

Organozink-Verbindungen

Vortrag im Rahmen des Organisch-Chemisch-Fortgeschrittenen-Praktikums

Friederike Sempf

Inhalt

1. Einleitung	1
2. Darstellung der Zinkorganyle	2
3. Struktur	4
4. Reaktionen	5
4.1. Die Reformatzky-Reaktion	5
4.2. 1,4-Addition an Michael-Akzeptoren	5
4.3. Chirale β-Aminoalkohole als Katalysatoren	7
4.4. Simmons-Smith-Reaktion	11
5. Literaturnachweis	14

1. Einleitung

Die Entdeckung metallorganischer Reagenzien geht auf eine über 150 Jahre alte Entwicklung zurück. Bei den ersten metallorganischen Vertretern die synthetisiert worden sind handelte es sich zunächst um Verbindungen mit Hauptgruppenelementen. So wurde z. B: 1840 Diethyltellur hergestellt. 9 Jahre später wurde von *E. Frankland* die Synthese von Diethylzink beschrieben. Um 1900 legten *P. Barbier* und *V. Grignard* den Grundstein zur synthetischen Anwendung von Metallorganen. Beide fanden, dass sich derartige Reagenzien mit Elektrophilen umsetzen lassen.

Metallorganyle lassen sich in Abhängigkeit vom Elektronegativitätsunterschied zwischen Kohlenstoff- und Metallatom in mehr oder weniger polare Reagenzien einteilen. Je grösser der Elektronegativitätsunterschied ist, desto höher die Polarität der Kohlenstoff-Metall-Bindung, desto grösser auch die Nucleophilie des Reagenzes. Organo-Lithium-Verbindungen besitzen mit einem $\Delta EN = 1,53$ im Vergleich zu einem $\Delta EN = 0,84$ bei Organo-Zink-Verbindungen eine hohe Reaktivität gegenüber Elektrophilen. Organo-Zink-Verbindungen sind demnach als die schlechteren Nucleophile einzuordnen. Zinkorganyle sind wie Magnesiumorganyle Lewis-Säuren. Organo-Zink-Verbindungen sind aber weniger basisch, daher ist auch die Umsetzung empfindlicher Substanzen unter milden Bedingungen möglich. Gute Ausbeuten dieser erlangt man in der Regel nur in Gegenwart geeigneter Katalysatoren. Andere Möglichkeit der Reaktivitätssteigerung sind zum Beispiel die Ummetallierung von Organo-Zink-Verbindungen zu Cupraten oder Kupferkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen.

2. Darstellung der Zinkorganyle

Den ergiebigsten Zugang zu Zinkorganischen Verbindungen stellt die Direktsynthese aus organischen Halogenverbindungen und Zink dar. Wie bei der Darstellung von Grignard-Reagenzien besteht das Problem der Aktivierung des Metalls, welches mit einer Oxidschicht bedeckt ist. Im Fall des Magnesiums gibt man Iod zur Aktivierung zu, bei Zink erweist sich die Behandlung mit Ultraschall oder das Anätzen von Zinkpulver mit Trimethylsilylchlorid als günstig. Eine weitere Möglichkeit der

Aktivierung von Zink bildet die Abscheidung von Kupfer auf der Oberfläche von Zink. Dies geschieht durch die Umsetzung von Kupfersalzen mit Zink, wobei ein reaktiveres Kupfer-Zink-Paar (Zn(Cu)) entsteht. Die Reaktion mit Halogenverbindungen zu den Grignard-ähnlichen Halogen-Zink-Verbindungen verläuft problemlos, diese disproportionieren beim Erwärmen zu Diorganozink-Verbindungen und Zinkhalogenid.



Auf diesem Weg ist es ebenfalls möglich funktionalisierte Zinkorganyle der Formel FG-R-ZnX (mit FG= Keto-, Ester-, Nitril-, Sulfon-, Sulfoxid, interne oder terminale Doppelbindungen oder Halogenidrest, X= Cl, Br, I) herzustellen, da die Reaktivität zinkorganischer Verbindungen gegenüber den funktionellen Gruppen gering ist. Der einfachste Vertreter dieser Verbindung ist das Reformatsky- Reagenz der Formel BrZn-CH₂COOEt (s.u.) .

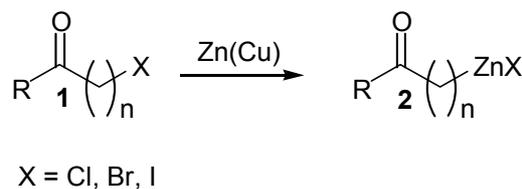
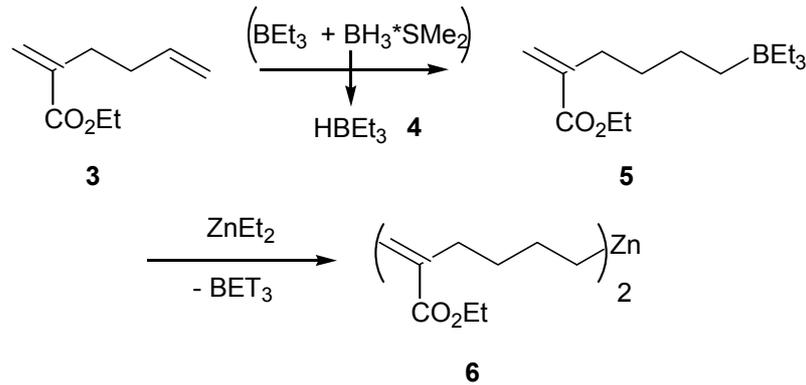


Abbildung 2.1. Darstellung funktionalisierter Organozinkverbindungen

Die Reaktivität gegenüber Elektrophilen nimmt mit Ordnungszahl zu. Deshalb ist besonders Alkylzinkiodide ein schlechtes Nucleophil. Indem man sie in CuCN mit Lithiumhalogen löslich macht kann man sie in sogenannte Knochel-Cuprate des Typs FG-R-Cu(CN)Zn-X überführen, welche dann, in Anwesenheit einer Lewis-Säure, an α,β -ungesättigte Aldehyde addieren können. Eine andere Möglichkeit Zinkhaltige Kohlenstoff-Nucleophile zu gewinnen ist die Darstellung aus terminalen Olefinen. Dies geschieht in einem ersten Schritt durch Hydroborierung einer Doppelbindung mit HBEt₃. Nach Markownikow bildet sich die Kohlenstoff-Bor-Bindung am terminalen Kohlenstoffatom aus. Das gebildete Trialkylboran geht mit ZnEt₂ einen Bor/ Zink-Austausch ein und führt in einer Gleichgewichtsreaktion zur Dialkylzinkverbindung und BEt₃.



Schema 2.2. Darstellung einer Dialkylzinkverbindung

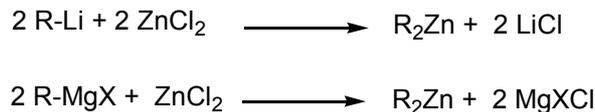
Rieke-Zink

Eine Alternative zu der Verwendung des reaktiven Zink-Kupfer-Paars ist die Anwendung von Rieke-Zink. Das hochreaktive Rieke-Zink erhält man aus der Reduktion von Zinkchlorid mit Lithiumnaphthalin in der Anwesenheit von Inertgas. Diese kann durch Reaktion mit (funktionalisierten) Halogenalkanen zum Organo-Zink-Halogenid umgesetzt werden.



Transmetallierung

Zinkorganische Verbindungen können auch durch Transmetallierung gewonnen werden. Vorläufer dafür können Grignard-Reagenzien, Organolithium-, quecksilber-, oder aluminiumverbindungen sein.



Zinkhomoenolate gewinnt man auch durch ringöffnende Transmetallierung von 1-Alkoxy-1-trimethylsilyloxycyclopropan in Diethylether.

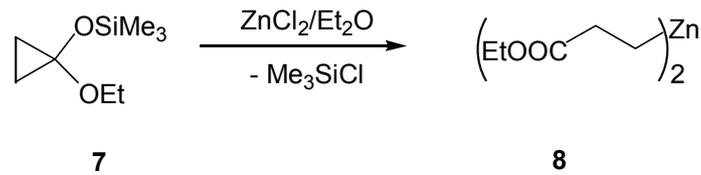


Abbildung 2.3. Transmetallierende Ringöffnung von 7

3. Struktur

Zinkorganische Verbindungen sind aufgrund ihrer linearen Struktur und ihrer geringen Polarität leichtflüchtige Verbindungen mit niedrigen Siede-, und Schmelzpunkten (Bsp.: Diethylzink Fp = -28°C , Kp = 118°C). Zudem liegen sie im Gegensatz zu den Magnesiumorganyleme meist als Monomer vor. Zinkorganyle reagieren aufgrund ihrer koordinativ ungesättigten Zinkatome als Lewis-Säuren. Mit Lewis-Basen, wie Ethern oder Aminen reagieren sie unter Bildung trigonal-planarer oder tetraedrischer (bevorzugt) Komplexe.

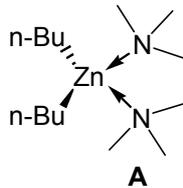


Abbildung 3.1. Beispiel für die Komplexbildung eines Zinkorganyls

Organozinkhalogenide liegen, anders als die Organozinkverbindungen dimer, trimer oder auch tetramer als halogenverbrückte Komplexe vor, so auch das Reformatzky-Reagenz. Es liegt sowohl im Festkörper als auch in Lösung als Dimer vor, wobei das Zink durch intramolekulare Wechselwirkungen mit einem Carbonyl-Sauerstoffatom und einem Molekül Tetrahydrofuran (Lösungsmittel) die Koordinationszahl 4 erreicht. In homologen, als Monomer vorliegenden Zinkorganyleme wird das Metallzentrum durch beide Carbonyl-Sauerstoffatome komplexiert.

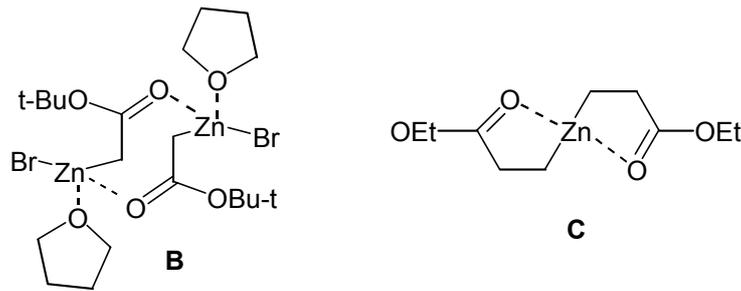


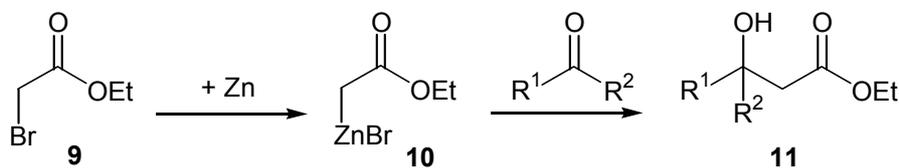
Abbildung 3.2. Struktur des Reformatsky-Reagenizen **B** und Zinkhomoenolats **C**

4. Reaktionen

Die bedeutendste Reaktion zinkorganischer Verbindungen ist die Addition an Carbonylverbindungen. Im Vergleich zu anderen metallorganischen Verbindungen wie Lithium- oder Grignard-Reagenzien sind Zinkorganyle weniger reaktiv, addieren dafür aber stereoselektiv und akzeptieren funktionelle Gruppen. Substitutionsreaktionen finden meistens nur unter Übergangsmetallkatalyse statt. Diese sind jedoch nicht als "echte" Zinkorganische Reaktion zu betrachten, da die Umsetzung über intermediär gebildete Übergangsmetallkomplexe verläuft.

4.1. Die Reformatsky-Reaktion

Die Reformatsky-Reaktion wurde 1887 von S.N. Reformatsky publiziert und gehört damit zu den ältesten bekannten metallorganischen Reaktionen. Bei dieser Reaktion wird ein α -Halogenessigsäureester **9** mit metallischem Zink und Aldehyden oder Ketonen zum Reformatsky-Reagenz umgesetzt, dabei entstehen β -Hydroxyester **11**.



Schema 4.1. Die Reformatsky-Reaktion

4.2. 1,4-Addition an Michael-Akzeptoren

Ein gut funktionierender Katalysator der enantioselektiven Michael-Addition ist das von *Feringa* entwickelte Phosphoramidit **D**. Mit diesem Katalysator, Toluol und in

Gegenwart kleiner Mengen $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ addiert eine Dialkylzink-Verbindung enantioselektiv an Cyclohexenon **12** mit einem Enantiomerenüberschuss des Ketons **13** > 98%.

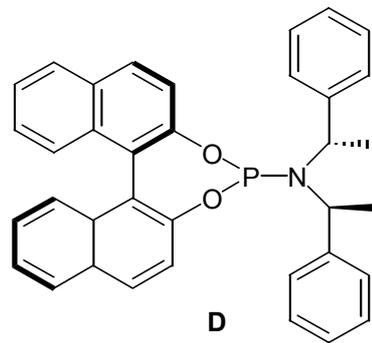
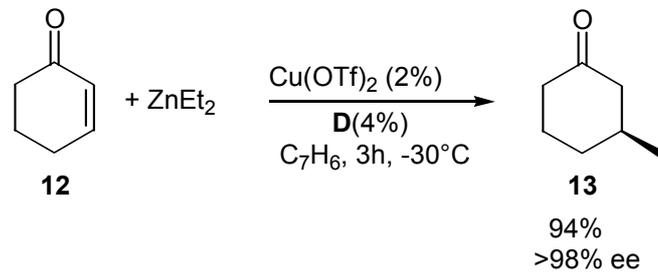


Abbildung 4.6.

Ein möglicher Syntheseweg für die 1,4-Addition von Zinkorganyleen an α,β -ungesättigte Ketone ist ein Kupferkatalysierter Cyclus. Der Katalysekreislauf beginnt mit der Übertragung eines Alkylrestes auf einen Kupferkomplex. Die gebildete Kupferalkylspezies bindet unter Ausbildung eines π -Komplexes an die Doppelbindung des Enons, der Alkylzinkrest an das Sauerstoffatom der Carbonylverbindung. Es erfolgt Alkyltransfer an β -Position, wobei das Alkylzinkenolat gebildet wird. Durch Protonierung wird Cyclohexanon freigesetzt.

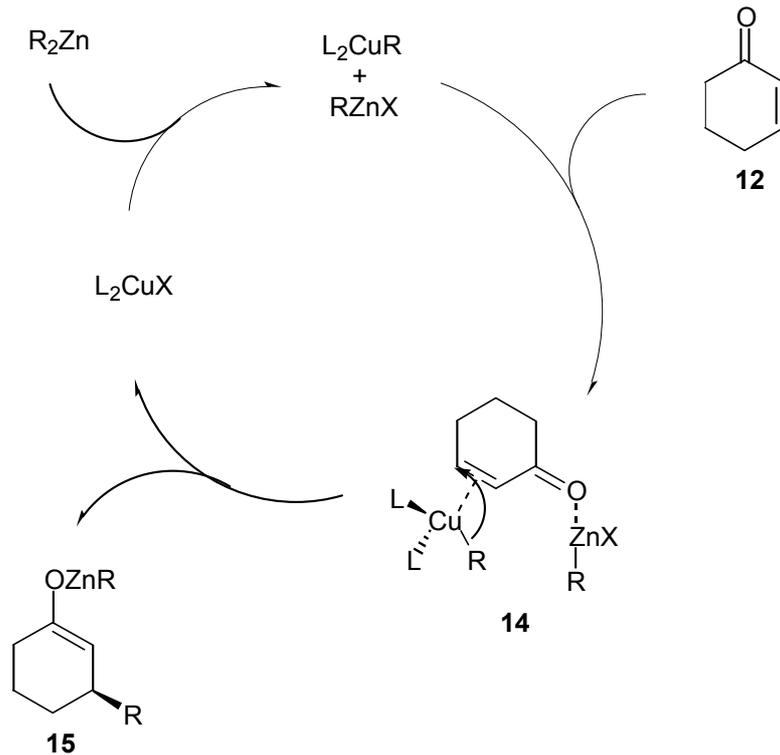
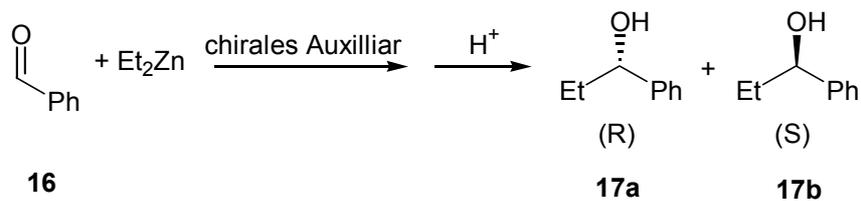


Abbildung 4.6. Postulierter Katalysecyclus der 1,4-Addition

4.3. Chirale β -Aminoalkohole als Katalysatoren

Die Additionsprodukte von Zinkorganyle an Carbonylverbindungen sind meistens chiral. Um diese Reaktionen enantioselektiv durchzuführen muss das Zinkorganyl durch Komplexierung an chirale Auxilliare modifiziert werden. Als Reagenzien der Wahl haben sich chirale β -Aminoalkohole herausgestellt. Diese β -Aminoalkohole haben neben der sterischen Information gleichzeitig auch eine beschleunigende Wirkung der Reaktion. Man benötigt daher meist nur eine katalytische Menge um hohe Enantiomerenüberschüsse zu erzielen. Die enantioselektive Addition von Diethylzink an Benzaldehyd dient hier als Beispiel. Die Selektivitäten lassen sich jedoch auch auf andere Alkyl- und Alkenylzink-Reagenzien und aromatische, gesättigte und ungesättigte Aldehyde übertragen.



Hier eine Auswahl der selektivsten chiralen Auxilliare:

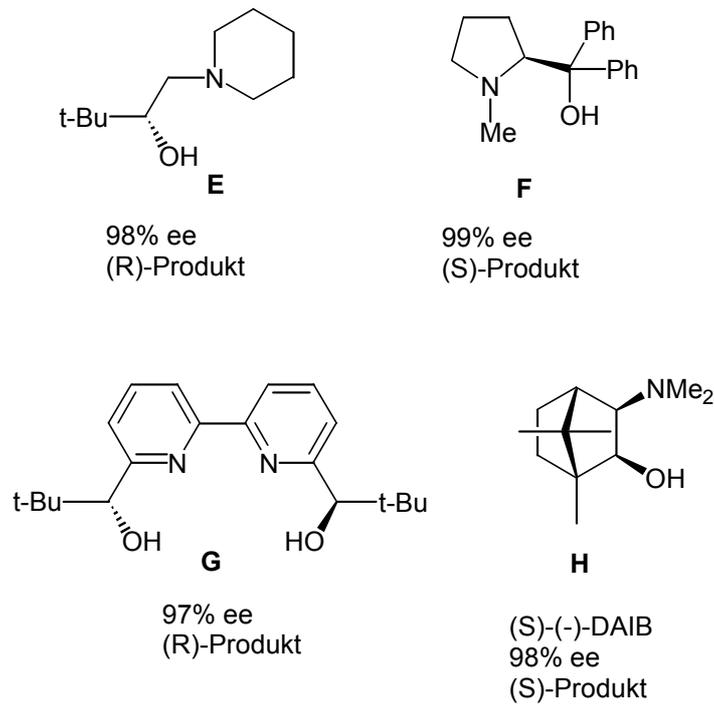


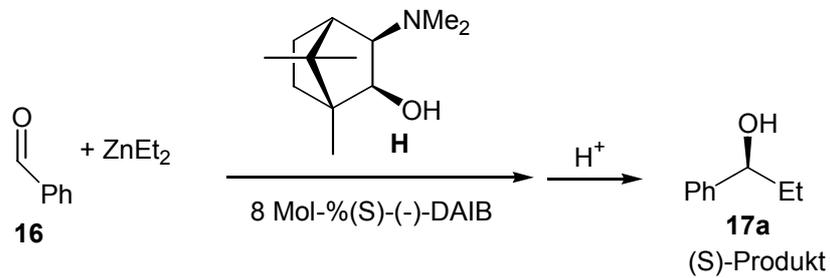
Abbildung 4.3. *Chirale β -Aminoalkohole*

Bei Dimethylaminoisoborneol lässt sich ein besonders interessantes Verhalten beobachten: der Enantiomerenüberschuss des Additionsproduktes kann größer sein als der des chiralen Auxilliars, dieses Verhalten bezeichnet man als Chiralitätsverstärkung.

Chiralitätsverstärkung

Bei den meisten enantioselektiven Reaktionen ist der Enantiomerenüberschuss des Produktes gleich oder niedriger als der des chiralen Reagenzes. Die Ursache dafür liegt in der Konkurrenz mehrere möglicher Reaktionswege zum Produkt, an denen auch achirale Reagenzien beteiligt sein können, die dann ein racemisches Produkt liefern. Wird das Auxilliar nicht enantiomerenrein eingesetzt, so kann man in seltenen Fällen beobachten, dass der Enantiomerenüberschuss des Produktes grösser ist als der des chiralen Reagenzes. Diesen Fall bezeichnet man als Chiralitätsverstärkung oder positive nichtlineare Enantioselektivität. Ein Beispiel hierfür ist die Reaktion von Diethylzink mit Benzaldehyd, katalysiert durch DAIB. Die Chiralitätsverstärkung ist

hier besonders groß, bereits bei einem Überschuss von 15% Enantiomerenüberschuss des Auxiliars erhält man einen Enantiomerenüberschuss des Produktes von 95%.



% ee (DAIB)	% ee (Produkt)
>99	98
50	97
22	96
15	95
10	90
0	0

Abbildung 4.3. Katalytische asymmetrische Addition

Aus dem Zinkorganyl und dem enantiomerenreien (R)- oder (S)- DAIB werden die entsprechenden zueinander enantiomeren Komplexe gebildet. Das Gleichgewicht liegt aufgrund der höheren thermodynamischen Stabilität auf der Seite des Dimers. Mischt man gleiche Mengen des Dimers so erhält man den achiralen meso-Komplex. Dann ist dieser der thermodynamisch stabilste Komplex, es liegt keine Gleichgewichtsreaktion mit den Monomeren vor.

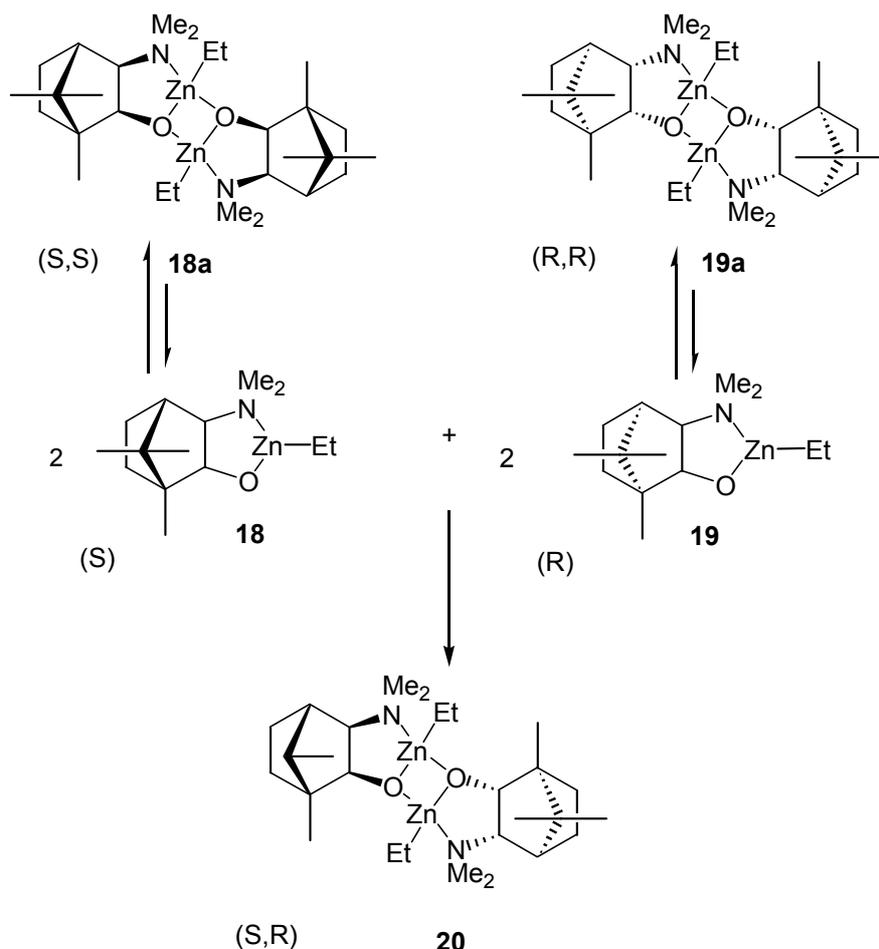


Abbildung 4.4. Gleichgewichte bei der Reaktion von DAIB mit Diethylzink

Der chirale meso-Komplex katalysiert die Reaktion von Diethylzink und Benzaldehyd jedoch nicht, dagegen aber die chiralen Dimere. Sie dienen der Speicherung der katalytisch aktiven Monomere. Zink besitzt eine freie Koordinationsstelle, an die der Aldehyd bindet und dann ein Molekül Diethylzink komplexiert. Nach der enantioselektiven Übertragung eines Ethylesters und Abspaltung von Zinkalkoxid entstehen die chiralen Addukte des (R)- bzw. des (S)-Zinkenolats, das durch saure Aufarbeitung in den Alkohol überführt wird.

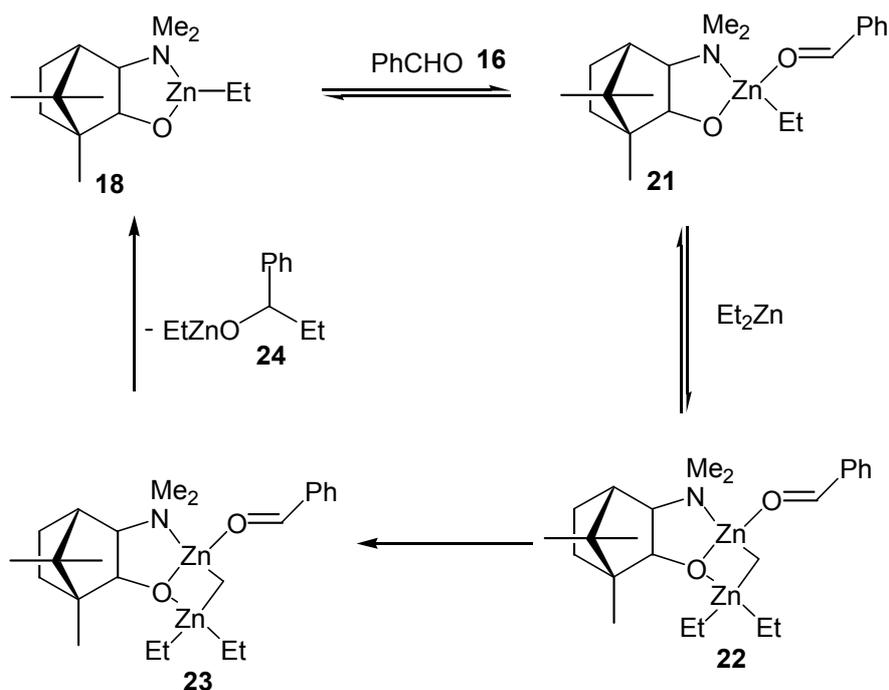


Abbildung 4.5. Mechanismus de DAIB-katalysierten enantioselektiven Addition

4.4. Simmons-Smith-Reaktion

Die Simmons-Smith-Reaktion ist eine Methode zur Cyclopropanierung von Olefinen. Nach dieser Reaktion ist es möglich Carbene an Doppelbindungen zu addieren, ohne dass ein freies, sehr reaktives, Carben im Reaktionsgemisch vorhanden ist, welches mögliche Nebenreaktionen einleitet. Man spricht dann von einem Carbenoid. Es gibt drei gängige Methoden zur Darstellung solcher Simmons-Smith-Carbenoide:

Darstellung des Simmons-Smith-Carbenoids

Das Simmons-Smith-Reagenz im Eigentlichen erhält man durch Umpolung von Diiodmethan mit aktiviertem Zink:

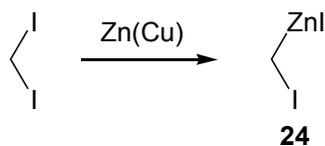


Abbildung 4.4.1. Simmons-Smith-Carbenoid

Die Bildung weiterer Carbenoide beruhen auf einer Iod/Zink-Austauschreaktion.

Darstellung des Furukawa-Carbenoids

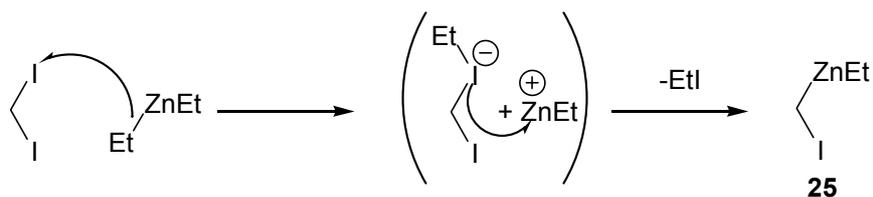


Abbildung 4.4.2. Furukawa-Carbenoid

Darstellung des Sawada-(Denmark-)Carbenoids

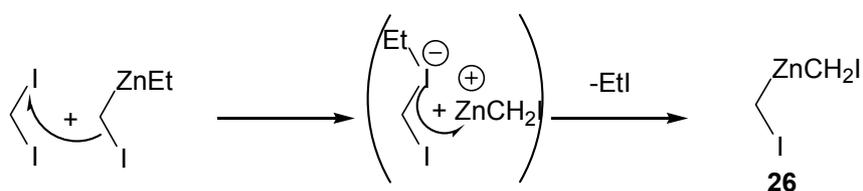


Abbildung 4.4.3. Sawada-(Denmark-)Carbenoid

Mechanismus

Die Addition der eines Simmons-Smith-Carbenoids an ein Alken erfolgt nach einem Ein-Stufen-Mechanismus. Bei diesem werden über einen Übergangszustand die neuen C-C-Bindungen simultan geknüpft werden.

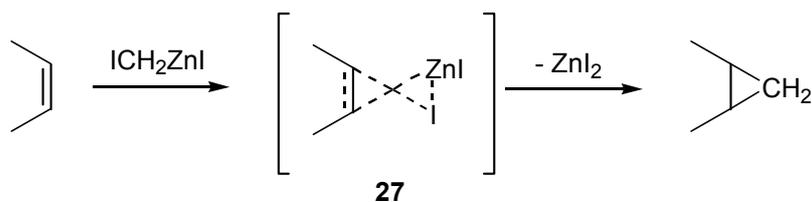


Abbildung 4.4.4. Mechanismus der Simmons-Smith-Reaktion

Besonders hohe Selektivitäten erreicht man, wenn in der Nähe der zu cyclopropanierenden Doppelbindung eines chiralen Alkens eine Sauerstofffunktion zu finden ist. Das Sauerstoffatom geht zunächst mit dem Zinkreagenz eine koordinative Bindung ein, so dass die Cyclopropanierung ausschließlich das Cis-Produkt liefert.

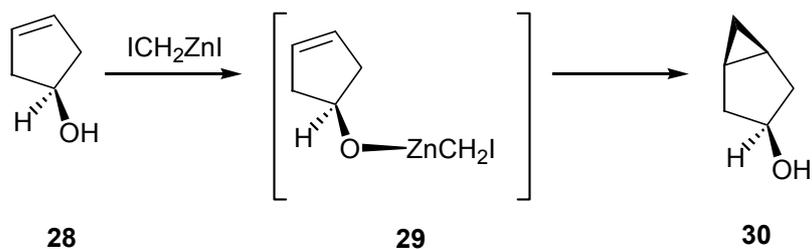


Abbildung 4.4.5. Mechanismus der diastereoselektiv ablaufenden Simmons-Smith-Reaktion

Um zu enantiomerenreinen oder- angereicherten Cyclopropanen zu gelangen verwendet man chirale Alkene mit einfach zu entfernenden Sauerstofffunktionen, wie z.B. Acetale.

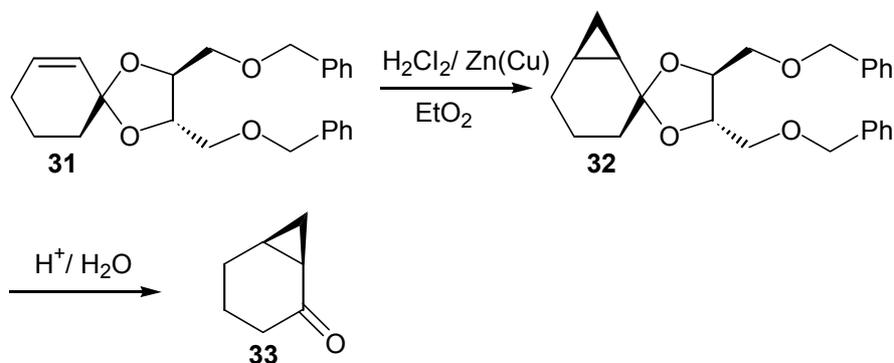


Abbildung 4.4.6. Synthese des bicyclischen Ketons

Um achirale Alkene enantioselektiv zu cyclopropanieren verwendet man chiral modifizierte Simmons-Smith-Reagenzien. Weiter benötigt man chirale Hilfsstoffe. Als solche haben sich C_2 -symmetrische Verbindungen wie das von der Weinsäure abgeleitete Boronat oder das Diamin bewährt. Diese Auxilliar erreichen hohe Enantioselektivitäten bei der Cyclopropanierung von Allylalkoholen.

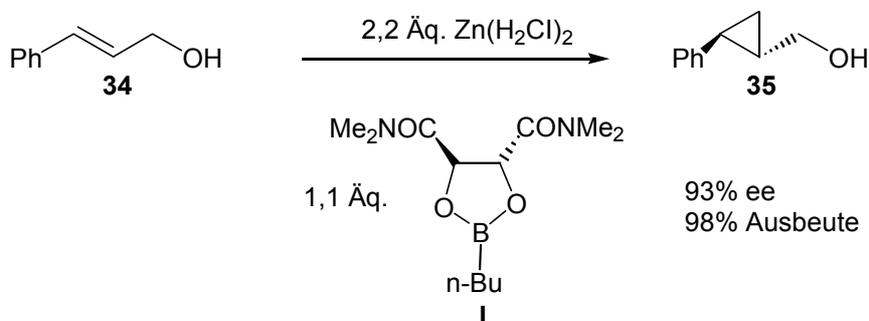


Abbildung 4.4.7. Boronat-katalysierte Simmons-Smith-Reaktion

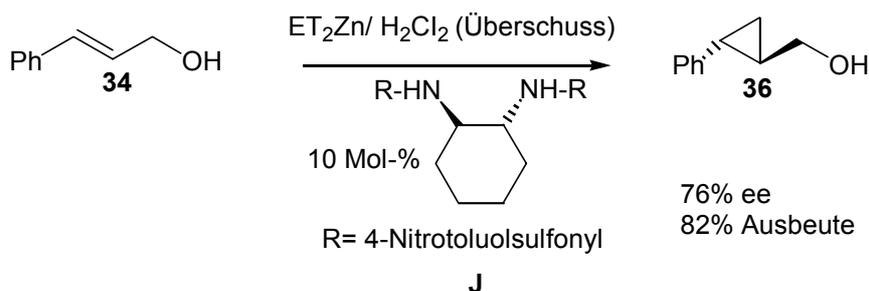


Abbildung 4.4.8. Diamin-katalysierte Simmons-Smith-Reaktion

Aus Sicht der Organischen Chemie besteht ein besonderes Interesse an metallorganischen Verbindungen und Intermediaten als wertvolle Reagenzien zum Aufbau von Molekülgerüsten. Den Anspruch komplexe Moleküle durch hochselektive und milde Reaktionen zu gewinnen wird durch zinkorganische Reagenzien gewährleistet. Sowohl die Reaktion an polyfunktionellen Aldehyden und Ketonen als auch an Olefinen ist von Bedeutung. Besonderen Einfluss auf die Selektivität der zinkorganischen Reaktionen haben die Katalysatoren.

5. Literaturnachweis

- [1] M. Schlosser, Organometallics in Synthesis- A Manuel, 2. Aufl., Wiley, New York, **2002**.
- [2] N. Krause, Metallorganische Chemie, 1.Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1996**.
- [3] R. Brückner, Reaktionsmechanismen, 2. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg; Berlin, **2003**.
- [4] B. Feringa, et al., Highly Enantioselective Catalytic Conjugate Addition and Tandem Conjugate Addition- Aldol Reaktionen of Organozinc Reagents, Angew. Chemie. Int. Ed. Engl. **1997**, 23, 2620-2623.
- [5] T. Laue, A. Plagens, Namen- und Schlagwort-Reaktionen der Organischen Chemie, 3. Aufl., Teubner, **1998**
- [6] www.online-media.uni-marburg.de/chemie/biorganic/sterok8-08.html