



Zink-katalysierte Borylierung von primären, sekundären und tertiären Alkylhalogeniden mit Alkoxydiborreagentien bei Raumtemperatur**

Shubhankar Kumar Bose, Katharina Fucke, Lei Liu, Patrick G. Steel und Todd B. Marder*

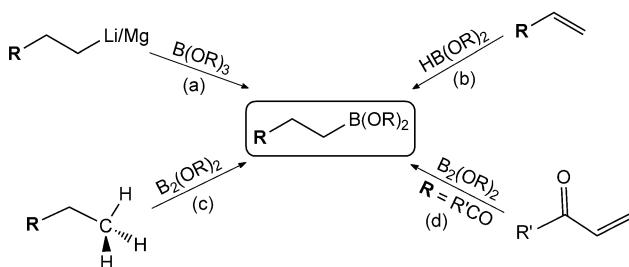
Abstract: Als neuartiges Beispiel eines Gruppe-XII-Katalysators zur C-X-Borylierung wurde ein katalytisches System basierend auf einer Zn^{II}-NHC-Vorstufe für die Kreuzkupplung von Alkylhalogeniden mit Diborreagentien entwickelt. Durch diesen Ansatz wurde die Borylierung von nicht-aktivierten primären, sekundären und tertiären Alkylhalogeniden zu Alkylboronaten bei Raumtemperatur erreicht. Die Umsetzungen erfolgen unter milden Bedingungen bei guter Toleranz anderer funktioneller Gruppen. Erste Ergebnisse bezüglich des Reaktionsmechanismus der Borylierungsreaktion deuten auf die Beteiligung von Ein-Elektronen-Prozessen hin.

Derivate von Alkylboronsäuren haben sich als vielseitige Zwischenstufen in übergangsmetallkatalysierten Kreuzkupplungen erwiesen^[1,2] und werden in vielen Anwendungen in der medizinischen Chemie genutzt.^[3] Die gegenwärtigen Ansätze zur Synthese von Alkylboronsäurederivaten können in vier Kategorien eingeordnet werden (Schema 1): a) Re-

aktion von Alkyllithium- oder Alkylmagnesiumreagentien mit geeigneten Borverbindungen;^[4] b) klassische oder übergangsmetallkatalysierte Hydroborierung von Olefinen;^[5] c) übergangsmetallkatalysierte C-H-Aktivierung/-Borylierung von Alkanen;^[6] und d) metallkatalysierte β -Borylierung α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen.^[7] Die genannten Methoden haben jedoch einige Einschränkungen, z.B. Unverträglichkeit mit funktionellen Gruppen bei der Bildung von reaktiven Organolithium-/Organomagnesium-Reagenzien oder mangelhafte Regioselektivität bei der Hydroborierung von Olefinen. Aus diesen Gründen wurde der Entwicklung der übergangsmetallkatalysierten Borylierung nicht-aktivierter Alkylelektronophile zur Bildung von C-B-Bindungen viel Aufmerksamkeit gewidmet.^[8–11] Erst kürzlich konnten unsere Gruppen einen vielseitig einsetzbaren Ansatz zur Synthese von Alkylboronatestern über eine Cu-katalysierte Borylierung von Alkylhalogeniden und -pseudohalogeniden etablieren,^[8] der von anderen Forschungsgruppen durch die Verwendung von Cu-, Ni- und Pd-Katalysatoren erweitert wurde.^[9–11] Aufgrund der geringeren Toxizität als Pd oder Ni erscheint das günstigere, in größerer Häufigkeit vorkommende und weniger umweltgefährdende Zink eine attraktive Alternative zu den teuren Edelmetallen darzustellen, die sonst in vielen katalytischen Reaktionen genutzt werden.^[12] Das Potential der Zinkkatalyse für die Borylierung oder andere Reaktionen, welche typischerweise die Änderung der Oxidationsstufen bedingen (z.B. oxidative Addition/reduktive Eliminierung), muss jedoch noch untersucht werden.^[13]

Das einzige bisher bekannte Beispiel der Zink-vermittelten C-B-Bindungsbildung ist eine stöchiometrische Reaktion mithilfe eines Zink-Borylkomplexes, wie von Yamashita und Nozaki berichtet.^[14] Knochel et al. entwickelten Bor-Zink-Transmetallierungsreaktionen, die in der Bildung stereochemisch reiner Organozinkspezies resultieren, welche wiederum mit verschiedenen Klassen an Elektrophilen unter Retention der Konfiguration reagieren.^[15] Vor kurzem wurde auch eine Zink-vermittelte und -katalysierte Propargylierung von Ketonen mithilfe von Propargylboronaten gezeigt.^[16] Aufgrund der geringen Kosten und geringen Toxizität von Zink waren wir an der Verwendung von Zinkreagentien für die Borylierung von Alkylhalogeniden interessiert und berichten hier über die erste effiziente Zink-katalysierte Borylierung von primären, sekundären und tertiären Alkylhalogeniden mit Alkoxydiborverbindungen bei Raumtemperatur.

Unter Verwendung von Cyclohexylbromid **9a** als Modellsubstrat in Reaktionen mit der Diborverbindung B₂pin₂ (pin = Pinakolato) zum entsprechenden Cyclohexylboronat **9b** haben wir eine Reihe von Bedingungen, Lösungsmitteln, Liganden, Zinkquellen und Basen getestet, um die Vielfäl-



Schema 1. Generelle Möglichkeiten zum Aufbau von Alkylboronsäurederivaten.

[*] Dr. S. K. Bose, Dr. K. Fucke, Prof. Dr. T. B. Marder

Institut für Anorganische Chemie
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Am Hubland, 97074 Würzburg (Deutschland)
E-Mail: todd.marder@uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. L. Liu
Department of Chemistry, Tsinghua University
Beijing 100084 (China)

Prof. Dr. P. G. Steel
Department of Chemistry, Durham University
South Road, Durham DH1 3LE (Großbritannien)

[**] S.K.B. dankt der Alexander-von-Humboldt-Stiftung (AvH) für ein Postdoc-Stipendium. T.B.M. dankt AllylChem Co. Ltd. für eine großzügige Spende von B₂pin₂ und B₂neop₂. L.L. dankt NSFC (Nr. 21221062) für Unterstützung. Wir danken Prof. K. Müller-Buschbaum, T. Wehner, L. Meyer und F. Schönfeld für Pulverröntgendiffraktometrieanalysen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201308855> zu finden.

Tabelle 1: Optimierung der Zn-katalysierten Borylierung von Cyclohexylbromid.

The reaction scheme shows the conversion of cyclohexylbromide (9a) to cyclohexylboronate (9b) using B_2Pin_2 and a zinc salt (ZnX_2) in the presence of a ligand (L) and a base at room temperature. The structures of the ligands L1-L4 are shown: L1 is 1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazol-2-ylidene; L2 is 1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazol-2-ylidene with one methyl group replaced by an isopropyl group; L3 is 1,3-bis(isopropylidene)imidazol-2-ylidene; L4 is a pybox ligand. The reaction conditions are summarized in the following table:

Versuch	Katalysator [15 Mol-%]	Ligand [15 Mol-%]	Base	Lösungs- mittel	t [h]	Ausb. [%] ^[a]
1	$ZnCl_2$	L1	$KOtBu$	THF	18	61
2	$ZnCl_2$	L1	$KOtBu$	Benzol	12	49
3	$ZnCl_2$	L1	$KOtBu$	DMSO	12	Spuren
4	$ZnCl_2$	L1	$KOtBu$	DMF	12	16
5	$ZnCl_2$	L1	$KOtBu$	MTBE	1	91 (82) ^[b]
6	$ZnCl_2$	L1	$KOtBu$	CH_3CN	18	Spuren
7	$ZnCl_2$	L1	$KOtBu$	$MeOH$	24	0
8	$ZnCl_2$	L2	$KOtBu$	MTBE	12	35
9	$ZnCl_2$	L3	$KOtBu$	MTBE	12	11
10	$ZnCl_2$	L4	$KOtBu$	MTBE	12	Spuren
11	$ZnCl_2$	ohne	$KOtBu$	MTBE	24	0
12	$ZnBr_2$	L1	$KOtBu$	MTBE	12	72
13	ZnI_2	L1	$KOtBu$	MTBE	12	78
14	Zn-Staub	L1	$KOtBu$	MTBE	12	0
15	ohne	L1	$KOtBu$	MTBE	24	0
16 ^[c]	$ZnCl_2$	L1	$KOtBu$	MTBE	4	81
17	$ZnCl_2$	L1	ohne	MTBE	12	0
18 ^[d]	$ZnCl_2$	L1	K_2CO_3	MTBE	12	10
19 ^[d]	$ZnCl_2$	L1	$KOAc$	MTBE	12	Spuren
20	$ZnCl_2$	L1	$NaOMe$	MTBE	12	45
21	$ZnCl_2$	L1	$KOME$	MTBE	1	86
22 ^[e]	$Pd(OAc)_2$	L1	$KOtBu$	MTBE	12	0
23 ^[f]	$NiCl_2$	L1	$KOtBu$	MTBE	12	0
24 ^[g]	CuI	L1	$KOtBu$	MTBE	12	7
25 ^[h]	$ZnCl_2$	L1	$KOtBu$	MTBE	12	44

[a] Die Reaktionen wurden mit 0.5 mmol Alkylhalogenid und 1.2 Äquivalenzen B_2Pin_2 in 2.0 mL Lösungsmittel durchgeführt. Die Ausbeuten wurden durch GC-MS-Analyse gegen einen kalibrierten internen Standard als Durchschnitt von zwei Experimenten bestimmt. [b] Ausbeute des isolierten Produkts. [c] 5 Mol-% $ZnCl_2$ und Ligand L1 wurden verwendet. [d] Die Reaktion wurde bei 60°C in einer Mikrowelle durchgeführt. [e] 2 Mol-% an Pd-Katalysator wurden verwendet. [f] 2 Mol-% wasserfreies $NiCl_2$ wurde verwendet. Ähnlich negative Resultate wurden mit $NiBr_2$ erhalten. [g] 0.2 Mol-% CuI wurden verwendet. [h] 18 μ L (1 mmol) Wasser wurde zugegeben.

tigkeit und Limitierungen dieser Reaktion einzuschätzen (Tabelle 1). Der gewünschte Alkylboronester **9b** wurde bei Raumtemperatur nach 18 h mithilfe des Liganden IMes (**L1**) ($IMes = 1,3\text{-Bis}(2,4,6\text{-trimethylphenyl})imidazol-2\text{-yliden}$) und $ZnCl_2$ als Zinkquelle in THF (Versuch 1) in 61 % Ausbeute erhalten.

Wir haben eine Reihe von Lösungsmitteln getestet, ausgehend von Benzol hin zu polaren Lösungsmitteln (Tabelle 1, Versuche 2–7), wobei sich MTBE (Methyl-*tert*-butylether) als optimal erwies und zu einer Ausbeute von 91 % nach 1 h Reaktionszeit führte (Versuch 5). Die geringe Löslichkeit von $KOtBu$ oder dem zunächst gebildeten $B_2Pin_2/KOtBu$ -

Addukt^[17,18] könnte für die geringen Ausbeuten in bestimmten Lösungsmitteln verantwortlich sein. Der Grund für die mangelnde katalytische Aktivität in MeOH (Tabelle 1, Versuch 7) wird zurzeit in unserer Gruppe untersucht.

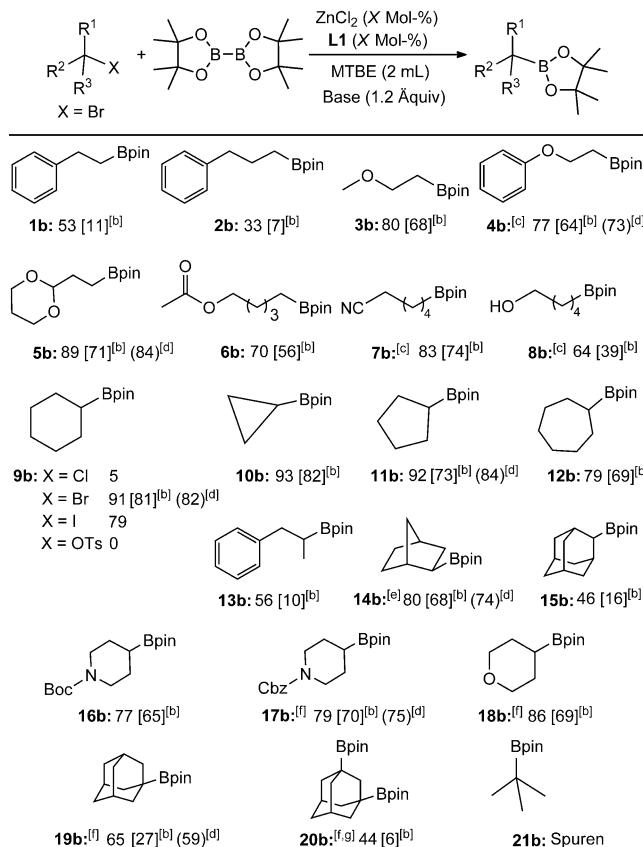
Der Einfluss des Liganden wurde durch Verwendung verschiedener N-heterocyclischer Carbene (NHCs) in MTBE untersucht (Tabelle 1, Versuche 8 und 9); **L2** und **L3** führten dabei zu geringeren Ausbeuten als **L1** (siehe Tabelle S1 in den Hintergrundinformationen). In Gegenwart des chiralen Stickstoffliganden pybox^[10] konnte keine signifikante Ausbeute erreicht werden (Versuch 10). Zudem wurde auch keine Reaktion ohne Ligand beobachtet (Versuch 11). Zink(II)-bromid und Zink(II)-iodid (Versuche 12 und 13) erwiesen sich als geringfügig weniger effizient als Zink(II)-chlorid; Zinkstaub hingegen zeigte keinerlei katalytische Aktivität (Versuch 14). In Abwesenheit einer Zinkquelle findet die gewünschte Reaktion nicht statt (Versuch 15). Durch Verringerung der Katalysatorkonzentration auf 5 Mol-% konnte eine ähnliche Ausbeute erreicht werden (Versuch 16), jedoch waren etwas längere Reaktionszeiten notwendig (siehe Abbildung S1).

Wird $KOtBu$ nicht in die Reaktionsmischung eingesetzt, so bilden sich keine signifikanten Mengen an Alkylboronester (Tabelle 1, Versuch 17). Der Austausch von $KOtBu$ durch das weniger basische K_2CO_3 oder $KOAc$ resultiert in geringerer oder keiner Reaktivität unter den Standardbedingungen oder unter Mikrowellenbestrahlung bei 60°C (Versuche 18 und 19). $NaOMe$ zeigt sich als weniger effektiv als $KOtBu$, aber $KOME$ führt zu vergleichbaren Ausbeuten (Versuche 20 und 21). Anders als beim Kupfer-katalysierten Prozess erwiesen sich Lithiumalkoxide als ineffizient (Tabelle S2).

Die mögliche Beteiligung von Palladium- oder Nickel-verunreinigungen im Katalysator konnte ausgeschlossen werden, da die Verwendung von Palladium-^[11] und Nickel-salzen^[10,11] nicht einmal Spuren von **9b** unter den optimierten Reaktionsbedingungen ergaben (Versuche 22 und 23). In diesem Zusammenhang ist es wichtig anzumerken, dass die Zink-katalysierte Borylierungsreaktion auch nicht durch Kupferverunreinigungen hervorgerufen wird,^[8,9] da CuI zu sehr geringen Ausbeuten unter Standardreaktionsbedingungen führte (Versuch 24). Des Weiteren ist die Reaktion nur wenig empfindlich gegenüber Luft,^[19] aber moderat empfindlich gegenüber Feuchtigkeit, da die Zugabe von 2 Äquivalenten Wasser die Ausbeute auf 44 % reduziert (Versuch 25). Dies könnte in Zusammenhang stehen mit der Tatsache, dass keine Reaktion in reinem MeOH beobachtet wurde.

Nachdem die optimalen Reaktionsbedingungen identifiziert wurden, haben wir die Vielseitigkeit dieser neuen Borylierungsreaktion in Bezug auf die Alkylhalogenide untersucht. Nichtaktivierte primäre Alkylhalogenide konnten zu den entsprechenden Alkylboronaten in guten Ausbeuten umgesetzt werden (Tabelle 2). Viele synthetisch wichtige funktionelle Gruppen werden toleriert, darunter Ether- (**3b**, **4b**), Ketal- (**5b**), Ester- (**6b**) und Cyanogruppen (**7b**), mit Ausbeuten der gewünschten Alkylboronate zwischen 50 und 90 %. Alkylboronate mit β-Alkoxygruppen sind über klassische Alkyllithium-/Alkylmagnesium-Umsetzungen^[4] nicht trivial zugänglich aufgrund der leicht stattfindenden β-Alk-

Tabelle 2: Substratvielfalt der Zn-katalysierten Borylierung primärer, sekundärer und tertiärer Alkylhalogenide.^[a]



[a] Reaktionsbedingungen: Alkylhalogenid (typisch 0.5 mmol, 1 Äquiv.), Dibororeagens (1.2 Äquiv.), ZnCl₂ (15 Mol-%), Ligand: L1 (15 Mol-%), KOtBu (1.2 Äquiv.), MTBE (2 mL), bei Raumtemperatur wenn nicht anders angegeben. Die Ausbeuten wurden durch GC-MS-Analyse gegen einen kalibrierten internen Standard als Durchschnitt von zwei Experimenten bestimmt. [b] 5 Mol-% ZnCl₂ und Ligand L1 wurden verwendet (siehe Tabellen S3 und S4). [c] Die optimale Base wechselt von KOtBu zu KOMe. [d] Ausbeute des isolierten Produkts. [e] exo-2-Bromnorbornan wurde verwendet. [f] Die Struktur wurde durch Einkristall-Röntgendiffraktometrie bestätigt. [g] Die Reaktion wurde unter Verwendung von 2.2 Äquiv. B₂Pin₂ und 2.2 Äquiv. KOtBu durchgeführt.

oxyeliminierung. Unsere Methode erlaubt hingegen die direkte Umwandlung der β-Alkoxyalkylhalogenide **3a** und **4a** zu den Alkylboronaten **3b** und **4b**. Interessanterweise stellt selbst die freie Alkoholfunktionalität in **8b** kein Problem für die Umsetzung dar. Diese Besonderheit bedeutet eine signifikante Verbesserung gegenüber Syntheserouten zu Alkylboronaten, die über hoch reaktive Alkyllithium- oder Alkylmagnesiumreagentien verlaufen.^[4]

Wie aus Tabelle 2 ersichtlich wird, ergeben die Umsetzungen nichtaktivierter sekundärer Alkylhalogenide die gewünschten sekundären Alkylboronate in guten Ausbeuten. Cyclische, bicyclische und acyclische sekundäre Bromide können einfach boryliert werden (**9b–15b**). Der Einfluss des Halogenids bzw. Pseudothalogenids wurde ebenso untersucht anhand von Cyclohexylsubstraten (**9b**); Cyclohexyliodid wird leicht zu **9b** umgesetzt (Ausbeute 79%), während Cyclohexylchlorid und -tosylat wenig effizient boryliert werden mit

geringen Ausbeuten, auch bei erhöhten Temperaturen. Die Zugabe von (Bu₄N)I unterstützte nicht die Induktion dieser Transformationen. Des Weiteren erwiesen sich geschützte Amine (**16b**, **17b**) als gute Substrate, und auch ein cyclischer Ether (**18b**) konnte sehr gut mit unserer Methode boryliert werden. Zudem konnte die Ansatzgröße auf der Grammskala (5 mmol) mit unverminderter Effizienz durchgeführt werden, wie wir für Cyclohexylbromid **9a** zeigen konnten (**9b**: 0.9 g, 82%).

Zusätzlich zu primären und sekundären Alkylelektrophilen konnten auch tertiäre Alkylhalogenide boryliert werden. Die Reaktionen von 1-Brom- und 1,3-Dibromadamantan verliefen unproblematisch zu den entsprechenden Mono- und Bisborylprodukten (**19b**, **20b**). Die Reaktion von *tert*-Butylbromid verlief jedoch sehr langsam (**21b**). In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu erwähnen, dass in Kupfer-katalysierten Kreuzkupplungen von Organometallreagentien mit aliphatischen Elektrophilen tertiäre Alkylhalogenide selten mit Erfolg verwendet wurden (nur zwei Beispiele: 2-Brom-2-methylbutan 0% Ausbeute und 1-Bromadamantan 17% Ausbeute).^[9a] Kürzlich gelang eine Nickel-katalysierte Borylierung nichtaktivierter tertiärer Alkylektrophile zu den gewünschten tertiären Alkylboronaten.^[10] Unsere Zn-katalysierte Borylierungsreaktion bietet eine zusätzliche Möglichkeit für die Kreuzkupplung von tertiären Alkylektrophilen.

Diese Zink-katalysierte Methode zeigt nicht nur eine große Vielfältigkeit in Bezug auf die Alkylhalogenidsubstrate. Auch kann B₂neop₂ (neop = OCH₂CMe₂CH₂O)^[20] anstatt von B₂Pin₂ eingesetzt werden, was zu den entsprechenden Alkyl-Bneop-Verbindungen führt (siehe Schema S1). Die Borylierungsreaktion hat aber auch Restriktionen bezüglich der Substrate. So wurde z. B. für 4-Brombenzylbromid das Alkylboronat lediglich in geringen Ausbeuten im GC-MS detektiert, und auch die Isolierung gestaltet sich problematisch. Obwohl 3-Bromcyclohexen (ein allylisches Bromid) unter den angegebenen Bedingungen reagierte, konnte kein Borylierungsprodukt durch GC-MS identifiziert werden (Spuren von 3,3'-Bicyclohexen wurden beobachtet).

Der Mechanismus der Transformationen ist nicht sofort offensichtlich. In Analogie zu vorherigen Studien über Cu-katalysierte Borylierungen^[17,21] könnte ein NHC-Zink-Komplex das Dibororeagens aktivieren unter Bildung eines Zink-Boryl-Komplexes, der die Boryladdition an die elektrophilen Alkylhalogenide begünstigt. Während [(NHC)ZnCl₂] (NHC = 1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazol-2-yliden)^[22] nicht mit 1 Äquivalent B₂Pin₂ bei Raumtemperatur zu reagieren scheint, führt die Zugabe von KOtBu zur Isolierung von **I**, einem Zn-haltigen Produkt dieser Reaktion (Abbildung 1). Der neuartige dreifach koordinierte Zn-Komplex resultiert aus der Insertion des Zn in die N-C-Bindung eines NHC-Liganden unter Migration einer Bpin-Gruppe zum Carben-Kohlenstoffatom und Insertion einer weiteren Bpin-Gruppe in die N-C-Bindung eines zweiten NHC-Liganden. Wie wir durch ¹¹B-NMR-Spektroskopie und Einkristallröntgendiffraktometrie beweisen konnten, beinhaltet das Produkt zwei erweiterte „Carben-basierte“ Liganden: einen weiterhin C-gebunden am Zn mit einem vierfach koordinierten Borzentrum neben dem C-Atom, und einen zweiten am Zn über

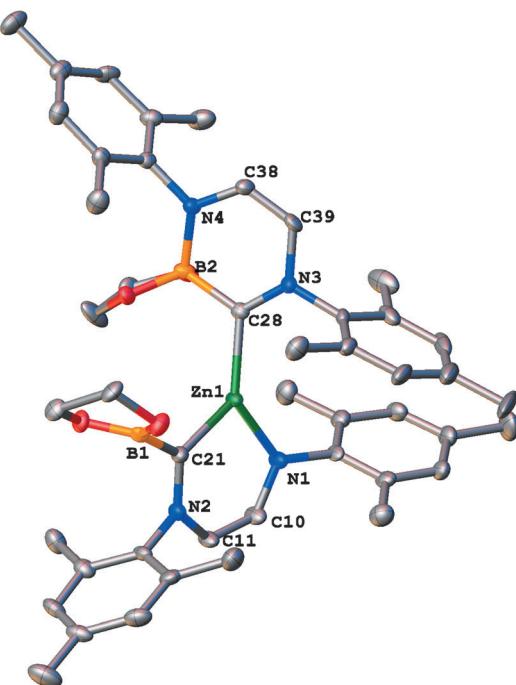
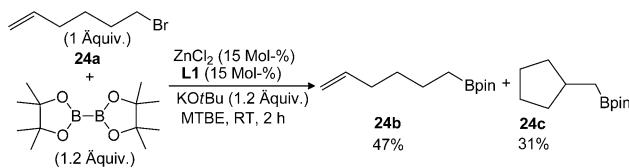


Abbildung 1. Molekülstruktur von I. C grau, N blau, Zn dunkelgrün, B orange, O rot. H-Atome, Methylgruppen des Pinakolatliganden und ein zweites symmetrieeinabhängiges Molekül wurden der Übersicht wegen nicht dargestellt; atomare Auslenkungsellipsoide sind mit 50% Wahrscheinlichkeit gezeigt.

C, N gebunden mit einer dreifach koordinierten Boreinheit am carbenoiden C-Atom. Es ist sicherlich noch zu früh, um über die Details des Reaktionsmechanismus zu spekulieren, der zu der Bildung dieses komplexen Produkts führt. Aber I katalysiert nicht die Borylierung von 9a, was darauf hindeutet, dass es sich um eine Möglichkeit der Katalysatordesaktivierung handelt. Die Isolierung von I sollte als eine Warnung dienen für diejenigen, die NHC-Liganden in der Katalyse oder die protonierten Imidazoliumsalze als ionische flüssige Lösungsmittel verwenden, da Ringerweiterungsreaktionen mit Hauptgruppen- oder Nach-Übergangsmetall-Elementen möglich sind. In diesem Zusammenhang sind drei kürzlich berichtete Beispiele zu erwähnen, die die Ringexpansion bei erhöhten Temperaturen (80–120 °C) mit Be,^[23] B^[24] oder Si^[25] zeigen, sowie neue theoretische Studien^[26] zum Reaktionsmechanismus der Ringexpansion von NHCs.^[27] Ein weiterer Deaktivierungsweg des Katalysators ist die Bildung von metallischem Zn, wie durch Pulverröntgendiffraktometrie gezeigt wurde (siehe Abbildung S4).

Obwohl zusätzliche experimentelle und theoretische Studien zurzeit in unserer Gruppe durchgeführt werden, um ein umfassendes Verständnis des Reaktionsmechanismus zu erhalten, führten einige Vorergebnisse zu interessanten Erkenntnissen. So ergab die Borylierung von 6-Bromhex-1-en wie erwartet 24b, zusammen mit dem cyclisierten Produkt Cyclopentylmethylboronat 24c (Schema 2). Des Weiteren führte die Zink-katalysierte Borylierung von Cyclopropylmethylbromid (25a, Schema 3) ausschließlich zu 3-Butenylboronat 25c (81 %); das einfache Borylsubstitutionsprodukt



Schema 2. Borylierung von 6-Bromhex-1-en (24a).



Schema 3. Borylierung von Cyclopropylmethylbromid (25a).

25b wurde nicht beobachtet. Die Bildung der Ringschluss- und Ringöffnungsprodukte 24c und 25c deutet auf einen Radikalmechanismus hin. Zudem ergab die Borylierung sowohl von exo- als auch von endo-2-Bromnorbornan hauptsächlich das exo-Produkt 14b (exo:endo-Verhältnis 18:1). Dies ist im Einklang mit einem Radikalmechanismus. Daher untersuchten wir die Reaktion von 9a in Gegenwart des Radikalfängers 9,10-Dihydroanthracen (siehe Schema S2). Wurde die Reaktion in Gegenwart von 1 Äquivalent des Radikalinhitors durchgeführt, so erhielten wir das gewünschte Produkt 9b in geringerer Ausbeute von 54 %, während die Erhöhung von 9,10-Dihydroanthracen auf 8 Äquivalente die Reaktion nahezu vollständig unterdrückte (Spuren von 9b wurden im GC-MS detektiert). Dies deutet darauf hin, dass die Borylierungsreaktion Ein-Elektronen-Prozesse beinhaltet. Daraus lässt sich auch schließen, dass die Mechanismen der gezeigten Borylierungsreaktionen möglicherweise in einem Zusammenhang mit den zuvor berichteten Ni-katalysierten (Ni^I/Ni^{III}) Kreuzkupplungen aliphatischer Elektrophile mit Organoboronsäuren stehen.^[10,11] Weitere mechanistische Studien werden zurzeit durchgeführt, um diese Hypothese zu untersuchen.

Nach der Etablierung eines effizienten und sehr vielfältigen Zugangs zu Alkylboronestern stellte sich die Frage der Nützlichkeit dieser Produkte. Die Behandlung mit KHF₂ überführt die Alkylboronester in die entsprechenden Organotrifluoroborate (siehe Schema S3),^[28] die als effiziente Reagenzien in Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungen bekannt sind.

Zusammenfassend haben wir die erste Gruppe-XII-übergangsmetallkatalysierte Borylierungsreaktion von nicht-aktivierten Alkylhalogeniden mit Diborreatagenten entwickelt. Die Reaktion findet unter milden Bedingungen (Raumtemperatur) in Gegenwart des unedlen Metalls Zink und in einem Lösungsmittel mit verringriger Tendenz zur Bildung explosiver organischer Peroxide (MTBE) statt. Die Reaktion ist nicht sehr empfindlich gegenüber Luft und toleriert eine große Vielfalt an funktionellen Gruppen, wodurch ein schneller Zugang zu Produkten ermöglicht wird, die durch andere Methoden nur schwierig zugänglich sind. Erste mechanistische Untersuchungen dieser Borylierungsreaktion deuten auf die Beteiligung von Ein-Elektronen-Prozessen

hin. Detaillierte Studien hierzu und Untersuchungen zur Anwendung von Zinkkatalysatoren in weiteren Prozessen führen wir zurzeit in unserer Gruppe durch.

Eingegangen am 10. Oktober 2013
Online veröffentlicht am 13. Januar 2014

Stichwörter: Boronatester · Homogene Katalyse · Kreuzkupplungen · N-heterocyclische Carbene · Suzuki-Miyaura-Kupplung

- [1] a) R. Jana, T. P. Pathak, M. S. Sigman, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417–1492; b) *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis Medicine and Materials* (Hrsg.: D. G. Hall), 2. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.
- [2] a) A. Rudolph, M. Lautens, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2694–2708; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2656–2670; b) D. Imao, B. W. Glasspool, V. S. Laberge, C. M. Crudden, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5024–5025; c) A. C. Frisch, M. Beller, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 680–695; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 674–688.
- [3] a) M. A. Beenen, C. An, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6910–6911; b) L. J. Milo, J. H. Lai, Jr., W. Wu, Y. Liu, H. Maw, Y. Li, Z. Jin, Y. Shu, S. E. Poplawski, Y. Wu, D. G. Sanford, J. L. Sudmeier, W. W. Bachovchin, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4365–4377; c) H. Einsele, *Recent Results Cancer Res.* **2010**, *184*, 173–187.
- [4] a) G. Zweifel, H. C. Brown, *Org. React.* **1963**, *13*, 1–54; b) H. C. Brown, *Organic Synthesis via Organoboranes*, Wiley Interscience, New York, **1975**; c) H. C. Brown, T. E. Cole, *Organometallics* **1983**, *2*, 1316–1319.
- [5] a) K. Burgess, M. J. Ohlmeyer, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1179–1191; b) D. R. Edwards, C. M. Crudden, K. Yam, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 50–54; c) D. Männig, H. Nöth, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 854–855; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 878–879; d) K. Burgess, W. A. van der Donk, S. A. Westcott, T. B. Marder, R. T. Baker, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9350–9359; e) D. A. Evans, G. C. Fu, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6671–6679.
- [6] a) I. A. I. Mkhald, J. H. Barnard, T. B. Marder, J. M. Murphy, J. F. Hartwig, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890–931; b) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 864–873; c) J. F. Hartwig, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1992–2002; d) S. Shimada, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, T. B. Marder, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2226–2229; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2168–2171.
- [7] a) Y. G. Lawson, M. J. G. Lesley, N. C. Norman, C. R. Rice, T. B. Marder, *Chem. Commun.* **1997**, 2051–2052; b) K. Takahashi, T. Ishiyama, N. Miyaura, *Chem. Lett.* **2000**, 982–983; c) H. Ito, H. Yamanaka, J. Tateiwa, A. Hosomi, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6821–6825; d) K. Takahashi, T. Ishiyama, N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *625*, 47–53; e) N. J. Bell, A. J. Cox, N. R. Cameron, J. S. O. Evans, T. B. Marder, M. A. Duin, C. J. Elsevier, X. Baucherel, A. A. D. Tulloch, R. P. Tooze, *Chem. Commun.* **2004**, 1854–1855; f) J. Cid, H. Gulyás, J. J. Carbó, E. Fernández, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3558–3570; g) L. Dang, Z. Lin, T. B. Marder, *Chem. Commun.* **2009**, 3987–3995; h) L. Dang, Z. Lin, T. B. Marder, *Organometallics* **2008**, *27*, 4443–4454; i) H. Wu, S. Radomkit, J. M. O'Brien, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8277–8285; j) E. Hartmann, D. J. Vyas, M. Oestreich, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7917–7932; k) Y. Sasaki, Y. Horita, C. Zhong, M. Sawamura, H. Ito, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2830–2834; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2778–2782; l) B. Liu, M. Gao, L. Dang, H. Zhao, T. B. Marder, Z. Lin, *Organometallics* **2012**, *31*, 3410–3425.
- [8] C.-T. Yang, Z.-Q. Zhang, H. Tajuddin, C.-C. Wu, J. Liang, J.-H. Liu, Y. Fu, M. Czyzewska, P. G. Steel, T. B. Marder, L. Liu, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 543–547; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 528–532.
- [9] a) H. Ito, K. Kubota, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 890–893; b) K. Kubota, E. Yamamoto, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2635–2640.
- [10] A. S. Dudnik, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10693–10697.
- [11] J. Yi, J.-H. Liu, J. Liang, J.-J. Dai, C.-T. Yang, Y. Fu, L. Liu, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1685–1691.
- [12] a) S. Enthaler, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 150–158; b) X.-F. Wu, H. Neumann, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3141–3160; c) X.-F. Wu, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 2502–2509.
- [13] Nachfolgend der Einreichung unserer Arbeit wurden heterobiometallische Cu-Fe- und Zn-Fe-Komplexe beschrieben, welche die C-H-Borylierung von Arylen unter UV-Bestrahlung katalysieren: T. J. Mazzacano, N. P. Mankad, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17258–17261.
- [14] T. Kajiwara, T. Terabayashi, M. Yamashita, K. Nozaki, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6708–6712; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6606–6610. Wir haben unsere Arbeiten auf der European Conference on Boron Chemistry vorgestellt: S. K. Bose, K. Fucke, T. B. Marder, EuroBoron 6 Conference, 8.–13. September **2013**, Radziejowice, Polen. Nach Einreichung dieser Zeitschrift ist ein Bericht über die Zn-katalysierte Borylierung von Arylhalogeniden bei erhöhten Temperaturen erschienen: Y. Nagashima, R. Takita, K. Yoshida, K. Hirano, M. Uchiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18730–18733.
- [15] a) E. Hupe, M. I. Calaza, P. Knochel, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *680*, 136–142; b) E. Hupe, M. I. Calaza, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2789–2796; c) P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117–2188.
- [16] D. R. Fandrick, J. T. Reeves, J. M. Bakonyi, P. R. Nyalapatl, Z. Tan, O. Niemeier, D. Akalay, K. R. Fandrick, W. Wohlleben, S. Ollnerberger, J. J. Song, X. Sun, B. Qu, N. Haddad, S. Sanyal, S. Shen, S. Ma, D. Byrne, A. Chitroda, V. Fuchs, B. A. Narayanan, N. Grinberg, H. Lee, N. Yee, M. Brenner, C. H. Senanayake, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3592–3615.
- [17] C. Kleeberg, L. Dang, Z. Lin, T. B. Marder, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5454–5458; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5350–5354.
- [18] H. Gulyás, A. Bonet, C. Pubill-Ulldemolins, C. Solé, J. Cid, E. Fernández, *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 2219–2231.
- [19] Wurde die Reaktion in einer geschlossenen Ampulle (10 mL) in Gegenwart von Luft (2 mL Luft) wurden mit einer Spritze injiziert) unter unseren Standardbedingungen durchgeführt, so erhielten wir das gewünschte Produkt (**9b**) in 74 % Ausbeute. Dieselbe Reaktion in einem offenen Gefäß unter Luft ergab hingegen eine Produktausbeute an **9b** von nur 23 %.
- [20] a) F. J. Lawlor, N. C. Norman, N. L. Pickett, E. G. Robins, P. Nguyen, G. Lesley, T. B. Marder, J. A. Ashmore, J. C. Green, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 5282–5288; b) P. Nguyen, G. Lesley, N. J. Taylor, T. B. Marder, N. L. Pickett, W. Clegg, M. R. J. Elsegood, N. C. Norman, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 4623–4624.
- [21] a) J. Terao, H. Todo, S. A. Begum, H. Kuniyasu, N. Kambe, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2132–2135; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2086–2089; b) C.-T. Yang, Z.-Q. Zhang, Y.-C. Liu, L. Liu, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3990–3993; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3904–3907; c) D. H. Burns, J. D. Miller, H. K. Chan, M. O. Delaney, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2125–2133; d) M. Sai, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*, 1194–1196.
- [22] D. Wang, K. Wurst, M. R. Buchmeiser, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 2123–2130.
- [23] M. Arrowsmith, M. S. Hill, G. Kociok-Köhn, D. J. MacDougall, M. F. Mahon, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2140–2142; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2098–2100.

- [24] S. M. I. Al-Rafia, R. McDonald, M. J. Ferguson, E. Rivard, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13810–13820.
- [25] D. Schmidt, J. H. J. Berthel, S. Pietsch, U. Radius, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9011–9015; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8881–8885.
- [26] a) K. J. Iversen, D. J. D. Wilson, J. L. Dutton, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 11035–11038; b) K. J. Iversen, D. J. D. Wilson, J. L. Dutton, *Organometallics* **2013**, *32*, 6209–6217; c) M. R. Momeni, E. Rivard, A. Brown, *Organometallics* **2013**, *32*, 6201–6208.
- [27] Frühere Beispiele für die Ringerweiterung von NHCs: a) A. W. Waltman, T. Ritter, R. H. Grubbs, *Organometallics* **2006**, *25*, 4238–4239; b) A. S. Pelegrí, M. R. J. Elsegood, V. McKee, G. W. Weaver, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3049–3051.
- [28] V. Bagutski, A. Ros, V. K. Aggarwal, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9956–9960.