



Synthese von funktionalisierten Grignardverbindungen durch Halogen-Metall-Austausch

Jens Mittel

- Dr. A. Krasovskiyy und Prof. Dr. P. Knochel
Angew. Chemie 2004, 116, 3396-3399
- P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann,
F.F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis
und V. A. Vu
Angew. Chemie 2003, 115, 4438-4456

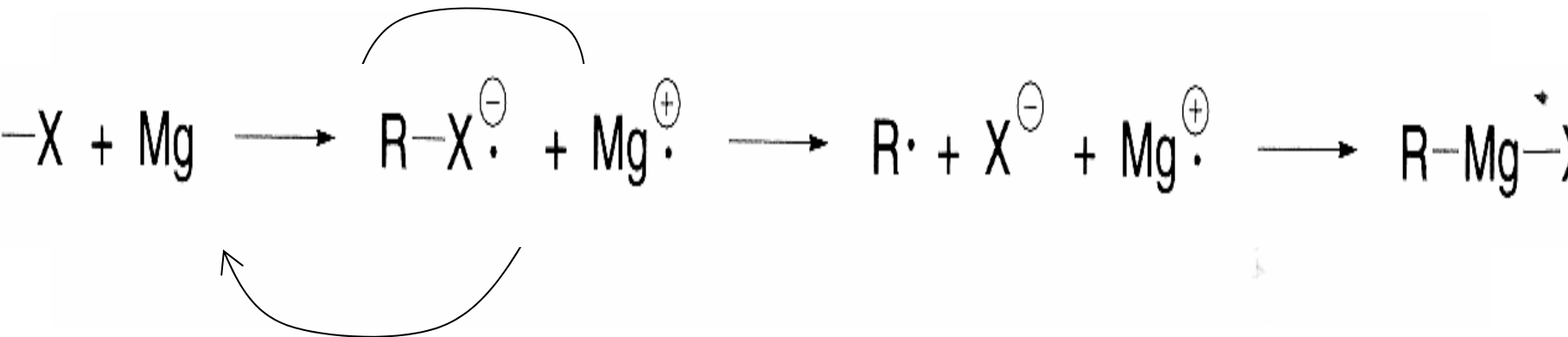
Victor Grignard



- 1871-1935 (Frankreich)
- Darstellung magnesium-organischer Verbindungen
→ Doktorarbeit 1901
- Nobelpreis für Chemie 1912
„Für das von ihm aufgefundene sog. Grignard'sche Reagenz, das in den letzten Jahren in hohem Grad den Fortschritt der organischen Chemie gefördert hat“

Herstellung

I. klassische Synthese

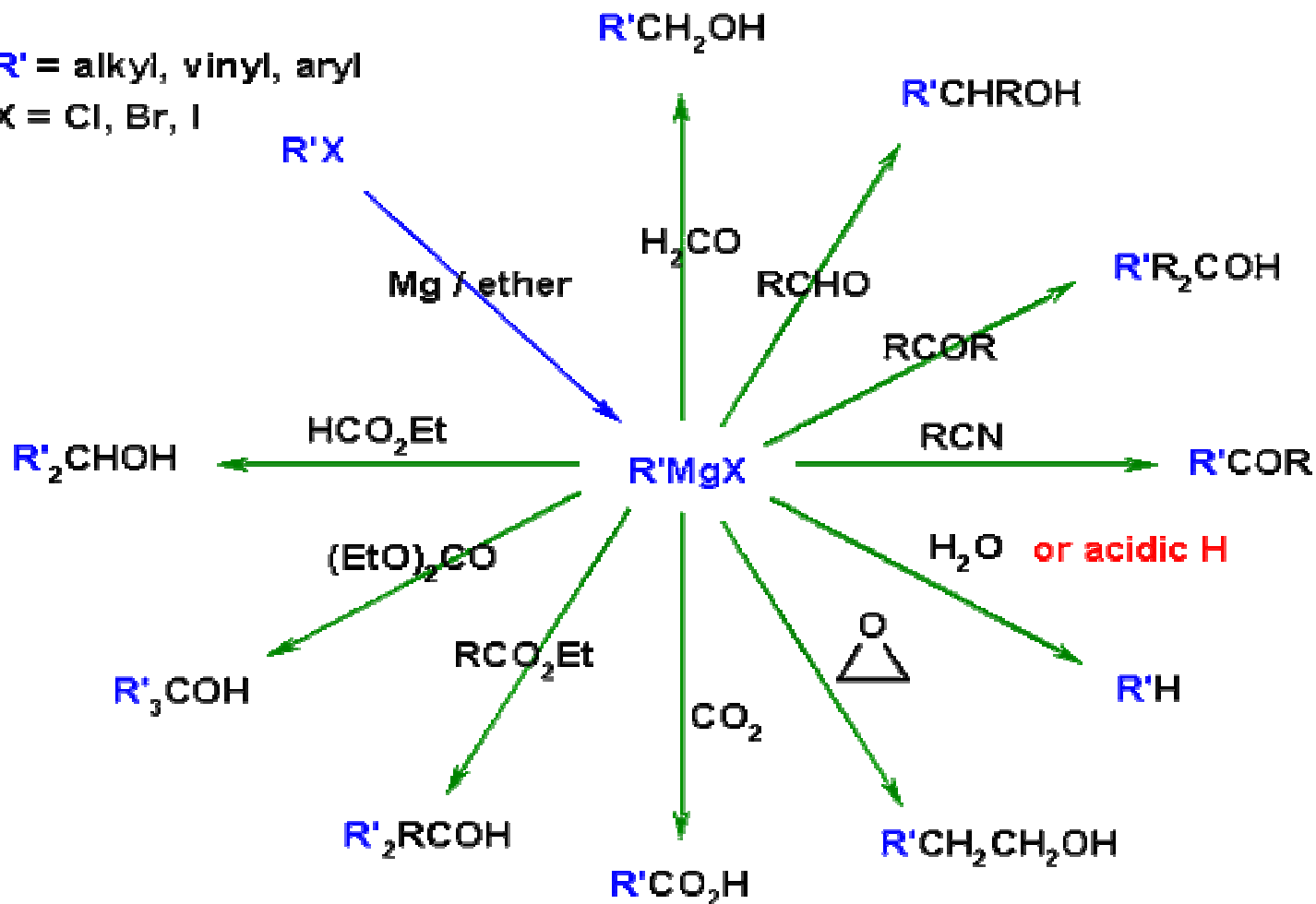


- Umsetzung von Alkyl- oder Arylhalogeniden mit metallischem Magnesium
 - klassische Grignard-Synthese
- Umkehr der Bindungspolarität
 - Grignard-Verbindungen sind nucleophile Reagenzien, die v.a. an Carbonylverbindungen nucleophil angreift

Umsetzungen

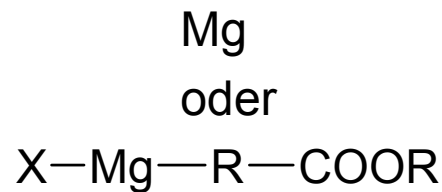
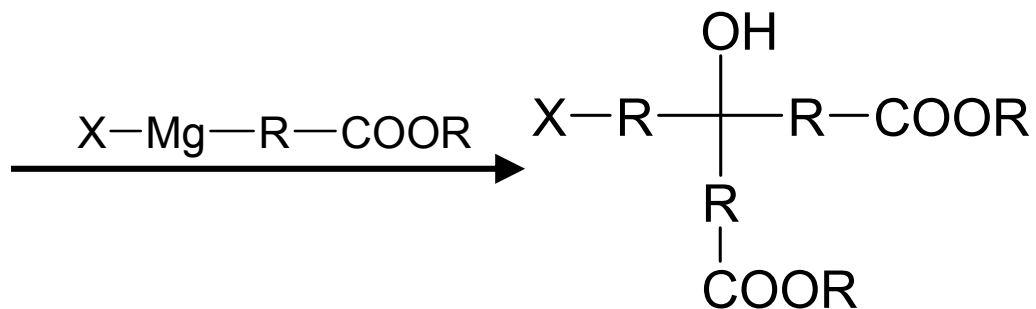
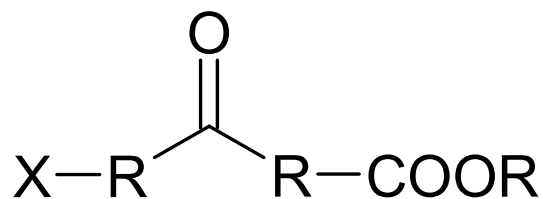
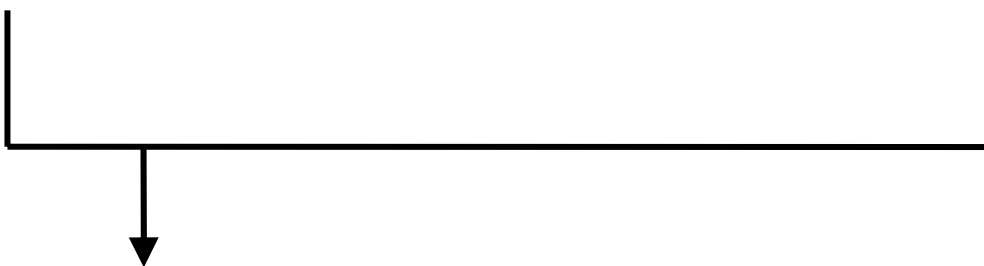
R' = alkyl, vinyl, aryl

X = Cl, Br, I

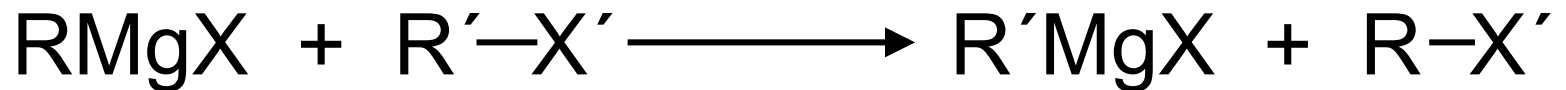


Problem bei klassischer Synthese

- Bei elektrophilen funktionellen Gruppen
Reaktion zwischen Edukt und Produkt
→ Produktgemisch
- z.B. Carbonsäureester



II. Synthese durch Halogen-Metall- Austausch



X: Cl, Br, I

- X':
- Cl: keine Reaktion
 - Br: langsame Reaktion
 - I: schnelle Reaktion

Grund: Polarisierbarkeit der R'X'-
Bindung

→ steigt mit Größe des
Halogenatoms

Probleme beim Brom-Magnesium-Austausch

- Austausch benötigt recht hohe Reaktionstemperaturen
 - Reaktion problematisch bei vielen funktionellen Gruppen
- Langsamer Austausch, v.a. bei elektronenreichen aromatischen Bromiden, in Konkurrenz zur HBr-Eliminierung
 - niedrige Ausbeuten und lange Reaktionszeiten

Problembehandlung

Dr. A. Krasovskiy, Prof. Dr. P. Knochel
Ludwig-Maximilians-Universität München

- Motivation:

zuvor untersuchter katalytisch ablaufender I/Zn-
Austausch durch Zugabe von
Lithiumacetylacetonat

→ Untersuchung der Wirkung von Salz-
Additiven auf die Geschwindigkeit des
Br/Mg-Austausch

Umsetzung von 4-Bromanisol mit $i\text{PrMgCl}$

- Elektronenreich
- Wenig reaktiv

Table 1: Effekt der Zugabe von Lithium-Salzen auf die Bildung von 4-Methoxyphenylmagnesiumchlorid bei 25 °C nach 68 h Reaktionszeit (1 M Lösung in THF).

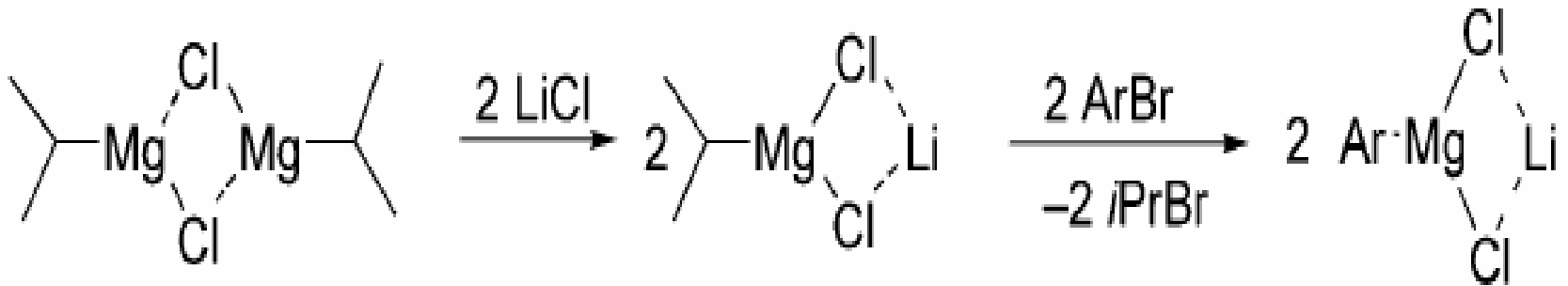
Nr.	Additiv	Äquiv.	Ausb. [%] ^[a]
1	–	–	18
2	LiBF_4	1.0	5
3	LiBr	1.0	40
4	LiI	1.0	38
5	LiClO_4	1.0	38
6	LiCl	1.0	70
7	LiCl	0.25	22
8	LiCl	0.5	43
9	LiCl	1.5	73
10	LiCl	2.0	74
11	LiCl	1.0	84 ^[b]

[a] Die Ausbeute wurde durch GC-Analyse bestimmt; Genauigkeit $\pm 2\%$.

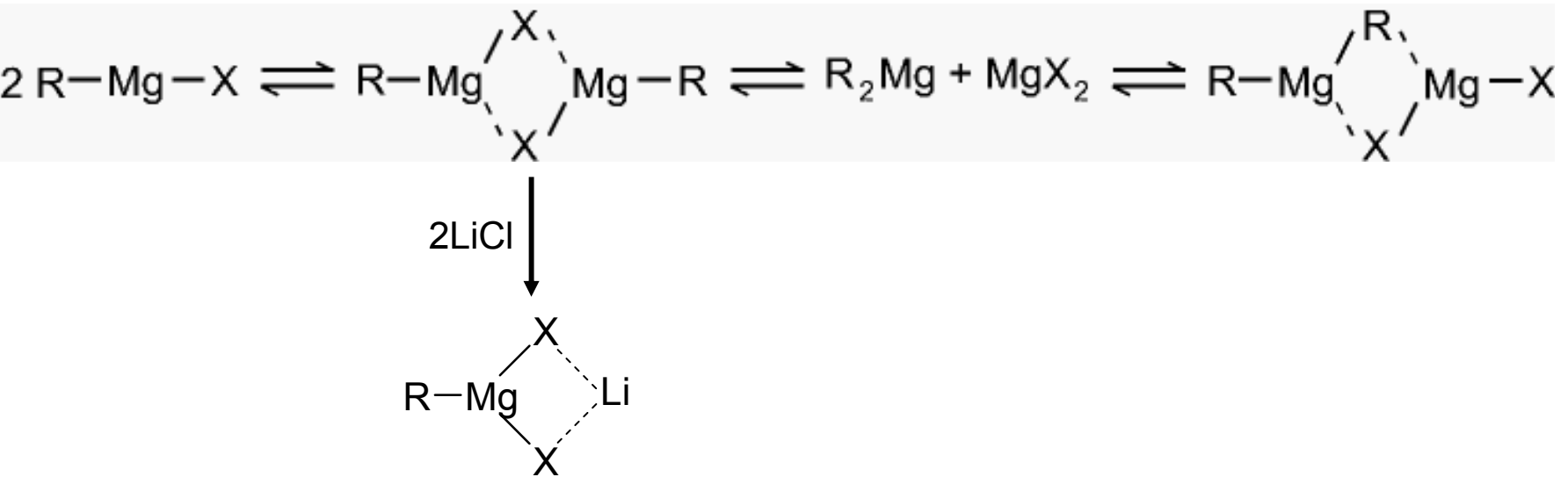
[b] Die Konzentration von $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ betrug 2.22 M.

Erklärung

- LiCl bricht polymere Aggregate von $i\text{PrMgCl}$ auf
- Der Magnesiat-Charakter des Li-Komplexes ($i\text{PrMgCl}_2^- \text{Li}^+$) wahrscheinlich für verstärkte Reaktivität verantwortlich



- Schlenk-Gleichgewicht wird verschoben



Zusammenfassung

- hohe synthetische Anwendbarkeit
- Reaktionen in günstigen Temperaturbereichen
- übertragbar auf industriellen Maßstab

Anwendungen

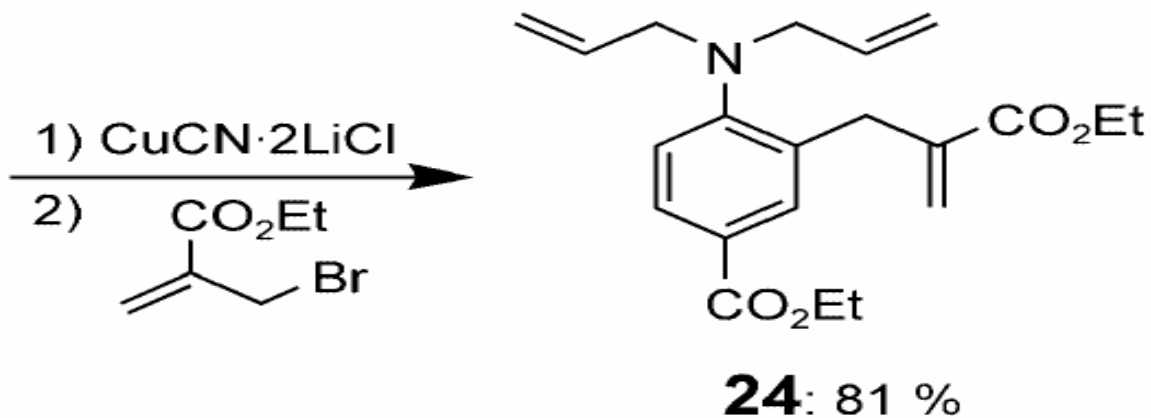
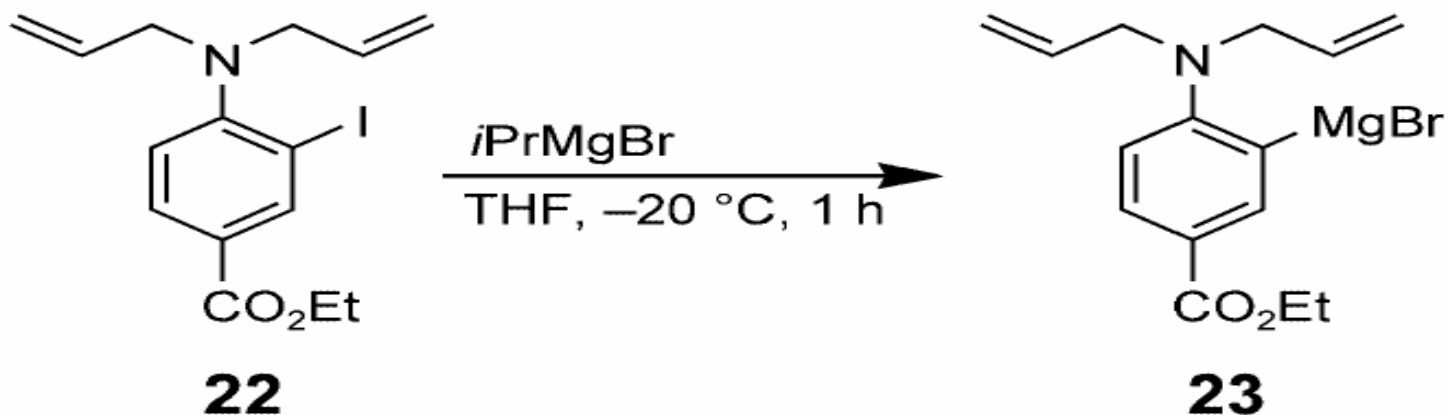
Transmetallierung



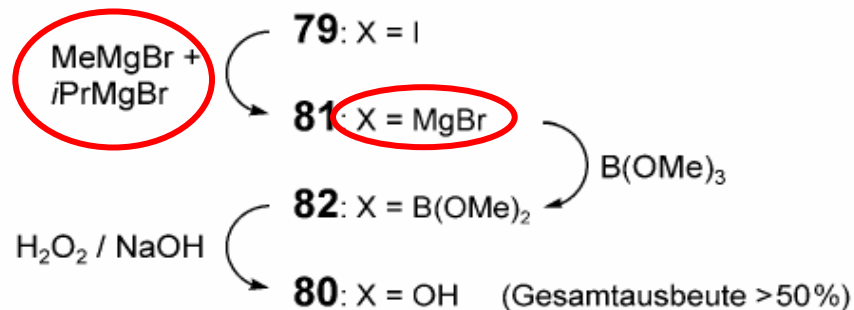
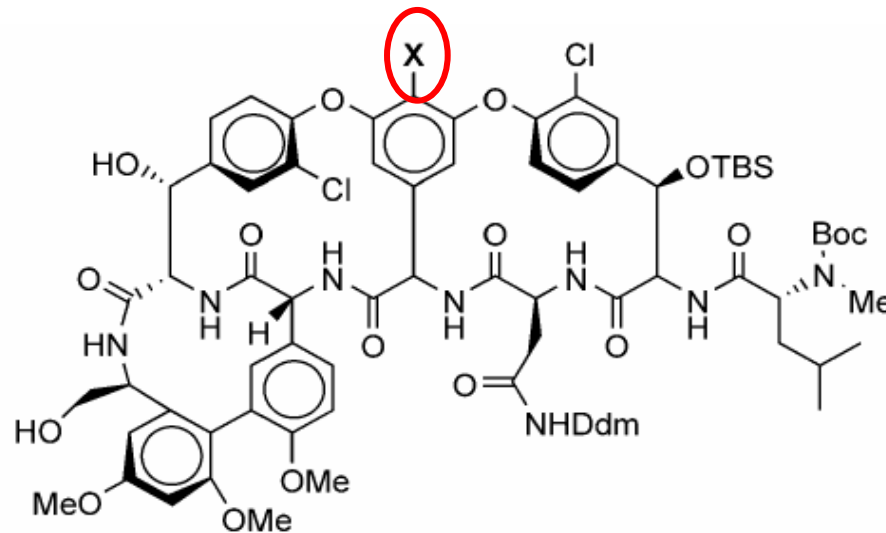
→ Synthese anderer metallorganischer Verbindungen

I. Funktionalisierte Arylmagnesiumverbindungen

■ Transmetallierung



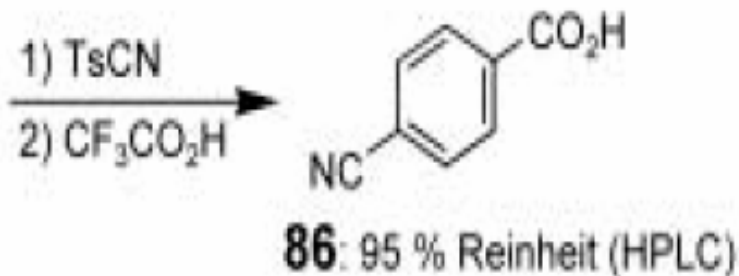
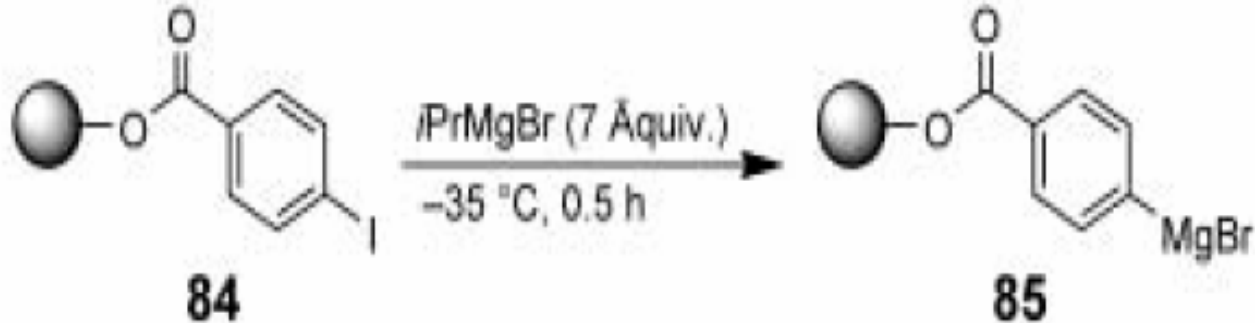
■ Antibiotikum Vancomycin (Nicolaou et al.)



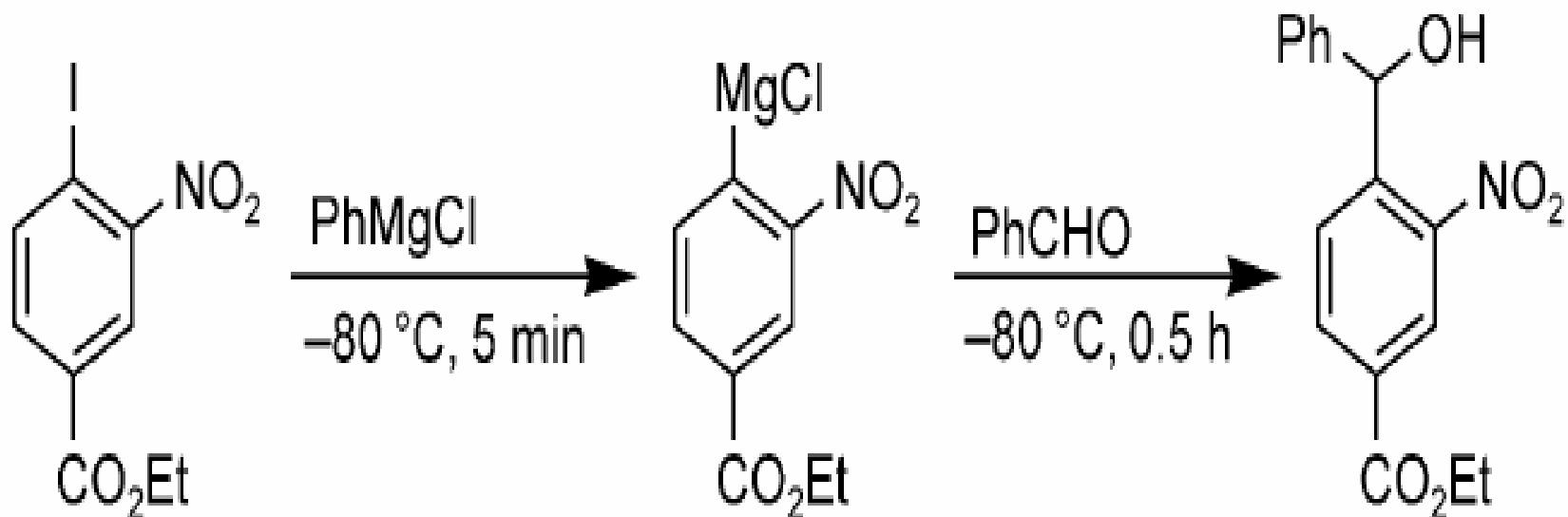
Schema 15. Eine funktionalisierte Arylmagnesiumspezies in der Synthese von Vancomycin. Ddm = 4,4'-Dimethoxydiphenylmethyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Polyfunktionalisierte Organomagnesiumverbindungen durch Festphasen-Synthese

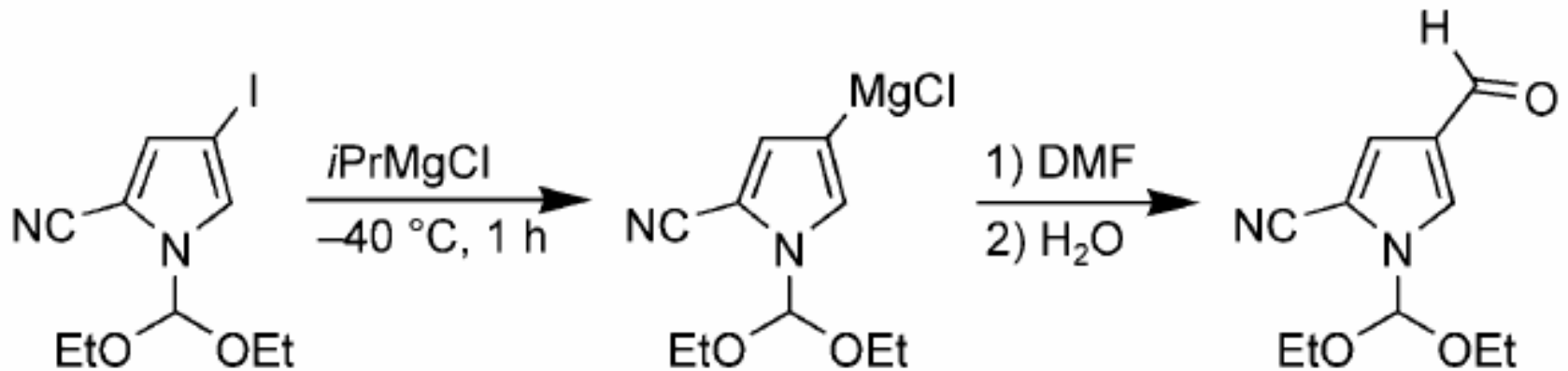
4-Cyanbenzoesäure an Wang-Harz



II. Reaktionen mit Nitroarenen

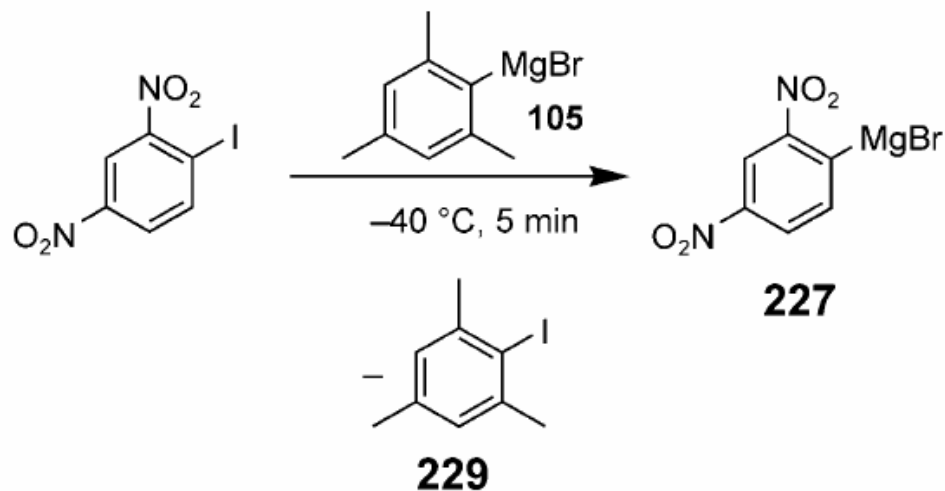


III. Funktionalisierte Heteroarylmagnesiumreagenzien

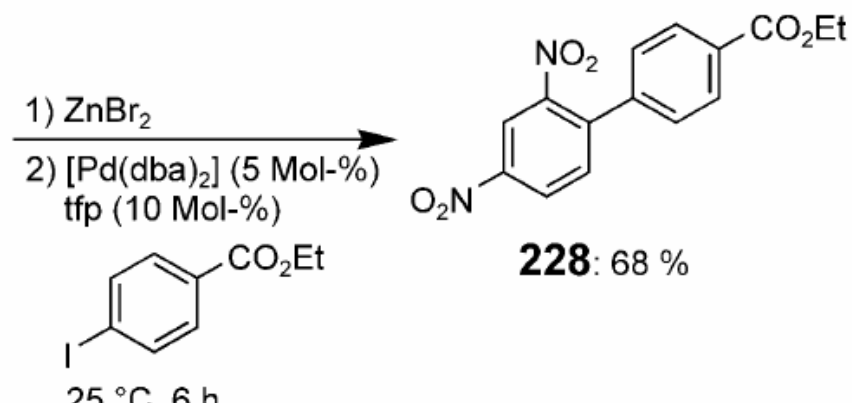


IV. Funktionalisierte Magnesiumreagenzien in Kreuzkupplungen

■ Negishi-Kupplung

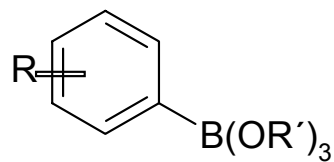


[Pd(dba)₂]:
Bis(dibenzylidenaceton)-
palladium(0)



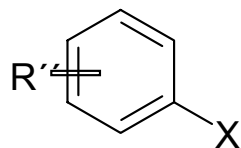
tfp: Tri(ortho-furyl)phosphan

■ Suzuki-Kupplung

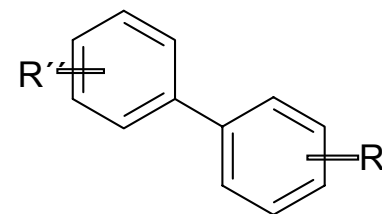
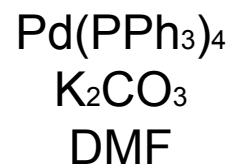
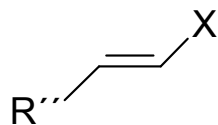
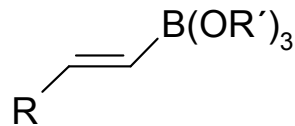


oder

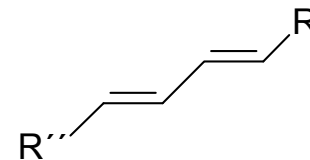
+



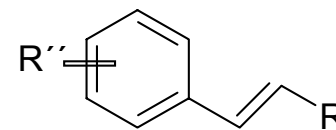
oder



oder



oder



Zusammenfassung

- mehr funktionelle Gruppen als Substituenten tolerierbar
Grund: milde Reaktionsbedingungen des Halogen-Magnesium-Austauschs
- Salz-Additive ermöglichen mildere Bedingungen, kürzere Reaktionszeiten und höhere Ausbeuten
- zentrale Rolle in der organischen Chemie ein

Ausblick

- Potential metallorganischer Reagenzien für die Synthese komplexer organischer Moleküle bei weitem nicht ausgeschöpft
- katalytische Wirkungen auf Metall-Halogen-Austausch nicht vollständig geklärt
- ökonomisch und ökologisch effizientere Synthesen sind noch zu entwickeln