

Gespaltene Persönlichkeit von Lithiumchlorid: Salzeffekte in metallorganischen Synthesen

Eva Hevia* und Robert E. Mulvey*

Amide · Lithiumchlorid · Metallierungen · Organo-lithiumreagentien · Salzeffekt

Die Zugabe von Salzen zu Reaktionen metallorganischer Reagenzien – ob mit Absicht oder nicht – kann entweder positive oder negative Auswirkungen auf den Reaktionsverlauf haben. „Salzeffekte“ sind weit verbreitet, ganz besonders im mechanistischen Labyrinth der Organolithiumchemie^[1] (Abbildung 1), wo es bei einer Vielzahl von Reaktionen (z.B.

THF, -78°C) durchgeführt werden, stark beschleunigen können (Schema 1).^[3] Die ungewöhnliche Stärke dieser Lithiumchlorid-Katalyse ist erstaunlich, und wenn man bedenkt, dass aus kommerziellem *n*-Butyllithium hergestelltes LDA mit genügend LiCl verunreinigt ist, um solche Reak-

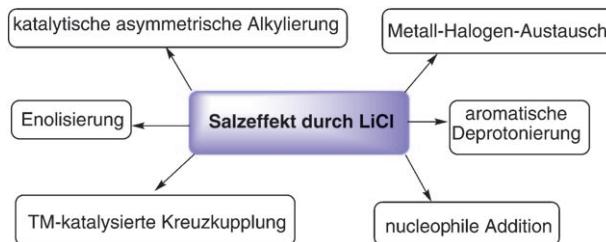
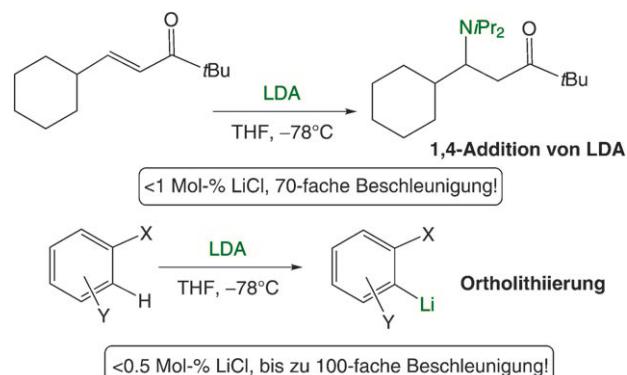


Abbildung 1. Ausgewählte Reaktionen, bei denen Salzeffekte auftreten.

Ortholithiierungen, Enolisierungen, nucleophilen Additionen) zu Veränderungen der Reaktivität und/oder Selektivität im Vergleich zu „salzfreien“ Protokollen kommen kann. Der Effekt tritt aber auch in vielen anderen Bereichen der metallorganischen Chemie auf.^[2] Über Jahrzehnte hinweg haben sich chemische, spektroskopische und theoretische Forschungen mit Salzeffekten in spezifischen Systemen befasst, doch konnten die Ursachen oft nur vage benannt werden, und die beteiligten Strukturen und Mechanismen blieben zumeist im Dunkeln. Nun offenbart ein Blick in die jüngste Literatur einige spektakuläre Fortschritte – sowohl was das grundlegende Verständnis von Salzeffekten, aber auch deren Anwendung in stöchiometrischen und katalytischen Reaktionen mit Auswirkungen auf die Labor- und Verfahrenschemie betrifft.

Im Bereich der Organolithiumchemie entdeckten Collum et al. die bemerkenswerte Tatsache, dass winzige Mengen an Lithiumchlorid (bis hinab zu 0.5 Mol-%) Ortholithiierungen von F-, Cl- und CF₃-substituierten Arenen, die mit dem üblichen Syntheseprotokoll (Lithiumdiisopropylamid (LDA),



Schema 1. LiCl-katalysierte Reaktionen von LDA nach Collum et al.^[3,4]

tionen zu katalysieren, kann es gut sein, dass dies bei früher beschriebenen Lithiierungen ein bedeutender, jedoch unerkannt gebliebener Faktor ist. Dementsprechend raten Collum et al. zur Vorsicht bei der Verwendung kommerzieller Lithiumreagentien. Vor allem in verfahrenstechnischen Anwendungen könnte die Abhängigkeit von der Bezugssquelle und der Charge problematisch sein und einen Kostenfaktor darstellen. In einer darauffolgenden Studie untersuchten Collum et al. nucleophile Additionen von LDA (mit ungesättigten Estern)^[4] und entdeckten ähnliche Reaktionsbeschleunigungen, die durch nur 1.0 ppm LiCl verursacht wurden. Der gleiche Befund für zwei völlig verschiedene Arten von LDA-vermittelter Reaktion lässt auf einen gemeinsamen substrat-unabhängigen Prozess schließen, bei dem es sich den kinetischen Messungen zufolge um die geschwindigkeitsbestimmende Desaggregation eines LDA-Dimers handeln könnte. Verkompliziert wird die Analyse durch die Bildung gemischter Aggregate zwischen LDA, LiCl, dem organischen Substrat und THF, insbesondere wenn Aggregatbildung und Desaggregation in etwa gleich schnell sind wie die Deprotonierung oder nucleophile Additionsreaktionen. Sehr viel mehr physikalisch-organische Forschung wird nötig sein, um

[*] Dr. E. Hevia, Prof. R. E. Mulvey

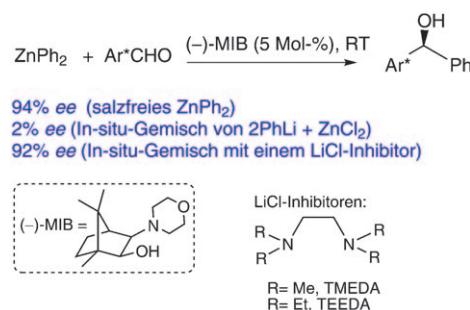
WestCHEM. Department of Pure & Applied Chemistry
University of Strathclyde, Glasgow, G1 1XL (Großbritannien)
E-Mail: eva.hevia@strath.ac.uk
r.e.mulvey@strath.ac.uk

diese Zusammenhänge zu klären. Wie LiCl die Desaggregation von LDA katalysiert, bleibt ein Geheimnis, obschon sich Collum et al. vorstellen können, dass entweder eine LDA-Sprosse von einer gemischten (LDA·LiCl)₂-Leiter abbricht oder ein 'at'-Komplex (LDA·THF)₂Cl⁻ monomeres LDA·(THF)₂ und (LDA)Cl⁻ freisetzt.^[5]

Weiterhin fanden Collum et al., dass RLi durch überschüssiges LiCl inhibiert wird und die LiCl-Menge ein entscheidender Faktor für den Verlauf von Organolithiumreaktionen ist. Überzeugende Beweise für eine LiCl-vermittelte Desaggregation von RLi (R = Me) stammen aus der kombinierten NMR- (einschließlich DOSY) und DFT-Studie von Maddaluno et al.^[6] Die Autoren fanden, dass beim Mischen von tetramerem Methylolithium mit dimerem Lithiumchlorid in THF eine neue Spezies im zweikernigen MeLi-LiCl gebildet wird. Der Komplex, vermutlich ein Tris-THF-Solvat, enthält ein monomeres MeLi-Fragment.

Auch jenseits der Organolithiumchemie wurden Salzeffekte in jüngster Zeit zur Optimierung von Syntheseprozessen genutzt. Knochel et al. verwenden stöchiometrisches Lithiumchlorid als Bestandteil ihrer Turbo-Grignard/Hauser-Reagentien (z.B. (TMP)MgCl₂·LiCl, (TMP)₂MgCl₂·2LiCl; TMP ist 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin),^[7] die viele Arene und Heterocyclen, welche gegenüber konventionellen Reagentien normalerweise inert sind, effizient magnesiieren. Turbo-Magnesiierungsreagentien tolerieren funktionelle Gruppen wie Ester-, Keton- und Nitrilgruppen besser als konventionelle Organolithiumreagentien, sind aber gegenüber empfindlicheren Gruppen unverträglich (Aldehyd-, Nitrogruppen). Bessere Toleranzen lassen sich durch Einführung von Zinkkomponenten erreichen, z.B. in (TMP)₂Zn·2MgCl₂·2LiCl, das Oxadiazole und Triazole fragmentierungsfrei metallieren kann.^[8] Die Kombination von Salzen erleichtert die Löslichkeit und bewirkt eine hohe Reaktivität des Zinkamids. Die Reihenfolge der Zugabe ist wichtig bei solchen Mehrkomponentenbasen: Fügt man dem Substrat (z.B. Chinoxalin) zuerst ZnCl₂ zu und dann (TMP)₂Mg·2LiCl, resultieren höhere Deprotonierungsgeschwindigkeiten als bei umgekehrter Zugabe oder der Zugabe von vorab gebildetem (TMP)₂Zn·MgCl₂·2LiCl.^[9] Dies deutet auf eine zweistufige Magnesiierung und eine schnelle Transmetallierung zwischen Magnesium und Zink hin. DOSY-NMR- und Röntgenbeugungsstudien sprechen für die Beteiligung von 'at'-Spezies in Reaktionen von Turbo-Reagentien, auch wenn die Beweisführung kompliziert ist.^[9]

Salzeffekte können auch unerwartet auftreten, wenn LiCl nicht absichtlich zugesetzt wird, sondern als Nebenprodukt einer Metathese entsteht. Walsh et al. beschrieben ein schönes Beispiel bei katalytischen enantioselektiven Phenylie rungen von Aldehyden (Schema 2).^[11] Diarylzinkverbindungen, die aus ArLi und ZnX₂ hergestellt wurden, addieren an Aldehyde in Gegenwart eines asymmetrischen Katalysators, allerdings fördert das Lewis-saure LiX-Nebenprodukt eine achirale Hintergrundreaktion, die durch eine Lewis-Base zurückgedrängt wird. Marder und Le^[12] fanden ähnliche Effekte bei Ni-katalysierten oxidativen Homokupplungen von PhZnCl, das in situ durch Salzmetathese hergestellt wurde (die Ausbeute ist quantitativ mit PhMgCl, aber nur 13% mit PhLi). Gemischte Metallsalze (Mg-Zn) werden als



Schema 2. LiCl-inhibierte katalytische Phenylie rungen von Aldehyden. TMEDA = Tetramethylethylendiamin, TEEDA = Tetraethylethylendiamin.

Zwischenstufen dieser Reaktion sowie verwandter Negishi-Kupplungen angenommen.^[13]

All diese Effekte könnten unter dem Begriff „molekulare Salzchemie“ zusammengefasst werden. Molekulares LiCl ist sowohl Lewis-sauer als auch Lewis-basisch, und dieser amphotere Charakter macht es zu einem ausgezeichneten Komplexbildner (mit dem eingesetzten metallorganischen Reagens, dem organischen Substrat, dem metallorganischen Produkt, einem polaren Lösungsmittel). Während die Lewis-Acidität von LiCl oft zitiert wird, wird seine Lewis-Basizität oft übersehen. Jedoch ist es wahrscheinlich, dass in einem polaren Lösungsmittel (für gewöhnlich THF) – mit vollständig oder partiell solvatisiertem Li⁺ – dieser basische Charakter ein bedeutender Faktor ist, und tatsächlich beschreiben Collum et al. das Cl-Anion als ein „sterisch ungehindertes Hexamethylphosphorimid-Analogon“ bei der Bindung an das terminale Li⁺ eine (LDA·THF)₂-Dimers.^[5] Die Quintessenz ist, dass für den Fall, dass LiCl in einer Reaktionslösung vorhanden ist – ob nun durch absichtliche oder unabsichtliche Zugabe (z.B. als Verunreinigung in einem kommerziellen Reagens) oder es als scheinbar harmloses Nebenprodukt gebildet wird –, sein möglicher Einfluss sorgfältig untersucht werden muss, bevor die Chemie als vollständig verstanden betrachtet werden darf. Außerdem muss in künftigen Studien aufgeklärt werden, welche möglichen Effekte LiCl und andere Salze in anderen Bereichen der Lösungskemie auf den Verlauf von Reaktionen haben. Die molekulare Salzchemie wird in den kommenden Jahren sicher ein heißes Thema werden.

Eingegangen am 23. März 2011,
veränderte Fassung am 15. Mai 2011
Online veröffentlicht am 22. Juni 2011

- [1] Ausgewählte Arbeiten über Salzeffekte: a) D. Seebach, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1685–1715; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1624–1654; b) B. Tchoubar, A. Loupy, *Salt Effects in Organic and Organometallic Chemistry*, VCH, New York, **1992**, S. 1–322; c) P. Caubère, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2317–2334.
- [2] Ausgewählte Arbeiten: a) A. Krasovskiy, V. Malakhov, A. Gavryushin, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6186; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6040; b) H. Ren, G. Dunet, P. Mayer, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5376; c) G. T. Achonduh, N. Hadei, C. Valente, S. Avola, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4109; d) H. Ochiai, M. Jang, K. Hirano, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2681; e) M.

- Hatano, O. Ito, S. Suzuki, K. Ishihara, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2674; f) M. Hatano, O. Ito, S. Suzuki, K. Ishihara, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5008.
- [3] L. Gupta, A. C. Hoepker, K. J. Singh, D. B. Collum, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2231.
- [4] Y. Ma, A. C. Hoepker, L. Gupta, M. F. Faggin, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15610.
- [5] A. C. Hoepker, L. Gupta, Y. Ma, M. F. Faggin, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7135.
- [6] B. Lecache, H. Oulyadi, P. Lameiras, A. Harrison-Marchland, H. Gérard, J. Maddaluno, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5976.
- [7] a) A. Krasovskiy, V. Krasovskaya, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3024; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2958; b) G. C. Clososki, C. J. Rohrbogner, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7825; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7681; c) S. H. Wunderlich, C. J. Rohrbogner, A. Unsinn, P. Knochel, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 339.
- [8] S. H. Wunderlich, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7829; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7685.
- [9] Z. Dong, G. C. Clososki, S. H. Wunderlich, A. Unsinn, J. Li, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 457.
- [10] a) P. García-Álvarez, D. V. Graham, E. Hevia, A. R. Kennedy, J. Klett, R. E. Mulvey, C. T. O'Hara, S. Weatherstone, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8199; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8079; b) D. R. Armstrong, P. García-Álvarez, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, J. A. Parkinson, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3253; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3185.
- [11] L. Salvi, J. G. Kim, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12483.
- [12] L. Jin, C. Liu, J. Liu, F. Hu, Y. Lan, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, T. B. Marder, A. Lei, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16656.
- [13] E. Hevia, J. Z. Chua, P. García-Álvarez, A. R. Kennedy, M. D. McCall, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 5294.