wurden durch $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4 Mol-%) und S-Phos (8 Mol-%) katalysiert. [c] Ausbeuten an reinen, isolierten Verbindungen.

Spritze von unverbrauchtem Indiummetall getrennt wurde. Anschließend wurde die Reaktionsmischung 4 h bei 40°C gerührt. Nachdem die dünnenschichtchromatographische und GC-Analyse einer Probe, die mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung aufgearbeitet wurde, die vollständige Umsetzung anzeigen, wurde die Reaktionsmischung mit Essigsäure (0.5 mL) und Wasser (2 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und anschließend im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Nach Reinigung des Rohprodukts mit Flash-Säulenchromatographie (Silicagel, Diethylether/Pentan 1:4) wurde **4a** (380 mg, 95 %) erhalten.

Eingegangen am 16. Mai 2008

Online veröffentlicht am 27. August 2008

Stichwörter: Biaryle · Homogene Katalyse · Indium · Kreuzkupplungen · Palladium

- [1] P. Knochel, *Handbook of Functionalized Organometallics*, Wiley-VCH, Weinheim, 2005.
- [2] P. Knochel, N. Millot, A. L. Rodriguez, C. E. Tucker, *Org. React.* **2001**, 58, 417.
- [3] A. Metzger, M. A. Schade, P. Knochel, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1107.
- [4] a) E.-i. Negishi, L. F. Valente, M. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3298; b) M. Kobayashi, E.-i. Negishi, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5223; c) E.-i. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 340; d) E.-i. Negishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, 80, 233.
- [5] Aktuelle Übersichten: a) S. Araki, T. Hirashita in *Comprehensive Organometallic Chemistry III*, Vol. 9 (Hrsg.: P. Knochel), Pergamon, Oxford, 2007, S. 650; b) J. Augé, N. Lubin-Germain, J. Uziel, *Synthesis* **2007**, 1739.
- [6] A. Krasovskiy, V. Malakhov, A. Gavryushin, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 6186; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6040.
- [7] F. M. Piller, P. Appukuttan, A. Gavryushin, M. Helm, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6907; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6802.
- [8] W. E. Tyrra, *J. Fluorine Chem.* **2001**, 112, 149.

- [9] N. Fujiwara, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4095.
- [10] 2-Iodthiophen wurde verwendet, um den Einfluss der Menge an LiCl auf die Insertionsgeschwindigkeit zu studieren (siehe die Hintergrundinformationen).
- [11] P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390.
- [12] Die Ausbeute wurde durch GC-Analyse einer Probe bestimmt, die mit Iod in wasserfreiem THF umgesetzt wurde.
- [13] a) I. Pérez, J. P. Sestelo, L. A. Sarandeses, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1267; b) I. Pérez, J. P. Sestelo, L. A. Sarandeses, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4155; c) M. A. Pena, I. Pérez, J. P. Sestelo, L. A. Sarandeses, *Chem. Commun.* **2002**, 2246; d) R. Nomura, S.-I. Miyazaki, H. Matsuda, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2738; e) K. Takami, H. Yorimitsu, H. Shinokubo, S. Matsubara, K. Oshima, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1997; f) P. H. Lee, S. Sung, K. Lee, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3201; g) M. A. Pena, J. P. Sestelo, L. A. Sarandeses, *Synthesis* **2003**, 780; h) B. Gotov, J. Kaufmann, H. Schumann, H.-G. Schmalz, *Synlett* **2002**, 361; i) N. Jaber, D. Gelman, H. Schumann, S. Dechert, J. Blum, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1628; j) K. Lee, J. Lee, P. H. Lee, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8265; k) K. Lee, D. Seomoon, P. H. Lee, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4057; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3901; l) K. Takami, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2993; m) P. H. Lee, S. W. Lee, K. Lee, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1103; n) K. Takami, S. Mikami, H. Yorimitsu, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6627; o) P. H. Lee, S. W. Lee, D. Seomoon, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4963; p) Übersicht: M. A. Pena, J. P. Sestelo, L. A. Sarandeses, *Synthesis* **2005**, 485; q) M. A. Pena, J. P. Sestelo, L. A. Sarandeses, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1271; r) E. Font-Sanchis, F. J. Céspedes-Guirao, Á. Sastre-Santos, F. Fernández-Lázaro, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3589; s) R. Riveiros, L. Saya, J. P. Sestelo, L. A. Sarandeses, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1959; t) J. Caeiro, J. P. Sestelo, L. A. Sarandeses, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 741.
- [14] a) A. Gavryushin, C. Kofink, G. Manolikakes, P. Knochel, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4871; b) L. Melzig, A. Gavryushin, P. Knochel, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5529.
- [15] T. Hayashi, M. Konishi, Y. Kobori, M. Kumada, T. Higuchi, K. Kirosu, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 158.
- [16] a) S. D. Walker, T. E. Barder, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1907; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871; b) R. Martin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3844; c) T. E. Barder, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5096; d) M. R. Biscoe, T. E. Barder, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7370; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7232.