

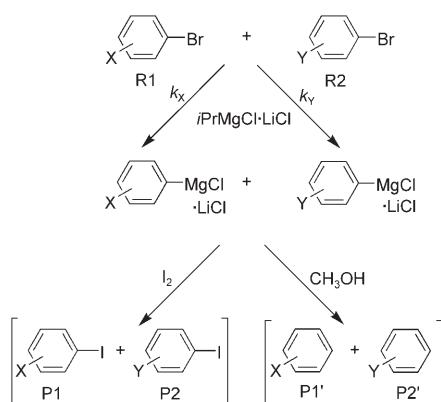
Relative Geschwindigkeiten der Brom-Magnesium-Austauschreaktionen an substituierten Brombenzolderivaten^{**}

Lei Shi, Yuanyuan Chu, Paul Knochel und Herbert Mayr*

Professor Klaus Hafner zum 80. Geburtstag gewidmet

Die Entwicklung funktionalisierter Grignard-Reagentien hat der organischen Synthese neue Möglichkeiten eröffnet.^[1] Einer der Autoren hat früher bereits demonstriert, dass die Umsetzung substituierter Bromarene mit *i*PrMgCl-LiCl über einen Brom-Magnesium-Austausch einen einfachen Zugang zu funktionalisierten Aryl-Grignard-Reagentien ermöglicht.^[2] In Einklang mit dem dafür vorgeschlagenen Mechanismus^[3] erleichtern elektronenziehende Gruppen diese Umwandlung. Wir haben nun die relativen Geschwindigkeiten solcher Austauschreaktionen bestimmt, um den gezielten Einsatz dieser Reaktionen an mehrfach funktionalisierten Verbindungen besser planen zu können.

Der Einfluss von Substituenten auf die Geschwindigkeiten des Brom-Magnesium-Austauschs wurde durch Konkurrenzexperimente bestimmt. Hierfür wurden Mischungen aus zwei unterschiedlich substituierten Brombenzolderivaten in THF mit einem Unterschuss an *i*PrMgCl-LiCl versetzt. Das



Schema 1. Bestimmung der relativen Brom-Magnesium-Austauschgeschwindigkeiten. X, Y = H, F, Cl, Br, CF₃, CO₂tBu, CN.

Verhältnis der dabei entstehenden Arylmagnesiumchloride wurde gaschromatographisch aus dem Verhältnis der Abfangprodukte ermittelt, die bei den Reaktionen mit Iod ([P1]/[P2]) oder Methanol ([P1']/[P2']) erhalten wurden (Schema 1).

Die relativen Reaktivitäten von R1 und R2 gegen *i*PrMgCl-LiCl können mit Gleichung (1) berechnet werden,^[4] die die Änderung des [R1]/[R2]-Verhältnisses während der Reaktion mit *i*PrMgCl-LiCl berücksichtigt. Werden [R1]₀ und [R2]₀ durch die Gleichungen (2) und (3) ersetzt, erhält man Gleichung (4), bei der die Konkurrenzkonstante κ (in den Hintergrundinformationen κ_1 genannt) aus den gaschromatographisch ermittelten Verhältnissen [P1]/[R1]_t und [P2]/[R2]_t berechnet wird.

$$\kappa = \frac{\kappa_x}{\kappa_y} = \frac{\lg([R1]_0/[R1]_t)}{\lg([R2]_0/[R2]_t)} \quad (1)$$

$$[R1]_0 = [R1]_t + [P1]_t \quad (2)$$

$$[R2]_0 = [R2]_t + [P2]_t \quad (3)$$

$$\kappa = \frac{\lg(1 + [P1]_t/[R1]_t)}{\lg(1 + [P2]_t/[R2]_t)} \quad (4)$$

Alternative Methoden zur Berechnung von κ , beispielsweise durch Einsetzen der absoluten Konzentrationen [R1]₀, [R1]_t, [R2]₀ und [R2]_t in Gleichung (1), lieferten meistens schlechter reproduzierbare Ergebnisse und wurden zu Vergleichszwecken in die Hintergrundinformationen aufgenommen. In mehreren Fällen wurden Kontrollexperimente durchgeführt, um nachzuweisen, dass die Art der Abfangreaktion keinen Einfluss auf die Ergebnisse hat (Tabelle 1 und Hintergrundinformationen). Die Unabhängigkeit der Produktzusammensetzung von der Reaktionszeit ist ein

Tabelle 1: Relative Reaktivitäten von 3-Brombenzonitril (R1) und 4-Brombenzonitril (R2) gegen *i*PrMgCl-LiCl in THF bei 0 °C.

[R1] ₀ [M]	[R2] ₀ [M]	[<i>i</i> PrMgCl-LiCl] ₀ [M]	t [h]	$\kappa(I_2)^{[a]}$	$\kappa(MeOH)^{[b]}$
0.25	0.25	0.25	0.33	2.09	2.37
			2	2.20	2.22
			5	2.23	2.17
0.50	0.50	0.50	0.33	2.32	2.40
			2	2.33	2.42
			5	2.40	2.32
0.25	0.50	0.25	0.67		2.55
			0.67		2.43

[a] Aus Gleichung (4). [b] Aus Gleichung (1).

[*] Dr. L. Shi, Y. Chu, Prof. Dr. P. Knochel, Prof. Dr. H. Mayr
Department Chemie und Biochemie
Ludwig-Maximilians-Universität München
Butenandtstraße 5–13 (Haus F), 81377 München (Deutschland)
Fax: (+49) 89-2180-77717

E-Mail: herbert.mayr@cup.uni-muenchen.de
Homepage: <http://www.cup.uni-muenchen.de/oc/mayr>

[**] Wir danken der Alexander von Humboldt-Stiftung (Stipendium für L.S.), der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 749) und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung dieser Arbeit.

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

Beleg dafür, dass die Produktverhältnisse kinetisch kontrolliert sind, d.h., dass keine Austauschreaktionen von Bromarenen mit Arylmagnesiumchloriden stattfinden (Schema 2, Tabelle 1 und Hintergrundinformationen). Zusätzlich wiesen wir nach, dass kein Austausch gemäß Schema 2 auftritt,



Schema 2. Nachweis der kinetischen Produktkontrolle.

indem wir einerseits 3-Cyanphenylmagnesiumchlorid mit 4-Brombenzonitril und andererseits 4-Cyanphenylmagnesiumchlorid mit 3-Brombenzonitril vereinigten, wobei keine Re-

aktion eintrat (siehe Hintergrundinformationen). Aus dem Befund, dass die Konkurrenzkonstanten κ unabhängig von den Konzentrationen der Reaktanten sind, können wir weiterhin folgern, dass sich die Art der reaktiven Organomagnesiumspezies im untersuchten Konzentrationsbereich nicht ändert.

Jedes der 15 Brombenzolderivate in Abbildung 1 wurde in Konkurrenzexperimenten mit mehreren anderen Brombenzolderivaten verglichen, woraus die in Abbildung 1 gezeigten 22 Konkurrenzkonstanten κ erhalten wurden. Die Lösung des daraus hervorgehenden überbestimmten Gleichungssystems [Gl. (5)] durch eine Minimierung der Fehlerquadrate ergab die in Abbildung 1 aufgeführten k_{rel} -Werte.

$$\lg k_X - \lg k_Y = \lg \kappa \quad (5)$$

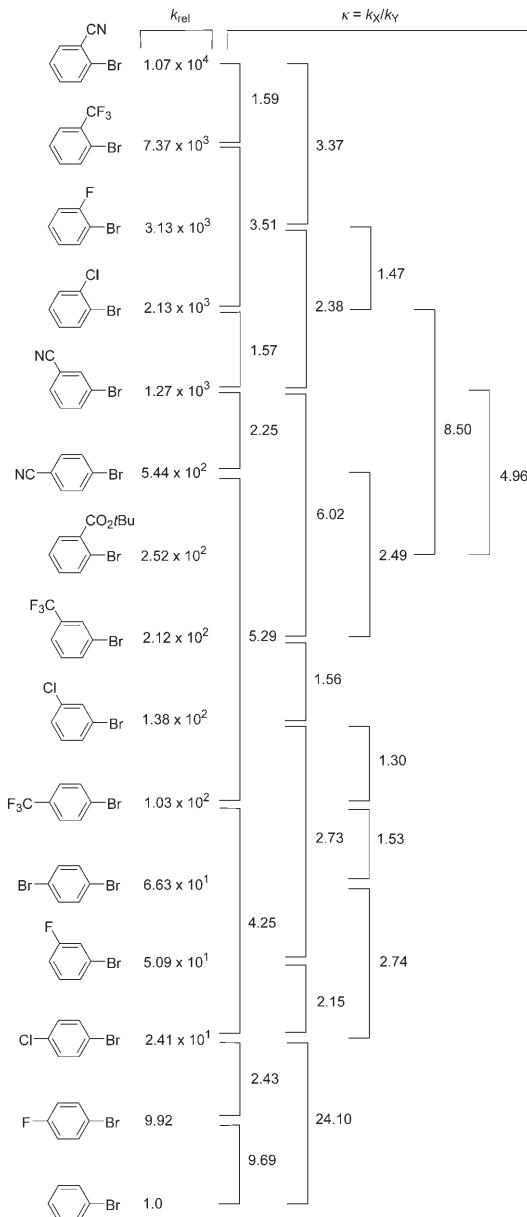


Abbildung 1. Relative Reaktivitäten substituierter Brombenzolderivate gegen $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (THF, 0°C).

Abbildung 1 überspannt einen Reaktivitätsbereich von 10^4 , von Brombenzol, der am wenigsten reaktiven Verbindung, bis zu 2-Brombenzonitril, der reaktivsten Verbindung dieser Reihe. Anders als bei typischen elektrophilen oder nucleophilen aromatischen Substitutionen, bei denen aktivierende oder deaktivierende *ortho*- und *para*-Substituenteneffekte viel größer sind als die entsprechenden *meta*-Effekte,^[5] liegen die *meta*-Effekte hier zwischen den *ortho*- und *para*-Effekten (Abbildung 2), sodass die Substituenteneffekte mit zunehmender Entfernung vom Reaktionszentrum schwächer werden. Offensichtlich spielen mesomere Effekte bei diesen Halogen-Metall-Austauschreaktionen keine große Rolle. Die Reihung der Substituenteneffekte ($\text{CO}_2\text{tBu} < \text{F} \approx \text{Cl} < \text{CF}_3 < \text{CN}$) stimmt mit dieser Schlussfolgerung überein, und es gibt keine signifikante Korrelation mit jeglicher Art von Hammett-Substituentenkonstanten.^[6]

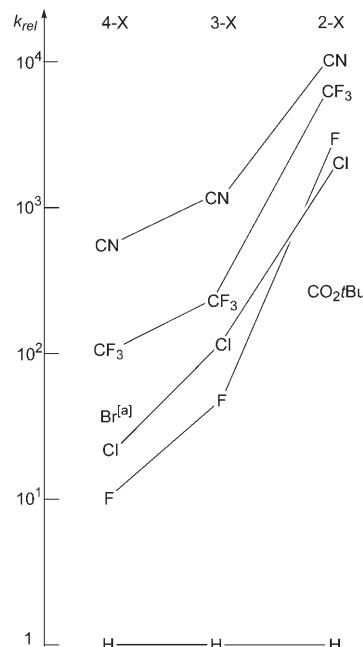
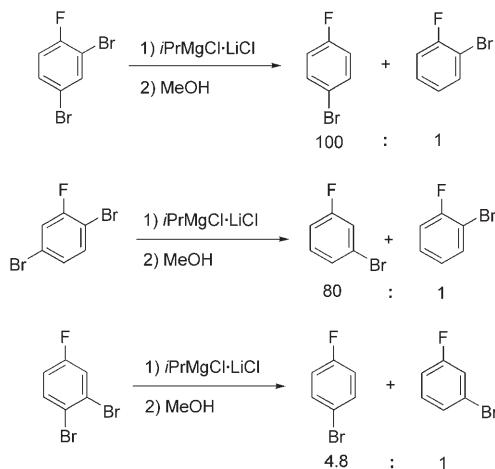


Abbildung 2. Substituenteneffekte auf die Reaktivitäten von Brombenzolderivaten gegen $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (THF, 0°C). [a] Statistisch korrigiert. Die Verbindungslinien dienen der Augenführung.

Die in den Abbildungen 1 und 2 gezeigten Substituenteneffekte können nun genutzt werden, um die Regioselektivitäten bei Umsetzungen mehrfach substituierter Benzolderivate zu erklären. Übereinstimmend mit der Tatsache, dass der *ortho*-F-Effekt (3130) deutlich größer ist als der *para*- (9.9) oder der *meta*-F-Effekt (51), wurde bei den beiden oberen Reaktionen in Schema 3 nahezu ausschließlich Brom



Schema 3. Intramolekulare Konkurrenzexperimente.

in *ortho*-Position zum Fluoratom ausgetauscht. Die Selektivität bei der unteren Reaktion in Schema 3 ist viel kleiner, und das beobachtete 4.8:1-Verhältnis entspricht recht genau dem Verhältnis von *meta*- (51) zu *para*-F-Effekten (9.9), wie sie in Abbildung 1 gezeigt sind.

Wir beabsichtigen, diese Studien auch auf die Austauschreaktionen anderer Substituenten am Benzol sowie auf die analogen Synthesen von Hetaryl- und Vinylmagnesium-

halogeniden auszuweiten, um so einen Rahmen zu schaffen, der Vorhersagen zur Selektivität von Halogen-Magnesium-Austauschreaktionen an mehrfach funktionalisierten Verbindungen ermöglicht.^[7] Versuche zur Bestimmung der Kinetik dieser Reaktionen, um tiefere Einblicke in die Reaktionsmechanismen zu gewinnen, lieferten bislang noch keine schlüssigen Resultate.

Eingegangen am 5. September 2007
Online veröffentlicht am 23. November 2007

Stichwörter: Brom-Magnesium-Austausch · Grignard-Reagentien · Konkurrenzexperimente · Lithium · Regioselektivität

- [1] a) H. Yamamoto, K. Oshima, *Main Group Metals in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **2004**; b) P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu, *Angew. Chem. **2003**, 115*, 4438–4456; *Angew. Chem. Int. Ed. **2003**, 42*, 4302–4320; c) A. E. Jensen, W. Dohle, I. Sapountzis, D. M. Lindsay, V. A. Vu, P. Knochel, *Synthesis **2002***, 565–569.
- [2] a) A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem. **2004**, 116*, 3396–3399; *Angew. Chem. Int. Ed. **2004**, 43*, 3333–3336; b) Übersicht: D. Hauk, S. Lang, A. Murso, *Org. Process Res. Dev. **2006**, 10*, 733–738.
- [3] A. Krasovskiy, B. F. Straub, P. Knochel, *Angew. Chem. **2006**, 118*, 165–169; *Angew. Chem. Int. Ed. **2006**, 45*, 159–162.
- [4] R. Huisgen, *Angew. Chem. **1970**, 82*, 783–794; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1970**, 9*, 751–762.
- [5] a) F. Terrier, *Nucleophilic Aromatic Displacements: The Influence of the Nitro Group*, VCH, New York, NY, **1991**; b) R. Taylor, *Electrophilic Aromatic Substitution*, Wiley, Chichester, **1990**.
- [6] C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev. **1991**, 91*, 165–195.
- [7] Metallorganische Methoden für die regiochemische Funktionalisierung von Arenen: M. Schlosser, *Angew. Chem. **2005**, 117*, 380–398; *Angew. Chem. Int. Ed. **2005**, 44*, 376–393.