

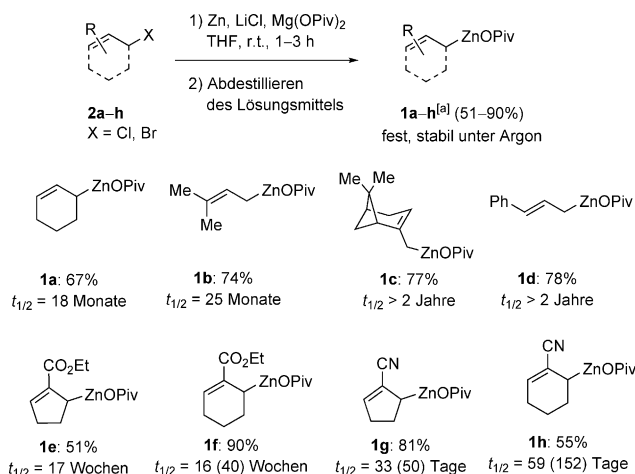
Herstellung von festen, substituierten Allylzinkreagentien und deren Reaktionen mit Elektrophilen

Mario Ellwart und Paul Knochel*

Professor Ei-ichi Negishi zum 80. Geburtstag gewidmet

Abstract: Die Reaktion von verschiedenen allylischen Chloriden und Bromiden mit Zinkstaub in der Gegenwart von Lithiumchlorid und Magnesiumpivalat ($\text{Mg}(\text{OCOtBu})_2$) in THF führt zu allylischen Zinkreagentien, welche nach Entfernen des Lösungsmittels als feste Zinkreagentien erhalten werden, die eine exzellente thermische Stabilität aufweisen. Diese allylischen Reagentien können sowohl in Pd-katalysierten Kreuzkupplungen mit PEPPSI-IPent, als auch in regio- und stereoselektiven Additionen an aromatische Ketone und Aldehyde verwendet werden. Acylierungen mit verschiedenen Säurechloriden führen regioselektiv zu den entsprechenden homoallylischen Ketonen, wobei die neue C-C-Bindung immer an der sterisch stärker gehinderten Seite gebildet wird.

Allylische Organometallverbindungen sind eine wichtige Klasse metallorganischer Reagentien, da sie eine erhöhte Reaktivität im Vergleich zu den entsprechenden alkylischen, arylischen und sogar benzyllischen Reagentien aufweisen.^[1] Allylische Magnesiumhalogenide beispielsweise sind sehr viel reaktiver als alle anderen Arten von Grignard-Reagentien.^[2,3] Die gesteigerte Reaktivität kann dabei mit dem höheren ionischen Charakter der C-Mg-Bindung erklärt werden. Obwohl allylische Derivate von den meisten Hauptgruppen-elementen beschrieben wurden,^[4] sind Allylzinkreagentien die bei weitem nützlichsten Reagentien in der synthetisch-organischen Chemie,^[5] da sie sowohl eine hohe Reaktivität als auch eine große Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen, einschließlich der Ester-^[6] und Cyanofunktion, aufweisen.^[7] Des Weiteren können allylische Zinkreagentien auf einfache Weise durch eine Insertion von kommerziell erhältlichem Zinkpulver in die entsprechenden allylischen Bromide hergestellt werden.^[8] Kürzlich wurde von uns die Herstellung von festen arylischen, heteroarylischen und benzyllischen Zinkreagentien beschrieben, welche luftstabil sind, aber zugleich eine sehr hohe Reaktivität zur Ausbildung neuer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen zeigen.^[9] Hier beschreiben wir die Synthese der ersten festen Allylzinkreagentien des Typs **1** durch die Insertion von Zinkpulver^[10] in der Gegenwart von LiCl ^[11] und Magnesiumpivalat ($\text{Mg}(\text{OPiv})_2$; $\text{OPiv} = \text{OCOtBu}$) in verschiedene allylische Bromide oder Chloride des Typs **2**. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurden die



Scheme 1. Herstellung der festen, funktionalisierten Allylzinkpivalate des Typs **1** aus den entsprechenden allylischen Halogeniden des Typs **2** mit Zn, $\text{Mg}(\text{OPiv})_2$ und LiCl. Zur Bestimmung der Halbwertszeiten ($t_{1/2}$) siehe die Hintergrundinformationen. Werte in Klammern geben die Halbwertszeiten bei einer Lagerung bei -24°C an. [a] Komplexiertes $\text{Mg}(\text{OPiv})\text{X}$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$) und LiCl wurden der Übersicht halber weggelassen.

festen, allylischen Reagentien als weiße oder gelbe Pulver erhalten. Iodometrische Titration^[12] zeigte an, dass die Reagentien in 51–90% Ausbeute erhalten wurden (Schema 1). Wichtige funktionelle Gruppen, wie ein Ester oder ein Nitril, werden in diesen Reagentien toleriert (siehe **1e–h**). Obwohl diese Feststoffe sofort mit der Feuchtigkeit der Luft reagieren, sind sie über einen längeren Zeitraum stabil. So sind die Reagentien **1a–d** als Feststoffe unter Argon bei 25°C sehr beständig ($t_{1/2} > 2$ Jahre). Die estersubstituierten Zinkreagentien (**1e–f**) zeigen eine etwas geringere Stabilität bei Raumtemperatur ($t_{1/2} = 16$ –17 Wochen). Die Stabilität von **1f** konnte durch eine Lagerung bei -24°C auf eine Halbwertszeit von 40 Wochen erhöht werden. Die nitrilsubstituierten allylischen Zinkspezies **1g–h** sind empfindlicher ($t_{1/2} = 33$ –59 Tage) aber auch hier konnte eine Lagerung bei -24°C die Stabilität signifikant verbessern (50–152 Tage). Die Gegenwart von LiCl und $\text{Mg}(\text{OPiv})_2$ ist essenziell für die Herstellung dieser allylischen Zinkreagentien.^[13] Die Rolle des LiCl ist die Aktivierung des Zinkpulvers, wohingegen gefunden wurde, dass $\text{Mg}(\text{OPiv})_2$ essenziell für die Langzeitstabilität der festen allylischen Reagentien ist.^[14]

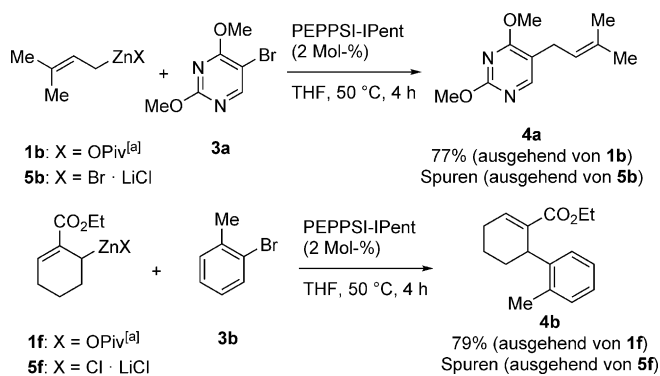
Zunächst untersuchten wir die Reaktivität der neuen allylischen Zinkpivalate in Pd-katalysierten Kreuzkupplungen. Buchwald et al. beschrieben kürzlich, dass Prenylzink-

[*] M. Ellwart, Prof. Dr. P. Knochel
Ludwig-Maximilians-Universität München, Department Chemie
Butenandtstraße 5–13, Haus F, 81377 München (Deutschland)
E-Mail: paul.knochel@cup.uni-muenchen.de



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201504354> zu finden.

bromid Kreuzkupplungen mit verschiedenen ungesättigten Bromiden in der Gegenwart eines Pd-Präkatalysators und eines sterisch gehinderten Phosphinliganden (CPhos) eingeht.^[15] Folglich untersuchten wir die Kreuzkupplung der Allylzinkpivalate des Typs **1** mit Arylbromiden in der Gegenwart verschiedener Pd-Katalysatoren. In unseren Experimenten gab die Verwendung von PEPPSI-IPent^[16] die bei Weitem besten Resultate. Folglich geht Prenylzinkpivalat (**1b**) eine Kreuzkupplung mit dem Bromuracilderivat **3a** in Gegenwart von 2 Mol-% PEPPSI-IPent ein. Interessanterweise führte die Verwendung des entsprechenden Prenylzinkbromids (**5b**) nur zu Spuren des Kreuzkupplungsprodukts **4a**. Diese Methode erwies sich als sehr generell und so reagierte das Allylzinkreagens **1f** mit 2-Bromtoluol (**3b**) in der Gegenwart von PEPPSI-IPent (2 Mol-%) zu dem Kreuzkupplungsprodukt **4b** in 79% Ausbeute. Auch hier führte die Verwendung des entsprechenden Allylzinkchlorids **5f** nur zu Spuren des gewünschten Produkts, was die Notwendigkeit des Mg(OPiv)₂ für solche Kreuzkupplungen zeigt (Schema 2).



Schema 2. PEPPSI-IPent-katalysierte Kreuzkupplung der allylischen Organozinkreagentien (**1b,f** und **5b,f**) in THF innerhalb 4 h bei 50 °C. [a] Komplextiertes Mg(OPiv)X (X = Cl, Br) und LiCl wurden der Übersicht halber weggelassen.

Die Anwendungsmöglichkeiten dieser Pd-katalysierten Kreuzkupplung sind sehr vielfältig, und eine Reihe von ungesättigten Bromiden konnte zu den entsprechenden Kreuzkupplungsprodukten (**4c–g**) in 69–79% Ausbeute umgesetzt werden (Tabelle 1).^[17] So reagierte Zinkpivalat **1a** mit dem elektronenarmen 1-Brom-3-(trifluormethyl)benzol (**3c**) und 2 Mol-% PEPPSI-IPent innerhalb von 4 h bei 50 °C und ergab das Kreuzkupplungsprodukt **4c** in 69% Ausbeute (Nr. 1). Bemerkenswerterweise konnten auch die elektronenreichen Arylbromide **3b** und **3d** in der Kreuzkupplung eingesetzt werden, was zu den gewünschten Produkten **4d–e** in 70–71% Ausbeute führte (Nr. 2 und 3). Analog reagierte die Myrtenylzinkverbindung **1c** mit 1-Brom-3-fluorbenzol (**3e**) nach 4 h bei 50 °C nur zu dem linearen Regioisomer **4f** in 77% Ausbeute (Nr. 4). Auch heteroaromatische Bromide, wie 3-Brompyridin (**3f**), wurden mit Cinnamylzinkpivalat glatt allyliert, was zu dem heteroaromatischen Produkt (**4g**) in 72% Ausbeute führte (Nr. 5). Nach der gleichen Methode wurden die Ester- und Cyano-funktionalisierten Organozinkpivalate (**1e–h**) in die entsprechenden polyfunktionellen

Tabelle 1: PEPPSI-IPent-katalysierte Kreuzkupplung der Allylzinkpivalate des Typs **1** in THF nach 4 h bei 50 °C.

Nr.	Zinkreagens ^[a]	Elektrophil ^[b]	Produkt ^[c]
1	1a	3c	4c : 69%
2	1b	3b	4d : 70%
3	1b	3d	4e : 71%
4	1c	3e	4f : 77%
5	1d	3f	4g : 72%
6	1e	3g	4h : 75%
7	1g	3h	4i : 90%
8	1h	3i	4j : 88%

[a] Komplextiertes Mg(OPiv)X (X = Cl, Br) und LiCl wurden der Übersicht halber weggelassen. [b] 0.80 Äquiv. des Elektrophils wurden verwendet. [c] Ausbeute an isoliertem, analytisch reinem Produkt.

Kreuzkupplungsprodukte (**4h–j**) in 75–90% Ausbeute überführt (Nr. 6–8).

Des Weiteren reagierten die festesten Allylzinkreagentien des Typs **1** analog zu den beschriebenen Allylzinkhalogeniden^[18] mit Elektrophilen wie Carbonylderivaten oder Säurechloriden mit vollständiger Regioselektivität (Bildung der neuen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung von der Seite des allylischen Systems mit dem höchsten sterischen Anspruch) und mit hoher Diastereoselektivität, wie in Tabelle 2 und in Schema 3 gezeigt. Folglich reagierte Cyclohex-2-en-1-ylzinkreagens **1a** (1.0 equiv) in THF mit verschiedenen Methylketonen^[7a] (0.8 Äquiv.) zu den entsprechenden homoallylischen Alkoholen (**6a–b**) in 89–92% Ausbeute und d.r. > 99:1 (Tabelle 2, Nr. 1 und 2). Die 2,3-disubstituierte allylische Zinkspezies **1c** reagiert mit Furfural (**5c**) mit vollständiger Regio-

Tabelle 2: Diastereoselektive Synthese von homoallylischen Alkoholen des Typs **6** unter Verwendung fester, funktionalisierter Allylzinkpivalate des Typs **1**.^[a]

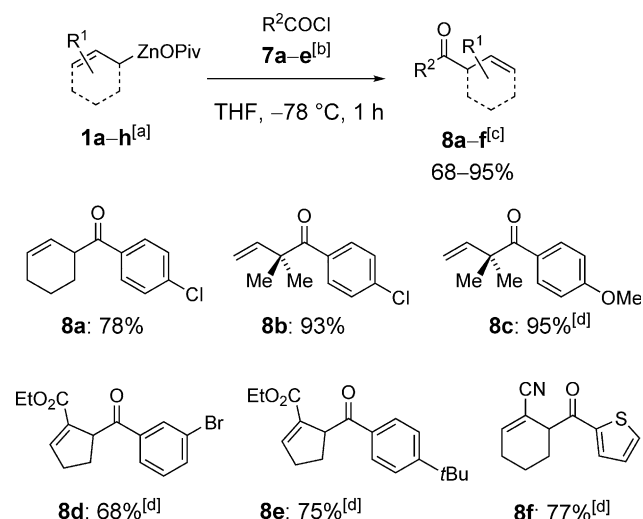
Nr.	Zinkreagens ^[b]	Elektrophil	Produkt ^[c]
1	1a 	5a 	6a : 89% d.r. > 99:1
2	1a 	5b 	6b : 92% d.r. = 94:6
3	1c 	5c 	6c : 89% d.r. > 99:1
4	1d 	5d 	6d : 86% d.r. > 99:1
5	1d 	5e 	6e : 80% d.r. = 95:5
6	1e 	5f 	6f : 91% d.r. = 97:3
7	1f 	5g 	6g : 92% d.r. > 99:1
8	1g 	5c 	6h : 91% d.r. > 99:1

[a] Reaktionsbedingungen: 0.80 Äquiv. Elektrophil, THF, -78°C , 1 h. [b] Komplextiertes $\text{Mg}(\text{OPiv})\text{X}$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$) und LiCl wurden der Übersicht halber weggelassen. [c] Ausbeute an isoliertem, analytisch reinem Produkt. Das Diastereomerenverhältnis (d.r.) wurde per NMR- und/oder GC-Analyse des Reaktionsgemischs ermittelt.

und Diastereoselektivität zu dem Alkohol **6c** in 89% Ausbeute (Nr. 3). Cinnamylzinkpivalat (**1d**) zeigt ein analoges Verhalten und führt zu dem *anti*-Alkohol (**6d**) in 86% Ausbeute und d.r. > 99:1. Dieses Zinkreagens erlaubt die Kon-

trolle von drei benachbarten Stereozentren, und seine Addition an 2-Trimethylsilyloxycyclohexanon (**5e**) führt zu **6e** in 80% Ausbeute (d.r. = 95:5; Nr. 5). Die Struktur von Alkohol **6e** wurde durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt.^[19] Das feste funktionalisierte Zinkreagens **1e** reagierte mit 3-Brombenzaldehyd (**5f**), wodurch der sekundäre Alkohol **6f** in 91% Ausbeute erhalten wurde (d.r. = 97:3; Nr. 6). Darüber hinaus konnten die funktionalisierten Zinkreagentien (**1f–g**), welche eine Ester oder eine Cyanofunktion in Position 2 aufweisen, mit Ferrocenylmethylketon (**5g**) und Furfural (**5c**) zu den Produkten **6g–h** in 91–92% Ausbeute und d.r. > 99:1 (Nr. 7 und 8) umgesetzt werden. Im Fall der Addition von Allylzinkpivalat **1f** an **5g** wurde eine spontane Laktonisierung beobachtet, die zu dem bicyclischen Produkt **6g** führte (Nr. 7).^[19]

Des Weiteren war die Methode auch auf die Synthese von einer Reihe von β,γ -ungesättigten Ketonen des Typs **8** durch Reaktion der festen funktionalisierten Arylzinkpivalate des Typs **1** mit Säurechloriden in der Abwesenheit eines Übergangsmetallkatalysators anwendbar (Schema 3). Folglich reagierten die allylischen Reagentien **1a** und **1b** in THF bei



Schema 3. Reaktion der festen funktionalisierten Allylzinkpivalate (**1a–h**) mit Säurechloriden (**7a–f**). [a] Komplextiertes $\text{Mg}(\text{OPiv})\text{X}$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$) und LiCl wurden der Übersicht halber weggelassen. [b] 0.80 Äquiv. des Elektrophils wurden verwendet. [c] Ausbeute an isoliertem, analytisch reinem Produkt. [d] Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt.

sehr milden Bedingungen (1 h, -78°C) mit 4-Chlorbenzoesäurechlorid (**7a**) und 4-Methoxybenzoylchlorid (**7b**) zu den β,γ -ungesättigten Ketonen **8a–c** in 78–95% Ausbeute ohne eine Spur der α,β -ungesättigten Isomere zu bilden. Interessanterweise wurde keine Nebenreaktion des Pivalatanions (PivO^-) mit dem Säurechlorid zu einem gemischten Anhydrid beobachtet.^[9e] Folglich konnten ausgehend von 3-Brombenzoylchlorid (**7c**) oder 4-(*tert*-Butyl)benzoesäurechlorid (**7d**) mit dem funktionalisierten Allylzinkpivalat **1e** die entsprechenden β,γ -ungesättigten Ketone **8d–e** in 68–75% Ausbeute erhalten werden. Darüber hinaus ergab die Reaktion des festen cyanofunktionalisierten Zinkreagens **1f** mit

Thiophen-2-carbonylchlorid (**7e**) selektiv das entsprechende Keton **8f** in 77 % Ausbeute.

Zusammenfassend konnten wir feste, salzstabilisierte Allylzinkpivalate aus den entsprechenden allylischen Bromiden oder Chloriden über eine Eintopfinsertion unter milden Bedingungen und der Verwendung von kommerziell erhältlichem Zinkpulver, LiCl und Mg(OPiv)₂ herstellen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels können die allylischen Zinkreagentien unter Argon über einen längeren Zeitraum gelagert werden ($t_{1/2}$ = 5 Wochen bis > 2 Jahre). Diese Reagentien zeigen eine exzellente Reaktivität in Pd-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen mit Arylbromiden unter der Verwendung von PEPPSI-IPent und reagieren mit Methylketonen und Aldehyden mit hoher Diastereoselektivität. Des Weiteren werden durch regioselektive Acylierung der Reagentien mit Säurechloriden die entsprechenden β,γ -ungesättigten Ketone erhalten. Weitere Anwendungen werden derzeit in unseren Laboratorien untersucht.

Danksagung

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für die finanzielle Unterstützung und Rockwood Lithium GmbH für die großzügige Chemikalienspende.

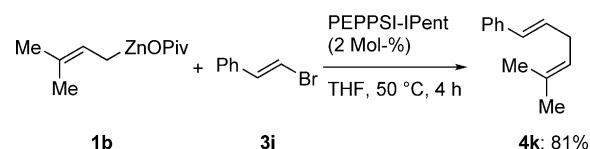
Stichwörter: Acylierungen · Carbonyladditionen · Kreuzkupplungen · Organozinkreagentien · Palladium

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10662–10665
Angew. Chem. **2015**, *127*, 10808–10811

- [1] a) G. Courtois, A. Al-Arnaout, L. Miginiac, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1027; b) M. Yasuda, K. Hirata, M. Nishino, A. Yamamoto, A. Baba, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13442; c) A. N. Thadani, R. A. Batey, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3827; d) I. Marek, G. Sklute, *Chem. Commun.* **2007**, 1683.
- [2] a) Y. Yamamoto, N. Asao, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207; b) D. F. Taber, J. H. Green, J. M. Geremia, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9342.
- [3] Verwandte feste Magnesiumreagentien wurden beschrieben: A. Boudin, G. Cerveau, C. Chutt, R. J. P. Corriu, C. Reye, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 171.
- [4] a) Y. Yamamoto, H. Yatagai, Y. Naruta, K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7107; b) M. Schlosser, O. Desponds, R. Lehmann, E. Moret, G. Rauchschwalbe, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10175.
- [5] a) P. Knochel, R. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117; b) Y. Tamaru, A. Tanaka, K. Yasui, S. Goto, S. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 787; *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 862; c) M. Uchiyama, M. Koike, M. Kameda, Y. Kondo, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8733; d) M. Nakamura, A. Hirai, M. Sogi, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5846; e) A. Côté, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2771; f) J. P. Das, H. Chechik, I. Marek, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 128; g) W. Shi, C. Liu, A. Lei, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2761.
- [6] a) J. Villieras, M. Rambaud, *Synthesis* **1982**, 924; b) Y. A. Dembélé, C. Belauda, P. Hitchcock, J. Villieras, *Tetrahedron: Asym-*

metry **1992**, *3*, 351; c) V. Nyzam, C. Belaud, F. Zammattio, J. Villieras, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1835.

- [7] a) H. Ren, G. Dunet, P. Mayer, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5376; b) M. D. Helm, P. Mayer, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2008**, 1916; c) C. Sämann, P. Knochel, *Synthesis* **2013**, 1870.
- [8] a) G. Courtois, B. Mauze, L. Miginiac, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *72*, 309; b) F. Dardoize, M. Gaudemar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, *9*, 1561; c) M. Bellassoued, Y. Frangin, M. Gaudemar, *J. Organomet. Chem.* **1979**, *166*, 1.
- [9] a) S. Bernhardt, G. Manolikakes, T. Kunz, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9205; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9372; b) C. I. Stathakis, S. Bernhardt, V. Quint, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9428; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9563; c) C. I. Stathakis, S. M. Manolikakes, P. Knochel, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1302; d) J. R. Colombe, S. Bernhardt, C. Stathakis, S. L. Buchwald, P. Knochel, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5754; e) S. M. Manolikakes, M. Ellwart, C. I. Stathakis, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12289.
- [10] Zinkpulver wurde mit einer Reinheit > 98 % von Sigma–Aldrich erworben und wurde mit 1,2-Dibromethan aktiviert (siehe Hintergrundinformationen).
- [11] A. Krasovskiy, V. Malakhov, A. Gavryushin, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6040; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6186.
- [12] Siehe Hintergrundinformationen.
- [13] A. Hernán-Gómez, E. Herd, E. Hevia, A. R. Kennedy, P. Knochel, K. Koszinowski, S. M. Manolikakes, R. E. Mulvey, C. Schnegelsberg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2706; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 2744.
- [14] NMR-Experimente zeigen keinen Unterschied zwischen der Struktur vor Abdestillieren des Lösungsmittels und nach erneutem Lösen der festen Verbindung.
- [15] Y. Yang, T. J. L. Mustard, P. H.-Y. Cheong, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 14098; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 14348.
- [16] C. J. O'Brien, E. A. B. Kantchev, C. Valente, N. Hadei, G. A. Chass, A. Lough, A. C. Hopkinson, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4743.
- [17] Die Kreuzkupplung von Prenylzinkpivalat (**1b**) mit β -Bromstyrol (**3j**) führte mit der gleichen Methode zu dem *E*-1,4-Dien **4k** in 81 % Ausbeute (> 99 % *E*).



- [18] a) S. E. Denmark, E. J. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1655; b) Y. Yamamoto, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 243.
- [19] CCDC 1061748 (**6e**) und 1061747 (**6g**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre erhältlich.

Eingegangen am 13. Mai 2015
Online veröffentlicht am 17. Juli 2015