

DOI: 10.1002/ange.200502220

**Hocheffiziente Reagentien für den
Brom-Magnesium-Austausch****Arkady Krasovskiy, Bernd F. Straub* und
Paul Knochel*

Professor Bernd Giese zum 65. Geburtstag gewidmet

Funktionalisierte Aryl- und Heteroarylmagnesiumverbindungen sind durch Iod-Magnesium-Austauschreaktionen aus den entsprechenden organischen Iodiden mit *i*PrMgCl in THF einfach zugänglich.^[1] Vor kurzem gelang uns auch mit Aryl- und Heteroarylbromiden ein Brom-Magnesium-Austausch, indem wir den gemischten Komplex *i*PrMgCl·LiCl (**1**) einsetzten.^[2a] Hier berichten wir über die herausragende Reaktivität des neuen Austauschreagens *i*Pr₂Mg·LiCl (**2**), sowie über die Prinzipien, auf denen seine Reaktivität beruht. Anwendungen in der Synthese und quantenchemische Rechnungen erklären die Reaktivitätsunterschiede und liefern einen Einblick in den Mechanismus des Halogen-Magnesium-Austauschs.

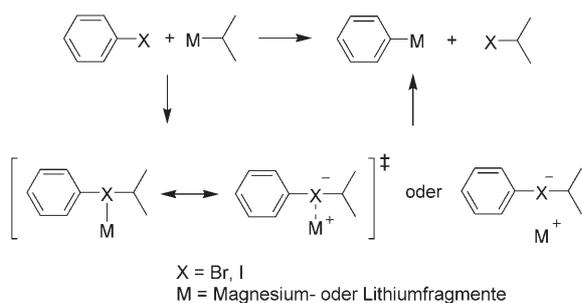
Wir nahmen an, dass die hohe Reaktivität des Dimetallreagens *i*PrMgCl·LiCl (**1**) auf dessen Magnesiats-Charakter in THF-Lösung beruht.^[2,3] Quantenchemische Modellrechnungen bestätigen, dass die Reaktionsbarriere mit steigender elektronischer Absättigung am Magnesiumzentrum sinkt.^[4] Sowohl eine höhere Koordinationszahl am Magnesium als auch stärker elektronendrückende Liganden erleichtern die Bildung von 10-Valenzelektronen-at-Übergangszuständen (Schema 1, Abbildung 1 und Tabelle 1).

At-Komplexe des Iods wurden experimentell als Intermediate nachgewiesen oder isoliert.^[5] Dagegen sagten quantenchemische Studien zum Metall-Halogen-Austausch mit „nackten“ Lithium-Gegenionen bisher nur hypervalente Halogen-at-Übergangszustände voraus.^[6] Unsere Modellrechnungen beinhalten eine sinnvollere Koordinationsumgebung an den Metallen (Abbildung 1 und Tabelle 1). Beide Reaktionspfade erscheinen nun als konkurrierende Alternativen (Abbildung 2).

[*] Dr. A. Krasovskiy, Dr. B. F. Straub, Prof. Dr. P. Knochel
Department Chemie und Biochemie
Ludwig-Maximilians-Universität München
Butenandtstraße 5–13, Haus F, 81377 München (Deutschland)
Fax: (+49) 89-2180-77680
E-mail: bernd.f.straub@cup.uni-muenchen.de
paul.knochel@cup.uni-muenchen.de

[**] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie und den Merck Forschungslaboratorien (MSD) für finanzielle Unterstützung. Wir danken ebenfalls der Chemetall GmbH (Frankfurt) und der BASF AG (Ludwigshafen) für großzügige Chemikalienspenden.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.



Schema 1. Halogen-Metall-Austausch über einen einstufigen Reaktionspfad mit Übergangszustand oder über einen zweistufigen Mechanismus mit einem At-Komplex-Intermediat.

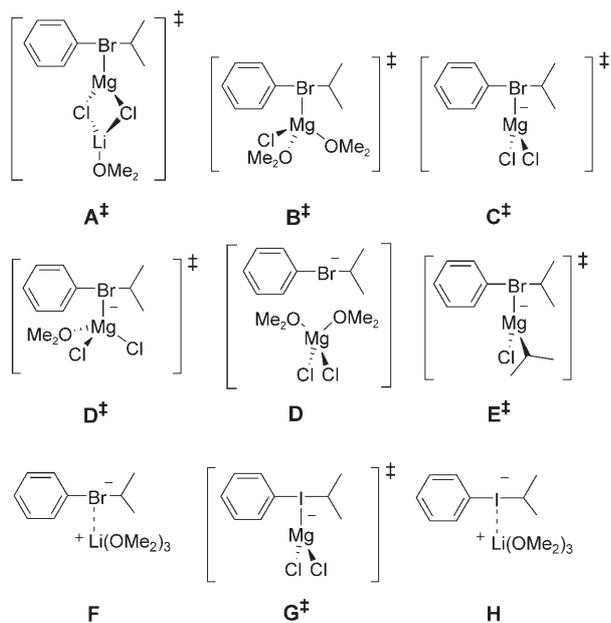


Abbildung 1. Berechnete Halogen-at-Übergangszustände und -Intermediare.

Tabelle 1: Berechnete totale elektronische Energien E_0 [kJ mol⁻¹] für Arylhalogenide und Organometallsubstrate, hypervalente Halogenide und Produkte.^[a]

X	M	Hypervalente At-Übergangszustände [C ₆ H ₅ X/Pr] ⁻ M ⁺	Produkte C ₆ H ₅ M + <i>i</i> PrM ΔE_0 (Reaktion)	
A [‡]	Br	Mg(μ -Cl) ₂ Li(OMe ₂)	147.7	-42.7
B [‡]	Br	Mg(OMe ₂) ₂ Cl	129.3	-37.3
C [‡]	Br	MgCl ₂ ⁻	99.2	-55.7
D [‡]	Br	Mg(OMe ₂)Cl ₂ ⁻	84.5	-58.0
D	Br	Mg(OMe ₂) ₂ Cl ₂ ⁻	(49.3) ^[b]	-
E [‡]	Br	MgCl(<i>i</i> Pr) ⁻	81.9	-57.5
F	Br	Li(OMe ₂) ₃	19.3 ^[c]	-64.6
G [‡]	I	MgCl ₂ ⁻	69.1	-56.1
H	I	Li(OMe ₂) ₃	-11.5 ^[c]	-65.0

[a] Freie Aktivierungsenthalpien werden höher sein, da zwei Substratmoleküle sich zu einem entropisch ungünstigen Übergangszustand vereinigen müssen. Daher sind die freien Aktivierungsenthalpien stark temperaturabhängig. Bezugspunkte für die Energiewerte sind die Energien der Substrate C₆H₅X + *i*PrM. [b] Ionenpaar, lokales Minimum (NIMAG 0), Energie relativ zu den Modellstrukturen von [*i*PrMgCl₂(OMe₂)]⁻, PhBr und Me₂O. [c] Kontaktionenpaar, lokales Minimum (NIMAG 0).

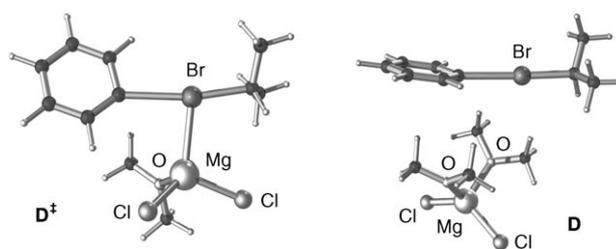
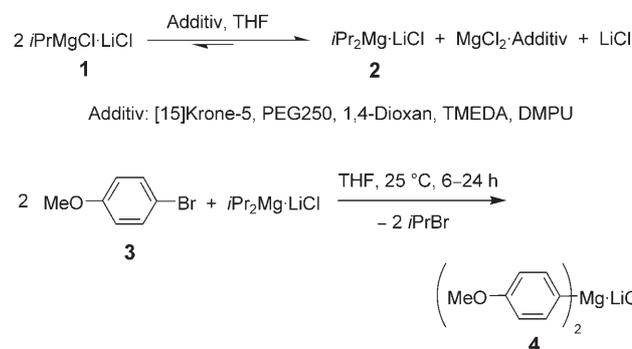


Abbildung 2. Kugel-Stab-Modelle der Strukturen von Übergangszustand D[‡] und Intermediat D.

Die enthalpische Stabilisierung des At-Intermediats durch die zusätzliche Bindung eines Lösungsmittelmoleküls an das Magnesiumzentrum ist jedoch entropisch unvorteilhaft. Somit begünstigen tiefe Temperaturen und Lösungsmittel mit starkem Donorcharakter zweistufige Reaktionspfade über ein At-Intermediat, während hohe Temperaturen und schwache Donorliganden Einstufenreaktionen mit At-Übergangszuständen fördern.

Um die effektive negative Ladung am Magnesiumzentrum durch die Trennung des Lithium-Kations vom Magnesium-Anion zu erhöhen, gaben wir verschiedene starke σ -Donoren zu, insbesondere chelatisierende Ether. Durch das Li⁺-selektive [12]Krone-4 wurde die Reaktion jedoch nur wenig beschleunigt. Dies weist darauf hin, dass *i*PrMgCl·LiCl (**1**) selbst schon ein ionisches Reagens ist (Formel [Li(thf)₄]⁺[Mg(thf)(*i*Pr)Cl₂]⁻). Nichtsdestotrotz führten andere Additive wie 1,4-Dioxan oder [15]Krone-5 zu einer höheren Reaktivität, indem sie ein „Anionen-Schlenk-Gleichgewicht“ erzwingen, bei dem sich ein Niederschlag von MgCl₂-Additiv bildete, während *i*Pr₂Mg·LiCl (**2**) vermutlich als [Li(thf)₄]⁺[Mg(thf)(*i*Pr)₂Cl]⁻ in Lösung blieb. Wir erhielten Reagens **2** durch Mischen zweier Äquivalente *i*PrMgCl und eines Äquivalents LiCl in THF mit 10 Vol-% 1,4-Dioxan. Die resultierende Suspension wurde filtriert, und die Lösung von **2** ergab die gleichen Resultate wie in situ hergestelltes Reagens. Das neue Reagens **2** zeigt eine herausragende Reaktivität bei der Umwandlung verschiedener Arylbromide in die entsprechenden Grignard-Verbindungen (Schema 2 und Tabelle 2).



Schema 2. Herstellung von *i*Pr₂Mg·LiCl (**2**) durch die Reaktion von *i*PrMgCl·LiCl (**1**) mit Additiven und der Brom-Magnesium-Austausch mit 4-Bromanisol.

Tabelle 2: Effekt von chelatisierenden Additiven auf den Umsatz des Brom-Magnesium-Austauschs von 4-Bromanisol.^[a]

Nr.	Additiv	Menge	Umsatz [%] ^[b]
1	–	–	31
2	[15]Krone-5	1 Äquiv.	100 ^[c]
3	[18]Krone-6	1 Äquiv.	77
4	PEG250	10 Vol-%	55
5	MeO(CH ₂ CH ₂ O) ₄ Me	10 Vol-%	60
6	DME	10 Vol-%	70
7	1,4-Dioxan	10 Vol-%	100 ^[d]
8	DMPU	10 Vol-%	60
9	TMEDA	10 Vol-%	77

[a] Nach 24 h bei 25 °C. [b] Der Umsatz wurde durch gaschromatographische Analyse von Reaktionsaliquoten bestimmt; Genauigkeit ± 2%. [c] Nach 6 h. [d] Nach 10 h.

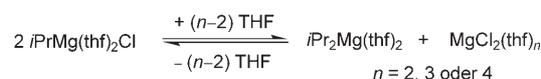
Interessanterweise verlief der Brom-Magnesium-Austausch mit *i*Pr₂Mg aus *i*PrMgCl und 1,4-Dioxan nicht signifikant schneller als Reaktionen mit *i*PrMgCl. Allem Anschein nach ist die reaktive Spezies in *i*PrMgCl-Lösung daher *i*Pr₂Mg aus einem Schlenk-Gleichgewicht, das durch die höhere Koordinationszahl des MgCl₂-Beiprodukts thermodynamisch auf die rechte Seite verschoben wird (Schema 3).^[8]

Während die Reaktion von *i*PrMgCl·LiCl (**1**) mit 4-Bromanisol (**3**) das entsprechende Grignard-Reagens nach 24 h mit 31 % Umsatz ergibt, führt die Zugabe eines Äquivalents [15]Krone-5 zu *i*PrMgCl·LiCl zu einer vollständigen Umsetzung innerhalb von 6 h (Einträge 1 und 2 in Tabelle 2). Der größere Kronenether [18]Krone-6 führt zu 77 % Umsatz nach 24 h. Dies korreliert mit einer stärkeren Bindung von MgCl₂ durch [15]Krone-5 in einem Komplex mit siebenfach koordiniertem Magnesium(II)-Zentrum.^[9] Ethylenglycol-Derivate wie PEG250, MeO(CH₂CH₂O)₄OMe oder Dimethoxyethan (DME) ergaben ebenfalls deutliche Geschwindigkeitssteigerungen (Einträge 4 bis 6). Die Zugabe von 1,4-Dioxan (10 Vol-%; ca. 1.2 Äquiv.) führte zu vollständigem Umsatz binnen 10 h (Eintrag 7). Schließlich erhöhen verwandte Additive wie *N,N*-Dimethyl-*N,N'*-propylenharnstoff (DMPU) oder *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin (TMEDA) die Austauschgeschwindigkeit ähnlich stark (Einträge 8 und 9).

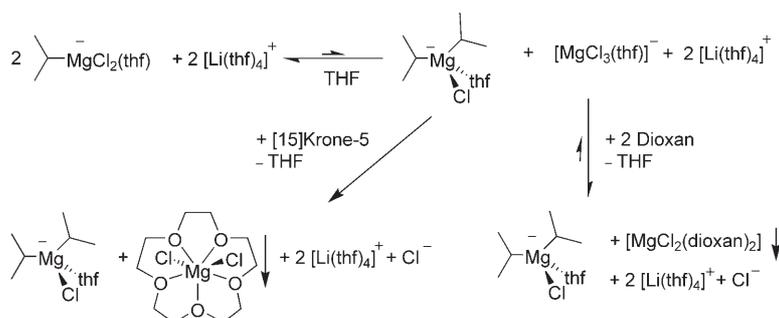
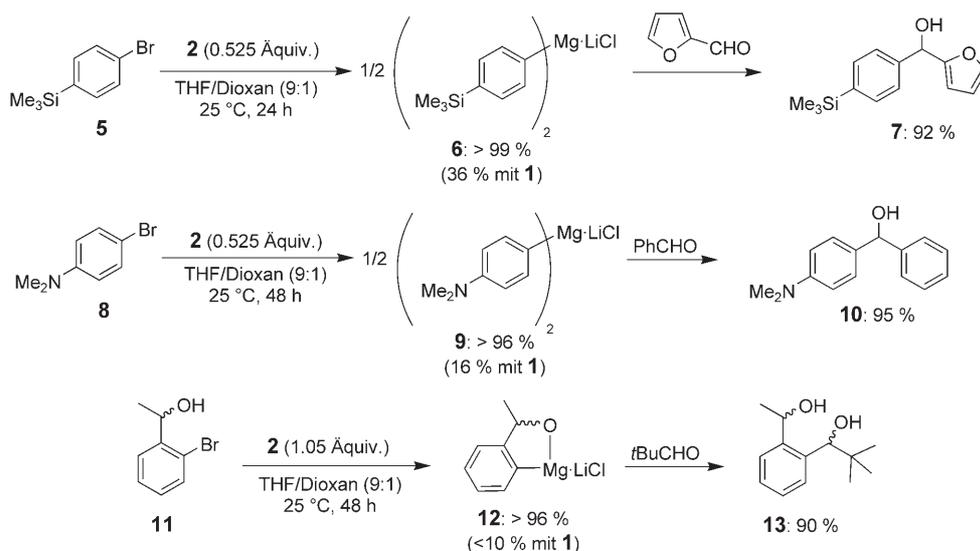
Elektronenreiche Arylbromide, die nur langsam mit *i*PrMgCl·LiCl (**1**) reagieren, gehen mit *i*Pr₂Mg·LiCl (**2**) einen glatten Brom-Magnesium-Austausch ein. So ist die Reaktion von 1-Brom-4-trimethylsilylbenzol (**5**) mit 0.525 Äquivalenten *i*Pr₂Mg·LiCl, das durch Zugabe von 1,4-Dioxan zu 1.05 Äquivalenten *i*PrMgCl·LiCl erzeugt wurde, innerhalb von 24 h bei 25 °C beendet (Schema 4). Derselbe Austausch mit **1** in THF führt nur zu

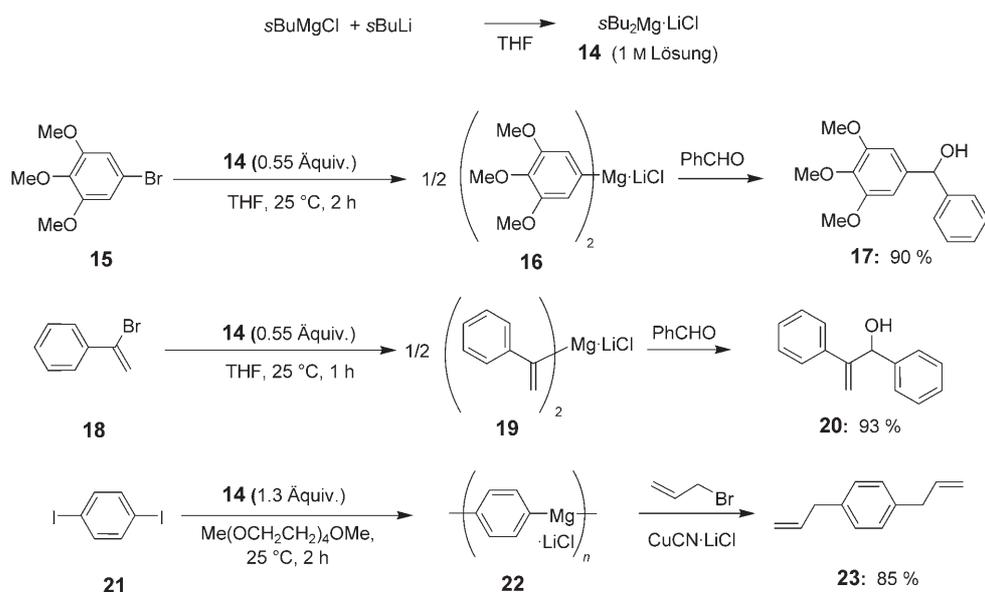
einem Umsatz von 36 %. Bei der Reaktion des so erzeugten Grignard-Reagens **6** mit Furfural wurde der Alkohol **7** in 92 % Ausbeute isoliert. Stark elektronendrückende Amino-substituenten verlangsamen den Brom-Magnesium-Austausch beträchtlich. Die Reaktion von 4-Brom-*N,N*-dimethylanilin (**8**) mit **2**, das auf demselben Weg hergestellt wurde, liefert das Grignard-Reagens **9** innerhalb 48 h bei 25 °C, während man mit Reagens **1** nur einen Umsatz von 16 % erzielt. Das Abfangen von **9** mit Benzaldehyd führte zum Benzhydrol **10**, das in 95 % Ausbeute isoliert wurde. Bei Benzylalkoholen wie **11** verläuft der Brom-Magnesium-Austausch mit *i*PrMgCl·LiCl (**1**) unselektiv. Andererseits ergibt die Reaktion des nicht geschützten Alkohols **11** mit *i*Pr₂Mg·LiCl (**2**) in THF/Dioxan (9:1) das Grignard-Reagens **12** glatt binnen 24 h bei 25 °C. Die anschließende Reaktion

Schlenk-Gleichgewicht:



Anionen-Schlenk-Gleichgewicht/ Magnesiat-Gleichgewicht:


Schema 3. Schlenk-Gleichgewicht (ohne Chloro-verbrückte Dimere) und vorgeschlagenes Magnesiat-Gleichgewicht.

Schema 4. Brom-Magnesium-Austausch mit *i*Pr₂Mg·LiCl (**2**), das durch die Zugabe von 1,4-Dioxan zu *i*PrMgCl·LiCl (**1**) erzeugt wurde.



Schema 5. Herstellung von $s\text{Bu}_2\text{Mg}\cdot\text{LiCl}$ (**14**) und Reaktivität im Halogen-Magnesium-Austausch.

mit $t\text{BuCHO}$ liefert das Diol **13** in 90% Ausbeute als eine trennbare 1:1-Mischung zweier Diastereomere.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen synthetisierten wir das Dialkylmagnesiats-Reagens $s\text{Bu}_2\text{Mg}\cdot\text{LiCl}$ (**14**) direkt durch Kombination eines Äquivalents $s\text{BuLi}$ mit einem Äquivalent $s\text{BuMgCl}$ in THF bei 25°C (Schema 5). Dabei bildete sich kein Niederschlag, sondern es entstand eine klare Lösung (1.0 M in THF), die bei 25°C stabil ist. Auch diese Lösung erwies sich als ausgezeichnetes Reagens für den Brom-Magnesium-Austausch: Beispielsweise führte die Reaktion von 4-Bromanisol mit 0.55 Äquivalenten **14** innerhalb von 6 h bei 25°C zur Bildung von Diarylmagnesiumreagens **4**. Ebenso wurde das sehr elektronenreiche Arylbromid **15** glatt in das Diarylmagnesiumreagens **16** umgewandelt, das nach Abfangen mit Benzaldehyd den Alkohol **17** in 90% Ausbeute ergab (Schema 5). Alkenylbromide gehen mit bisher bekannten Magnesiumreagentien keinen Brom-Magnesium-Austausch ein, die Reaktion von 0.55 Äquivalenten **14** mit α -Bromstyrol **18** lieferte jedoch das gewünschte Magnesiumreagens **19** innerhalb 1 h bei 25°C; Zugabe von Benzaldehyd führte zum Allylalkohol **20** in 93% Ausbeute. Schließlich gelang mit $s\text{Bu}_2\text{Mg}\cdot\text{LiCl}$ (**14**) auch die Herstellung von Dimagnesium-Reagentien. Nach 2 h bei 25°C in $\text{Me}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_4\text{OMe}$ ergab die Reaktion von 1,4-Diiodbenzol (**21**) mit 1.3 Äquivalenten **14** das entsprechende Magnesiumreagens **22**, das mit einem Überschuss an Allylbromid zu 1,4-Diallylbenzol (**23**) reagierte (85% Ausbeute).

Wir haben Modellrechnungen vorgestellt, die die Struktur von Magnesiumreagentien mit ihrer Reaktivität in Brom-Magnesium-Austauschreaktionen verknüpfen. Effiziente Methoden für die Verschiebung von Alkylmagnesiats-Dialkylmagnesiats-Gleichgewichten sowie alternative direkte Synthesen von Dialkylmagnesiats wurden entwickelt. $i\text{Pr}_2\text{Mg}\cdot\text{LiCl}$ und $s\text{Bu}_2\text{Mg}\cdot\text{LiCl}$ zeigen überragende Reaktivitäten für anderweitig schwierige Brom-Magnesium-Aus-

tauschreaktionen, was die Bedeutung von Dialkylmagnesiats für Synthesen unterstreicht.

Eingegangen am 24. Juni 2005
 Online veröffentlicht am
 24. November 2005

Stichwörter: Brom-Magnesium-Austausch · Dichtefunktionalrechnungen · Grignard-Reaktionen · Lithium · Schlenk-Gleichgewicht

[1] a) P. Knochel, W. Dohle, N. Gommernann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4438; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302; b) A. E. Jensen, W. Dohle, I. Sapountzis, D. M. Lindsay, V. A. Vu, P. Knochel, *Synthesis* **2002**, 565.

[2] a) A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3396; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333; b) H. Ren, A.

Krasovskiy, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2005**, 543; c) H. Ren, A. Krasovskiy, P. Knochel, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4215.

[3] Zur höheren Reaktivität von Triorganomagnesiats: a) K. Kitagawa, A. Inoue, H. Shinokubo, K. Oshima, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2594; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2481; b) A. Inoue, K. Kitagawa, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4333; c) A. Inoue, K. Kitagawa, H. Shinokubo, K. Oshima, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9601.

[4] B3LYP-Funktionale mit einem SDD-ECP und -Basissatz an Br und I und einem korrelationskonsistenten Basissatz an Mg, O, C und H wurden am Gaussian98-Programm paket verwendet. a) Gaussian98 (Revision A.11.1): M. J. Frisch et al., siehe Hintergrundinformationen; b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648; c) S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Can. J. Phys.* **1980**, *58*, 1200; d) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785; e) J. M. L. Martin, A. Sundermann, *J. Chem. Phys.* **2001**, *114*, 3408; f) D. E. Woon, T. H. Dunning, Jr., *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1358; g) E. R. Davidson, *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *260*, 514; h) M. Dolg, U. Wedig, H. Stoll, H. Preuss, *J. Chem. Phys.* **1987**, *86*, 866.

[5] a) W. B. Farnham, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2449; b) H. J. Reich, D. P. Green, N. H. Phillips, J. P. Borst, I. L. Reich, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1992**, *67*, 83; c) M. Müller, M. Brönstrup, O. Knopff, V. Schulze, R. W. Hoffmann, *Organometallics* **2003**, *22*, 2931, zit. Lit.

[6] a) J. Cioslowski, P. Piskorz, M. Schimeczek, G. Boche, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2612; b) K. B. Wiberg, S. Sklenak, W. F. Baiky, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2014; c) B. Jedlicka, R. H. Crabtree, P. E. M. Siegbahn, *Organometallics* **1997**, *16*, 6021; d) G. Boche, M. Schimeczek, J. Cioslowski, P. Piskorz, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1851.

[7] Eine Titration der überstehenden Lösung belegte, dass die Basenäquivalente in Lösung bleiben (> 95%).

[8] J. Tammiku-Taul, P. Burk, A. Tuulmets, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 133.

[9] a) A. D. Pajerski, J. E. Chubb, R. M. Fabicon, H. G. Richey, Jr., *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2231; b) S. Chadwick, U. Englich, K. Ruhland-Senge, *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 6289.

[10] Auch Lösungen von $t\text{BuMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1 M in THF) und $t\text{Bu}_2\text{Mg}\cdot\text{LiCl}$ (1 M in THF) wurden in Brom-Magnesium-Austauschreaktionen mit 4-Bromanisol eingesetzt. Diese *tert*-Butylmagnesiats führten zu etwas langsameren Umsetzungen als

die Reagentien **1** und **14** mit sekundären Alkylgruppen. Für eine vollständige Umwandlung der Arylbromide in die Grignard-Verbindungen waren 1.1 Äquivalente beider Arten von Reagentien ausreichend, sodass die Magnesiatside allem Anschein nach keine HBr-Eliminierung aus dem *t*BuBr-Beiprodukt bewirken. Weitere Arbeiten zu Magnesiatsiden mit unterschiedlichen Alkylgruppen sind in unseren Laboratorien im Gange.