

Das Reagenz · The Reagent**Trifluormethylzinkbromid – ein bequem handhabbares Trifluor- und Difluormethylierungsmittel**

Wieland Tyrra und Dieter Naumann

Köln, Institut für Anorganische Chemie, Universität

Eingegangen am 22. November 1995

Trifluoromethyl Zinc Bromide – A Useful Trifluoromethylation and Difluoromethylation Reagent

Versuche zur Darstellung von Trifluormethylzink-Verbindungen gehen auf das Jahr 1949 zurück [1]. Jedoch gelang es erst im Jahre 1980 E. K. S. Liu, durch Umsetzung von $\text{Zn}(\text{CH}_3)_2$ mit $\text{Hg}(\text{CF}_3)_2$ erstmalig $\text{Zn}(\text{CF}_3)_2 \cdot 2$ Pyridin zu synthetisieren [2]. NMR-spektroskopische Untersuchungen [3] aus dem Jahre 1979 deuteten schon auf diese Verbindung hin, die mittlerweile auch röntgenographisch untersucht worden ist [4].

Einen einfachen Zugang zu Bis(perfluoralkyl)zink-Derivaten bilden die Reaktionen von R_2Zn mit Perfluoriodalkanen, die in Gegenwart von Basen wie Dimethoxyethan in quantitativer Ausbeute $\text{Zn}(\text{R}_f)_2 \cdot 2 \text{D}$ ($\text{R}_f = \text{CF}_3, \text{C}_2\text{F}_5, i\text{-C}_3\text{F}_7$; $\text{D} =$ einzähliger Ligand) ergeben [5]. Unter thermischer Belastung bis 50°C erweisen sich $\text{Zn}(\text{CF}_3)_2$ -Komplexe als Difluorcarbonquellen [6].

In unkomplexierter Form läßt sich $\text{Zn}(\text{CF}_3)_2$ durch Reaktion von CF_3 -Radikalen mit Zinkdampf in einem kryogenen Reaktor darstellen [7]. Das dabei gebildete Produkt zerfällt bereits bei Temperaturen oberhalb von -40°C .

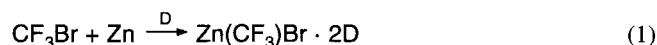
Reaktionen, die eine direkte Darstellung von $\text{Zn}(\text{CF}_3)$ -Derivaten ermöglichen, sind die Umsetzungen von elementarem Zink mit CF_2Br_2 [8] und CF_3Br [9–11] in einem basischen aprotischen Lösungsmittel.

Reaktionen des Systems CF_3Br /Zink/Organisches Derivat

Während $\text{Zn}(\text{CF}_3)\text{Br}$ in solvatisierter Form, insbesondere in DMF und Pyridin, als äußerst reaktionsträge beschrieben wird, werden Intermediate, die während der Bildung von $\text{Zn}(\text{CF}_3)\text{Br}$ auftreten, als sehr reaktiv eingestuft. Die Trifluormethylierungseigenschaften dieses Systems insbesondere bei Reaktionen mit Carbonylverbindungen, Enaminen und Schwefeldioxid sind von Burton und Yang in einem Übersichtsartikel zusammengefaßt [12].

Synthese und Eigenschaften von $\text{Zn}(\text{CF}_3)\text{Br} \cdot 2 \text{D}$ ($\text{D} = \text{CH}_3\text{CN}, \text{DMF}, \text{THF}$)

$\text{Zn}(\text{CF}_3)\text{Br}$ -Komplexe werden in verschiedenen Lösungsmitteln wie DMF, Acetonitril, THF, Pyridin oder Polyethern gebildet. Die größte Selektivität bei den Umsetzungen gemäß



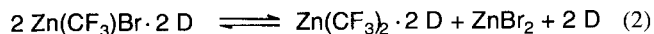
wird in DMF und Acetonitril bei genauer Einhaltung der Reaktionsbedingungen beobachtet [11]. In THF als Reaktionsmedium entstehen größere Mengen polymerer Difluormethylether als Nebenprodukte, die auch bei der durch Lewis-Säuren initiierten Umsetzung von $\text{Zn}(\text{CF}_3)\text{Br} \cdot 2 \text{CH}_3\text{CN}$ mit THF nachgewiesen werden [13]. Difluormethylether stellen auch die Hauptverunreinigungen bei Umsetzungen in Polyethern dar.

Als Reaktionsmechanismus kann ein SET-Mechanismus [14] angenommen werden, der durch Zugabe von elementarem Iod [11] oder durch elektrochemische und Ultraschallanregung initiiert wird [10].

Aus den Reaktionen in DMF und Acetonitril werden die entsprechenden Zinkkomplexe in ca. 60%iger bzw. 75%iger Ausbeute gewonnen. Die ursprünglich hellbraunen Reaktionsprodukte werden durch Waschen mit CCl_3F oder Toluol gereinigt und fallen dann als farblose bis hellgelbe Feststoffe an [12]. Die hellbraunen Rohprodukte können auch ohne weitere Reinigung eingesetzt werden.

Die $\text{Zn}(\text{CF}_3)\text{Br}$ -Komplexe sind unter Normalbedingungen Feststoffe, die sich als nahezu inert gegenüber der Umgebungsluft und Feuchtigkeit erweisen. Sie können ohne merkliche Zersetzung in normalen Schraubdeckelgefäßen über Monate hinweg bei Raumtemperatur gelagert werden. In Lösung ist die Substanz jedoch erheblich reaktiver. Wasserspuren in den Lösungsmitteln führen bei Raumtemperatur spontan zu CF_3H , das ^{19}F -NMR-spektroskopisch nachgewiesen

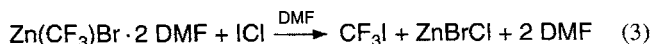
wurde. Die Einstellung eines Schlenk-Gleichgewichtes, wie es auch für Grignard-Reagenzien [15] und Pentafluorphenylzinkhalogenide [16] beobachtet wird, wird auch bei den $Zn(CF_3)Br$ -Komplexen ^{19}F -NMR-spektroskopisch nachgewiesen.



Daher werden in Lösungen von $Zn(CF_3)Br$ -Komplexen stets zwei Signale in den ^{19}F -NMR-Spektren beobachtet (siehe auch [8, 9]). Das Intensitätsverhältnis der beiden Signale variiert mit der Art des Reaktionsmediums. Generell kann das Quartett der ^{13}C -Satelliten des tieffeldverschobenen Signals solvatisiertem $Zn(CF_3)_2$ zugeordnet werden. Erfahrungsgemäß erweist sich $Zn(CF_3)_2$ als die reaktivere Spezies.

Trifluormethylierungen mit $Zn(CF_3)Br \cdot 2 DMF$

Die Reaktion von $Zn(CF_3)Br \cdot 2 DMF$ mit Iodmonochlorid in DMF bildet ein einfaches Darstellungsverfahren für Trifluoriodmethan, CF_3I [10, 11]. In einer glatten Reaktion gemäß



wird CF_3I als Reinsubstanz in Ausbeuten von ca. 90% erhalten.

Reaktionen von $Zn(CF_3)Br \cdot 2 DMF$ mit Selenhalogeniden und Selendioxid führen zu $Se(CF_3)$ -Derivaten, wobei $Se_2(CF_3)_2$ bei Umsetzungen mit $SeBr_4$ in 69%iger Ausbeute, bei Einsatz von Se_2Br_2 in 33%iger Ausbeute gebildet wird. Die Reaktionen mit SeO_2 ergeben Produktgemische aus $Se(CF_3)_2$ und $Se_2(CF_3)_2$ in unterschiedlichen Zusammensetzungen [17]. Jedoch sind Umsetzungen von $Zn(CF_3)Br \cdot 2 DMF$ mit Elementhalogeniden in dieser Selektivität und Ausbeute bisher auf diese Systeme beschränkt.

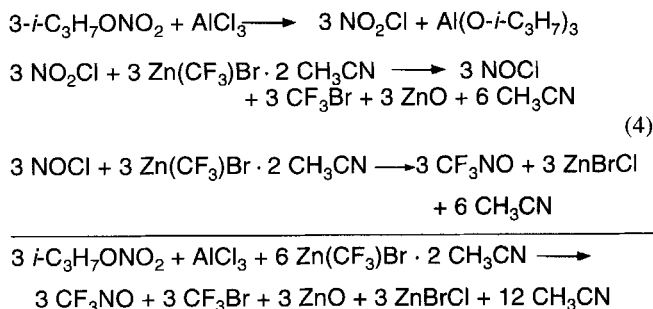
Umsetzungen mit $NOCl$ führen in untergeordnetem Maße zur Bildung von CF_3NO . Versuche, Trifluormethylierungsreaktionen an Elementhalogeniden der Elemente der 3. bis 5. Hauptgruppe durchzuführen, scheiterten. Spektroskopische Hinweise auf Trifluormethyl-Elementverbindungen werden bei Reaktionen von $Zn(CF_3)Br \cdot 2 DMF$ mit CuI , $AgNO_3$, $CdCl_2$ und $HgCl_2$ gefunden [18].

Trifluormethylierungen mit $Zn(CF_3)Br \cdot 2 CH_3CN$

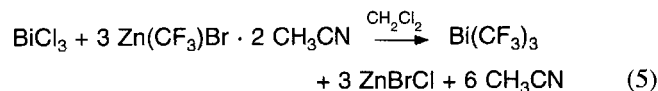
Die Reaktivität von $Zn(CF_3)Br \cdot 2 CH_3CN$ ist gegenüber der des DMF-Komplexes erhöht. Reaktionen mit ICl verlaufen in analoger Weise wie Umsetzungen mit dem DMF-Komplex; jedoch sind für die Synthese von CF_3I die Umsetzungen mit $Zn(CF_3)Br \cdot 2 DMF$ vorzuziehen, da die Aufarbeitung in diesem Falle erheblich einfacher ist.

Reaktionen von $Zn(CF_3)Br \cdot 2 CH_3CN$ mit $NOCl$ verlaufen wenig selektiv, erlauben aber den Nachweis von CF_3NO . Umsetzungen mit dem System Isopropylnitrat/Aluminiumtrichlorid/Trifluormethylzinkbromid eröffnen einen einfachen Zugang zu CF_3NO [19] in Ausbeuten von nahezu 50%. Die-

ser Synthese liegt eine komplexe Reaktionsfolge zugrunde:



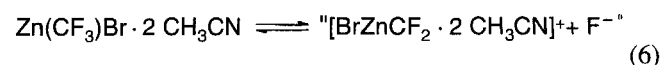
Eine alternative Darstellungsmethode für $Bi(CF_3)_3$ bilden die Umsetzungen von $Zn(CF_3)Br \cdot 2 CH_3CN$ mit Bismuttrihalogeniden [20]. So liefert die Reaktion von $BiCl_3$ mit $Zn(CF_3)Br \cdot 2 CH_3CN$ in Dichlormethan $Bi(CF_3)_3$ in 70%iger Ausbeute:



Dieses Verfahren ermöglicht die Synthese präparativer Mengen $Bi(CF_3)_3$ unter Vermeidung des Einsatzes von Bis-(trifluormethyl)cadmium-Komplexen [21].

$Zn(CF_3)Br \cdot 2 CH_3CN$ als Difluormethylierungsreagenz

Difluormethylierungsreaktionen mit $Zn(CF_3)Br \cdot 2 CH_3CN$ verlaufen ähnlich wie die von $Cd(CF_3)_2$ -Komplexen über einen carbenoiden Reaktionsmechanismus [22], welcher auch formal als nukleophile Substitution eines Fluoratoms an einer an ein Metallzentrum gebundenen CF_3 -Gruppe betrachtet werden kann. Die Fluoridabstraktion wird durch Zugabe einer Lewis-Säure wie BF_3 oder $AlCl_3$ beschleunigt. Als Primärschritt kann in Lösung in einem Temperaturbereich von ca. $-70^\circ C$ bis Raumtemperatur ein Gleichgewicht gemäß

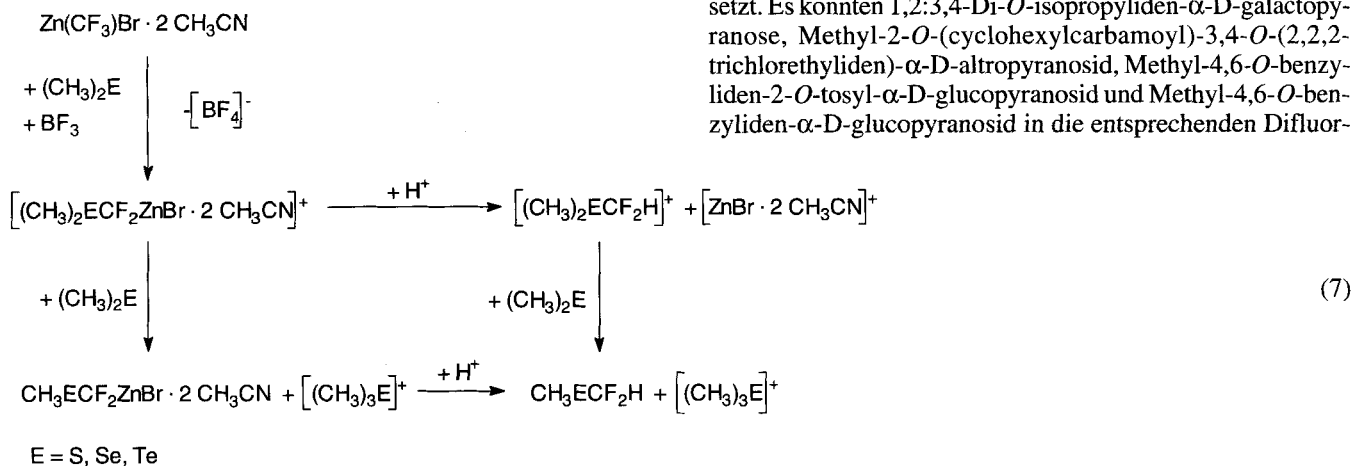


angenommen werden. Das Elektronendefizit am Kohlenstoffatom der Difluormethylgruppe wird durch Anlagerung einer Base kompensiert unter Ausbildung einer Zwischenstufe der allgemeinen Formel $XZnCF_2B$, welche z. B. bei Reaktionen mit Trimethylamin auch ^{19}F -NMR-spektroskopisch nachgewiesen wurde [23]. Die Protolyse der Zn - C -Bindung erfolgt dann entweder durch den Säureteil des korrespondierenden Säure-Base-Paares oder durch im System vorhandenes Acetonitril.

Reaktionen von $Zn(CF_3)Br \cdot 2 CH_3CN$ mit $BF_3 \cdot O(CH_3)_2$ bzw. $BF_3 \cdot O(C_2H_5)_2$ verlaufen unter Bildung von CH_3OCF_2H bzw. $C_2H_5OCF_2H$. Bei Umsetzungen mit den schwereren Homologen wie $S(CH_3)_2$, $S(C_2H_5)_2$, $Se(CH_3)_2$ und $Te(CH_3)_2$ in Gegenwart von BF_3 wird über die Zwischenstufe $[R_2ECF_2H]^+$ das Alkyl(difluormethyl)chalkogen-Derivat gebildet [13], s. Gl. (7).

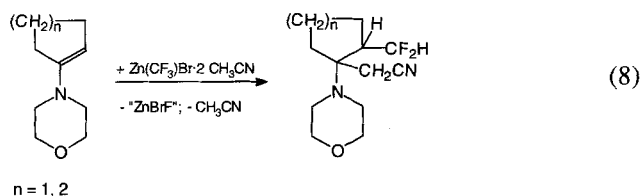
In Abwesenheit einer Lewis-Säure reagiert $Zn(CF_3)Br \cdot 2 CH_3CN$ innerhalb von 2 Tagen mit Trimethyl- und Triethyl-

amin zu den entsprechenden Trialkyl(difluormethyl)ammoniumbromiden in Ausbeuten von etwa 50%. In Reaktionen mit 4-(N,N-Dimethylamino)pyridin wird innerhalb von 10 Tagen 1-Difluormethyl-4-(N,N-dimethylamino)pyridiniumbromid gebildet [23, 24].

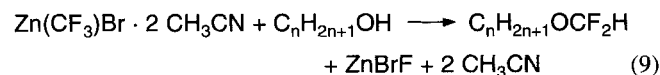


Analog verlaufen Umsetzungen von $\text{Zn}(\text{CF}_3)_2\text{Br} \cdot 2 \text{CH}_3\text{CN}$ mit Triphenylphosphan, -arsan und -stiban sowie $\text{As}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ und $\text{Sb}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ unter Bildung von Produkten der allgemeinen Zusammensetzung $\text{R}_3\text{E}(\text{CF}_2\text{H})\text{Br}$ [24, 25].

Die Umsetzungen von $\text{Zn}(\text{CF}_3)_2\text{Br} \cdot 2 \text{CH}_3\text{CN}$ mit 1-Morpholinocycloalkanen ergeben selektiv ein Diastereomerenmisch von 1-Morpholino-1-cyanomethyl-2-difluormethylcycloalkanen [26]:



Reaktionen mit primären, sekundären und tertiären Alkoholen verlaufen im Temperaturbereich zwischen -78°C und Raumtemperatur unter Bildung der entsprechenden Difluormethylether [25]:

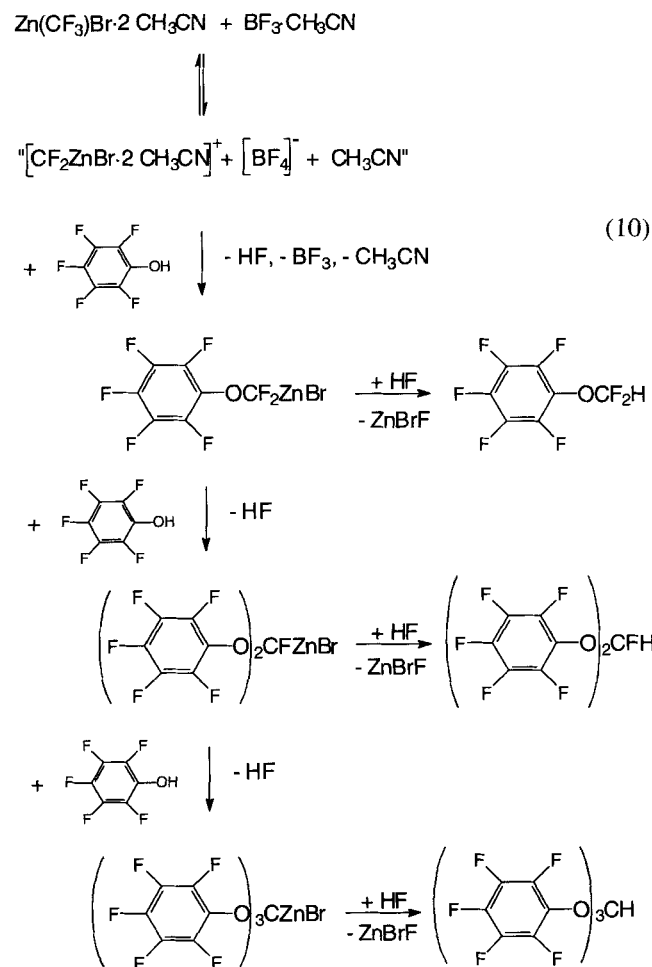


Diese erweisen sich jedoch als instabil und zersetzen sich innerhalb weniger Stunden (*t*- $\text{C}_4\text{H}_9\text{OCF}_2\text{H}$, *i*- $\text{C}_3\text{H}_7\text{OCF}_2\text{H}$) bis zu einer Woche ($\text{CH}_3\text{OCF}_2\text{H}$) in die entsprechenden Alkylfluoride und Formylfluorid.

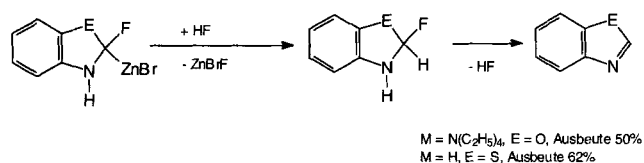
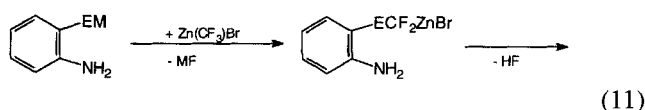
Im Gegensatz dazu sind Reaktionen mit Phenolen und Thiophenolen bzw. Phenolaten und Thiophenolaten selektiver. In Abhängigkeit von der Stöchiometrie können bis zu drei Fluoratome der Trifluormethylgruppe substituiert werden, wie im unten dargestellten Formelschema für die Reaktion mit Pentafluorphenol gezeigt wird [27], s. Gl. (10).

Umsetzungen von $\text{Zn}(\text{CF}_3)_2\text{Br} \cdot 2 \text{CH}_3\text{CN}$ mit 2-Hydroxyanilin und 2-Mercaptoanilin führen unter Substitution aller Fluoratome und Ringschluß zu Benzoxazol bzw. Benzthiazol [27], s. Gl. (11).

In der Kohlenhydratchemie wurde $\text{Zn}(\text{CF}_3)_2\text{Br} \cdot 2 \text{CH}_3\text{CN}$ erfolgreich als mildes O-Difluormethylierungsreagenz eingesetzt. Es konnten 1,2:3,4-Di-*O*-isopropyliden- α -D-galactopyranose, Methyl-2-*O*-(cyclohexylcarbonyl)-3,4-*O*-(2,2,2-trichlorethyliden)- α -D-altropyranosid, Methyl-4,6-*O*-benzyliden-2-*O*-tosyl- α -D-glucopyranosid und Methyl-4,6-*O*-benzyliden- α -D-glucopyranosid in die entsprechenden Difluor-

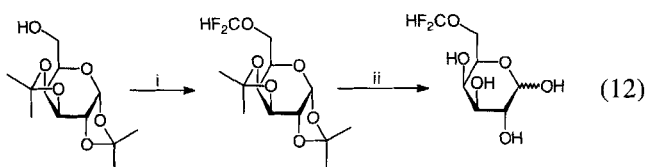


methylether bzw. Bis(difluormethyl)ether überführt werden [28]. Im folgenden Formelschema ist dies exemplarisch für



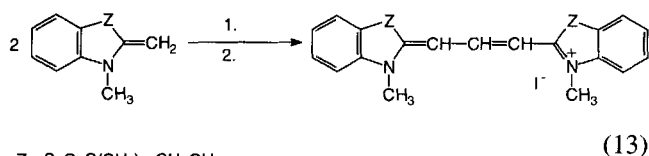
M = N(C₂H₅)₂, E = O, Ausbeute 50%
M = H, E = S, Ausbeute 62%

die Reaktion von Zn(CF₃)Br · 2 CH₃CN mit 1,2:3,4-Di-O-isopropyliden-α-D-galactopyranose und die anschließende Deprotektion mit Trifluoressigsäure dargestellt, s. Gl. (12).



i = Zn(CF₃)Br · 2 CH₃CN, CH₂Cl₂, RT, 6 - 8 h
ii = CF₃COOH (80%), RT, 10 min

Durch Umsetzungen von Zn(CF₃)Br · 2 CH₃CN mit den entsprechenden Methylenbasen können Cyaninfarbstoffe in Ausbeuten zwischen 57% und 75% synthetisiert werden. Bei diesen Umsetzungen werden alle Fluoratome der CF₃-Gruppe substituiert; das Kohlenstoffatom der Trifluormethylgruppe wird zum Zentralatom der Polymethinkette [26], s. Gl. (13).



Z = S, O, C(CH₃)₂, CH=CH

1. = + Zn(CF₃)Br · 2 CH₃CN; - ZnBrF₂ · 2 CH₃CN
2. = + K⁺; - F⁻

Literatur

- [1] H. J. Emelús, R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.* **1949**, 2948; H. J. Emelús, R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.* **1949**, 2953; R. N. Haszeldine, *Nature* **168** (1951) 1028; W. T. Miller, Jr., E. Bergman, A. H. Fainberg, *J. Am. Chem. Soc.* **79** (1957) 4159; K. J. Klabunde, M. S. Key, J. Y. F. Low, *J. Am. Chem. Soc.* **94** (1972) 999; K. J. Klabunde, *Angew. Chem.* **87** (1975) 309 [*Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **14** (1975) 287]
- [2] E. K. S. Liu, *Inorg. Chem.* **19** (1980) 266
- [3] E. K. S. Liu, L. B. Asprey, *J. Organomet. Chem.* **169** (1979) 249
- [4] J. Behm, S. D. Lotz, W. A. Herrmann, *Z. anorg. allg. Chem.* **619** (1993) 849
- [5] H. Lange, D. Naumann, *J. Fluorine Chem.* **26** (1985) 435
- [6] H. Lange, D. Naumann, *J. Fluorine Chem.* **27** (1985) 299

- [7] M. A. Guerra, T. R. Bierschenk, R. J. Lagow, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 4103
- [8] D. J. Burton, D. M. Wiemers, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 5014
- [9] C. Francèse, M. Tordeux, C. Wakselman, *Tetrahedron Lett.* **29** (1988) 1029
- [10] D. Naumann, W. Tyrra, B. Kock, W. Rudolph, B. Wilkes, EP 291 860; *Chem. Abstr.* **110** (1989) 156515
- [11] D. Naumann, W. Tyrra, B. Kock, W. Rudolph, B. Wilkes, *J. Fluorine Chem.* **67** (1994) 91
- [12] D. J. Burton, Z.-Y. Yang, *Tetrahedron* **48** (1992) 189, S. 209 ff. und dort zitierte Literatur
- [13] D. Naumann, R. Möckel, W. Tyrra, *Angew. Chem.* **106** (1994) 325 [*Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **33** (1994) 323]
- [14] M. Chanon, M. L. Tobe, *Angew. Chem.* **94** (1982) 27 [*Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **21** (1982) 1]; M. Chanon, *Bull. Soc. Chim. Fr. II* **1982**, 197
- [15] B. J. Wakefield, *Organomet. Chem. Rev.* **1** (1966) 131
- [16] D. F. Evans, R. F. Phillips, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1973**, 978
- [17] A. Scheben, Dissertation, Universität zu Köln, 1994; G. Nowicki, D. Naumann, A. Scheben, 11th European Symposium on Fluorine Chemistry, September 1995, Bled, Slovenien, Abstract C-4
- [18] K. Beisheim, Dissertation, Universität Dortmund, 1990
- [19] K. Ludovici, D. Naumann, G. Siegemund, W. Tyrra, H.-G. Varbelow, H. Wrubel, *J. Fluorine Chem.* **73** (1995) 273
- [20] D. Naumann, R. Schlengeremann, W. Tyrra, *J. Fluorine Chem.* **66** (1994) 79
- [21] D. Naumann, W. Tyrra, *J. Organomet. Chem.* **334** (1987) 323
- [22] R. Möckel, W. Tyrra, D. Naumann, *J. Fluorine Chem.* **73** (1995) 229
- [23] S. V. Pasenok, N. V. Kirij, Yu. L. Yagupolskii, A. Fitzner, W. Tyrra, D. Naumann, in Vorbereitung
- [24] S. V. Pasenok, N. V. Kirij, Yu. L. Yagupolskii, W. Tyrra, A. Fitzner, D. Naumann, 11th European Symposium on Fluorine Chemistry, September 1995, Bled, Slovenien, Abstract PII-97
- [25] A. Fitzner, Dissertation, Universität zu Köln, 1995
- [26] W. Tyrra, D. Naumann, S. V. Pasenok, Yu. L. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **70** (1995) 181
- [27] S. V. Pasenok, Yu. L. Yagupolskii, W. Tyrra, D. Naumann, in Vorbereitung
- [28] R. Miethchen, M. Hein, D. Naumann, W. Tyrra, *Liebigs Ann.* **1995**, 1717

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. D. Naumann

Institut für Anorganische Chemie

Universität zu Köln

Greinstr. 6

D-50939 Köln, Germany