

文章编号:1674-2869(2015)07-0016-03

一种大剂量制备 KNOCHEL 锌试剂的方法

董志兵,操强,高帆,刘方,王敏,王稼伟
武汉工程大学化学与环境工程学院,湖北 武汉 430074

摘要:有机锌试剂倾向于和过渡金属作用而发生转金属化反应,所生成的这些过渡金属中间体有着很高的活性,从而可以与很多亲电试剂高效地进行反应,在有机合成中占有非常重要的地位.通常制备锌试剂的方法是锌粉对卤代烃的插入反应,但是这种方法制备的锌试剂的合成效率往往不高,对一些敏感的基团的耐受性不太强.在无机盐氯化锂存在下能有效地制备 KNOCHEL 锌试剂,报道一种大剂量方式(100 mmol)制备 KNOCHEL 锌试剂的方法,该法能高效高选择性地制备有机锌试剂,生成的锌试剂产率高(80%~91%),稳定性强,该试剂对各种敏感的官能团(如酯基、氰基、羰基、三氟甲基)的耐受性强.这些锌试剂在氩气保护下存放 1 个星期后,其活性没有明显降低.

关键词:KNOCHEL;锌试剂;制备

中图分类号:0621

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1674-2869.2015.07.004

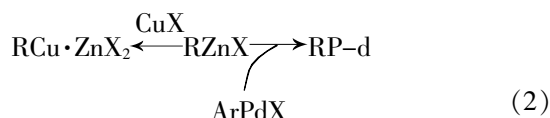
0 引言

有机锌试剂最早是由 Frankland 在 1849 年发现的,他在研究 EtI 与锌粉的反应时发现生成了 Et_2Zn 及 EtZnI ,见反应式(1).

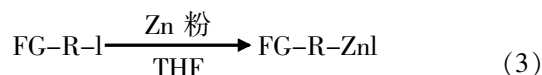


直到 1900 年 Grignard 发现格氏试剂以前,锌试剂还是有机化学家形成碳-碳键的好方法.由于格氏试剂的活性更好,和亲电试剂反应后的产物的产率更高,锌试剂在其后的一段时间几乎被忽视.然而一些反应,如 Reformatsky^[1]反应和 Simmons-Smith^[2]反应依然必须在有机锌试剂的存在下进行.

有机锌试剂倾向于和过渡金属作用而发生转金属化反应,所生成的这些过渡金属中间体有着很高的活性,从而可以与很多亲电试剂高效地进行反应.这是因为相对于 Zn 的 d 轨道而言,这些过渡金属的 d 轨道能量要低,可以发生多种途径的反应,而 Zn 的 d 轨道的能量太高,不易参与有机化学反应^[3].正是因为这种特性,使得有机锌试剂近年来被大范围地使用,特别是锌试剂在转金属化^[4]后形成的有机铜中间体或钯中间体可以与一大批亲电试剂进行偶联^[5],为有机锌试剂的应用开辟了一片新天地,见反应式(2).



有机锌试剂的制备通常可以用金属锌粉与卤化物进行氧化加成来制备,见反应式(3).



但是这种方法制备的锌试剂对一些敏感的基团(如酯基、氰基、羰基等)的耐受性不太高.近年来,Knochel⁶报道了在无机盐氯化锂存在下的氧化加成制备有机锌试剂(KNOCHEL 锌试剂)的方法,该法能高效高选择性地制备有机锌试剂,所得的有机锌试剂更稳定、对各种敏感基团的耐受性更好、在 THF 中的溶解度更高,和各种亲电试剂反应能高产率得到相应的产物^[6-7].通常来说,由于受到传热和传质的影响,常规方法合成的锌试剂的剂量都不大(2~15 mmol 之间),放大合成后产率往往会下降.由于 KNOCHEL 锌试剂中无机盐 LiCl 的加入,使得 LiCl 与有机锌试剂之间形成了相对稳定的络合物,其浓度可以适当提升,稳定性也可以适当增强.本研究报道大剂量(底物 100 mmol)制备 KNOCHEL 锌试剂的方法,生成的 KNOCHEL 锌试剂产率高(80%~91%),稳定性强,该试剂对各

收稿日期:2015-04-21

基金项目:国家自然科学基金项目(21302150);教育部留学回国人员基金项目[2012]1707;湖北省教育厅重点基金项目(D20131501);武汉工程大学研究生创新基金项目(CX2013011);武汉工程大学校长基金项目(2014038)

作者简介:董志兵(1980-),男,湖北鄂州人,教授,博士.研究方向:金属有机化学、有机合成方法.

种敏感的官能团(如酯基、氰基、羰基、三氟甲基)的耐受性强。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

所有底物都是来自 Merck 或 Aldrich 或 Alfa Aesar,所有的溶剂都严格的按照标准方法来处理。取无水溶剂和试剂的注射器在使用前均用氩气置换空气,所有的无水无氧操作都采用严格的 Schlenk 真空线技术。

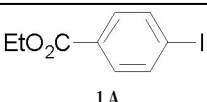
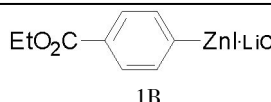
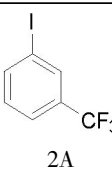
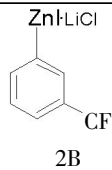
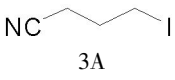
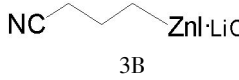
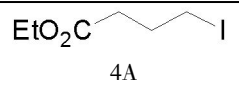
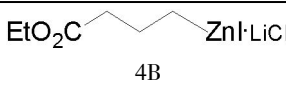
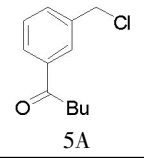
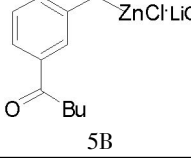
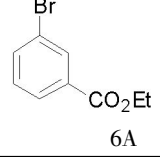
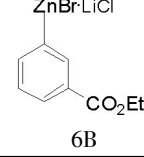
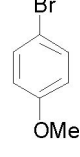
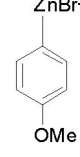
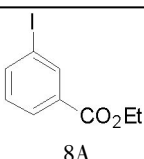
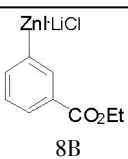
GC(气相色谱,流动相为氢气)用带自动注射器 GC-8130 (Fisons) 色谱仪测定。详细信息为:1 个 FI 检测器,和 1 个-1710 毛细管柱 (0.25 μm \times 25 m \times 0.25 mm, Macherey-Nagel)。

1.2 典型操作

KNOCHEL 锌试剂 1B(见表 1)的制备:在 1 个干燥并装有磁子的 500 mL 支口瓶中,加入无水 LiCl 粉末(4.2 g, 100 mmol),使其在高度负压下高温(约 170 $^{\circ}\text{C}$)加热约 20 min。在支口瓶冷却到室温后,氩气保护下,向体系中加入锌粉(19.5 g, 300 mmol),并再次使其在高度负压下高温(约 170 $^{\circ}\text{C}$)加热约 20 min,然后使支口瓶内的气氛被氩气置换 3 次。支口瓶被再次冷却到室温后,向混合物中加入无水 THF 约 100 mL,剧烈搅拌下,向混合物中加入 1,2-二溴乙烷(摩尔分数 5%),用热风枪使其保持弱的沸腾(稍稍冒泡即可)并维持约 10 min,待体系冷却到室温后,向其中加入三甲基氯硅烷(TMSCl;摩尔分数 1%~2%),并维持弱的沸

Table 1 KNOCHEL 锌试剂的大剂量(100 mmol)合成

Table 1 The preparation of KNOCHEL zinc reagents in large scale (100 mmol)

条目	原材料	反应条件	产品	收益率
1	 1A	$\xrightarrow[\text{THF, BrC}_2\text{H}_4\text{Br, TMSCl}]{\text{Zn/LiCl, r.t., 3 d}}$	 1B	80%
2	 2A	$\xrightarrow[\text{THF, BrC}_2\text{H}_4\text{Br, TMSCl}]{\text{Zn/LiCl, r.t., 24 h}}$	 2B	88%
3	 3A	$\xrightarrow[\text{THF, BrC}_2\text{H}_4\text{Br, TMSCl}]{\text{Zn/LiCl, r.t., 3 d}}$	 3B	80%
4	 4A	$\xrightarrow[\text{THF, BrC}_2\text{H}_4\text{Br, TMSCl}]{\text{Zn/LiCl, r.t., 24 h}}$	 4B	79%
5	 5A	$\xrightarrow[\text{THF, BrC}_2\text{H}_4\text{Br, TMSCl}]{\text{Zn/LiCl, r.t., 4 h}}$	 5B	75%
6	 6A	$\xrightarrow[\text{THF, BrC}_2\text{H}_4\text{Br, TMSCl}]{\text{Zn/LiCl, r.t., 24 h}}$	 6B	89%
7	 7A	$\xrightarrow[\text{THF, BrC}_2\text{H}_4\text{Br, TMSCl}]{\text{Zn/LiCl, 70 }^{\circ}\text{C, 24 h}}$	 7B	90%
8	 8A	$\xrightarrow[\text{THF, BrC}_2\text{H}_4\text{Br, TMSCl}]{\text{Zn/LiCl, r.t., 12 h}}$	 8B	91%

腾约 10 min. 最后向混合物中加入对碘苯甲酸乙酯(ethyl 4-iodobenzoate; 27.6 g, 100 mmol), 反应在常温下搅拌 3 d, 利用水解反应在 GC 上监测反应, 反应结束后将反应液静置过夜并用 I2 来测定锌试剂的浓度. 可在一个星期后用同样的方法测定其浓度检测其活性是否降低. 本研究中所有 KNOCHL 锌试剂(1B-8B)的大剂量制备归纳在 Table 1 中.

2 结果和讨论

本研究大剂量(100 mmol)地合成了 KNOCHL 锌试剂, 收率为 80%~91%. 无水 LiCl 粉末的干燥十分重要, 在高度负压和高温(约 170 °C)下, LiCl 粉末的最佳干燥状态为蓬松状粉末, 加入 1, 2-二溴乙烷(摩尔分数 5%)和三甲基氯硅烷(TMSCl; 摩尔分数 1%~2%)的目的是使锌粉表面活化, 增强其反应性能. 由于卤代烃的反应活性不同, 使得他们的反应时间不同, 加热可以适当的加速反应进程(表 1, 条目 7). 通常而言, 所得到的 KNOCHL 锌试剂为浅黄色或者深棕色溶液, 稳定性较强, 在氩气保护下存放 1 个星期后, 用碘代反应监测其浓度和活性, 发现其浓度和活性没有明显降低. 各种敏感的官能团(如酯基、氰基、羰基以及三氟甲基)在 KNOCHL 锌试剂的制备中可以被高度耐受.

3 结 语

本研究报道了大剂量(底物均为 100 mmol)地合成 KNOCHL 锌试剂, 生成的锌试剂产率高(80%~91%), 稳定性强. 该试剂对各种敏感的官能团(如酯基、氰基、羰基以及三氟甲基)的耐受性

强, 底物上的卤素没有特定的限制, 实用性广, 这些锌试剂在氩气保护下存放 1 个星期后, 其活性没有明显降低.

致 谢

感谢国家自然科学基金委员会、教育部、湖北省教育厅、武汉工程大学研究生处、武汉工程大学团委的资助!

参考文献:

- [1] FURSTNER A. Recent advancements in the Reformatsky reaction[J]. *Synthesis*, 1989(8): 571-590.
- [2] NAKAMURA M, HIRAI A, NAKAMURA E. Reaction pathways of the Simmon-Smith reaction [J]. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 2341-2350.
- [3] KNOCHL P, SINGER R D. Preparation and reactions of polyfunctional organozinc reagents in organic synthesis [J]. *Chem Rev*, 1993, 93: 2117-2188.
- [4] ERDIK E. Transition metal catalyzed reactions of organozinc reagents [J]. *Tetrahedron*, 1992, 48: 9577-9648.
- [5] DONG Z B, MANOLIKAKES G, SHI L, et al, Structure-reactivity relationships in Negishi cross-coupling reactions [J]. *Chem Eur J*, 2010, 16: 248-253.
- [6] DONG Z B, CLOSOSKI G C, WUNDERLICH S, et al. Direct zincation of functionalized aromatics and heterocycles by using a magnesium base in the presence of ZnCl₂[J]. *Chem Eur J*, 2009, 15: 457-468.
- [7] KRASOVSKIY A, MALAKHOV V, GAVRYUSHIN A, et al. Efficient synthesis of functionalized organozinc compounds by the direct insertion of zinc into organic iodides and bromides [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2006, 45: 6040-6044.

Practical synthetic procedure for KNOCHL type zinc reagents in large scale

DONG Zhi-Bing, CAO Qiang, GAO Fan, LIU Fang, WANG Min, WANG Jia-Wei

School of Chemistry and Environmental Engineering, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430073, China

Abstract: Organic zinc reagents play very important roles in organic synthesis, since they are tending to transmetallation with other transition metals, which posses high reactivities and can be quenched easily with many electrophiles. The traditional preparation of organic zinc reagents is using the zinc insertion reaction of halogen hydrocarbons, which sometimes shows low yield, and the prepared zinc reagents could not be tolerated with very sensitive functional groups. A practical synthetic procedure for KNOCHL type zinc reagents in large scale (100 mmol) is reported. With the addition of LiCl, the zinc reagents can be prepared with high yields (80%~91%), the prepared KNOCHL type zinc reagents show good tolerance to very sensitive functional groups, such as ester group, cyano group, carbonyl group and trifluoromethyl group etc. Under argon storage, the reactivity of KNOCHL type zinc reagents does not decrease obviously after one week.

Keywords: KNOCHL; zinc reagents; preparation

本文编辑: 张 瑞