

Von Carbanionen zu metallorganischen Verbindungen: Quantifizierung des Metallionen-Effekts auf die nucleophile Reaktivität**

Francisco Corral-Bautista, Lydia Klier, Paul Knochel und Herbert Mayr*

Abstract: Der Einfluss des Metalls auf die nucleophile Reaktivität von Indenylmetall-Verbindungen wurde durch kinetische Untersuchungen ihrer Reaktionen mit Benzhydrylium-Ionen (Ar_2CH^+) und strukturell verwandten Chinonmethiden quantifiziert. Aus der Korrelationsgleichung $\lg k_2 = s_N(N + E)$ wurde ermittelt, dass die ionischen Indenylalkalimetall-Verbindungen 10^{18} – 10^{24} -mal reaktiver sind (abhängig vom Referenzelektrophil) als das entsprechende Indenyltrimethylsilan.

Metallorganische Verbindungen sind Standardreagentien in der organischen Synthese, die chemo- und stereoselektive Umwandlungen ermöglichen.^[1] Abhängig von der Natur des Metalls hat die Kohlenstoff-Metall-Bindung einen mehr oder weniger kovalenten Charakter, wovon verschiedene Eigenschaften wie Reaktivität, Selektivität und die Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen abhängen. Organolithium-Verbindungen sind beispielsweise hoch reaktiv und wenig selektiv,^[1] während Organozink-^[2] und Organozinn-Verbindungen^[3] geringere Reaktivität und eine höhere Selektivität aufweisen.^[4] Zwar ist dieser Trend wohlbekannt, doch wurde nach unserer Kenntnis bisher kein quantitativer Vergleich der Reaktivität von freien Carbanionen und verschiedenen metallorganischen Verbindungen durchgeführt.

In der linearen Freie-Enthalpie-Beziehung (1)^[5] sind E ein Elektrophil-spezifischer sowie N und s_N Nucleophil-spezifische Parameter, die aus den Geschwindigkeiten der Reaktionen von π -, n - und σ -Nucleophilen mit Benzhydrylium-Ionen **1** und Chinonmethiden **2** (Referenzelektrophile; Tabelle 1)^[6] abgeleitet wurden. Gleichung (1) diente bereits zur Charakterisierung der nucleophilen Reaktivität zahlreicher Organosilicium-^[6a,c,7] und Organozinn-Verbindungen^[6a,c] sowie von Carbanionen.^[6b,8]

$$\lg k_2(20^\circ\text{C}) = s_N(N + E) \quad (1)$$

Hier berichten wir über die Kinetik der Reaktionen verschiedener metallorganischer Derivate des Indens (**3-Met**; Schema 1) mit Referenzelektrophilen stark unterschiedlicher Reaktivität (Tabelle 1). Auf diese Weise werden wir den

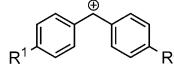
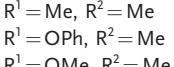
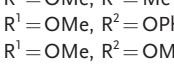
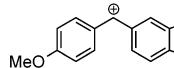
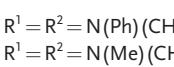
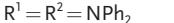
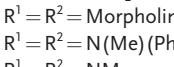
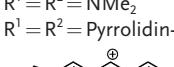
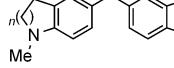
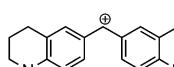
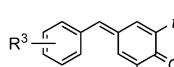
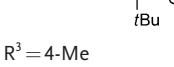
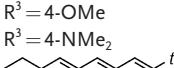
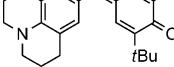
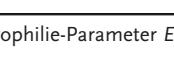
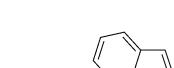
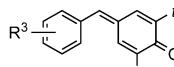
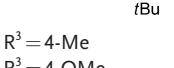
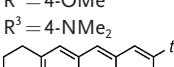
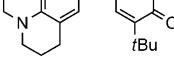
[*] Dr. F. Corral-Bautista, Dr. L. Klier, Prof. Dr. P. Knochel, Prof. Dr. H. Mayr

Department Chemie, Ludwig-Maximilians-Universität München
Butenandtstraße 5–13 (Haus F), 81377 München (Deutschland)
E-Mail: Herbert.Mayr@cup.uni-muenchen.de

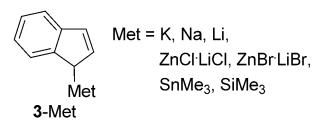
[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 749, Projekt B1) für die Unterstützung dieser Arbeit, Nathalie Hampel für die Bereitstellung der Referenzelektrophile und Dr. A. R. Ofial für die Hilfe während der Vorbereitungen des Manuskripts.

ⓘ Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201501385> zu finden.

Tabelle 1: Verwendete Referenzelektrophile.

	Referenzelektrophil	$E^{[a]}$	λ_{\max} [nm]
1a		3.63	
1b		2.16	475
1c		1.48	488
1d		0.61	517
1e		0.00	513
1f		-0.81	520
1g		-3.14	601
1h		-3.85	593
1i		-4.72	672
1j		-5.53	620
1k		-5.89	622
1l		-7.02	613
1m		-7.69	620
1n		$n=2$ -8.22	618
1o		$n=1$ -8.76	627
1p		$n=2$ -9.45	635
1q		$n=1$ -10.04	630
2a		-15.83	371
2b		-16.11	393
2c		-17.29	486
2d		-17.90	521

[a] Elektrophilie-Parameter E aus Lit. [6a–c,e].



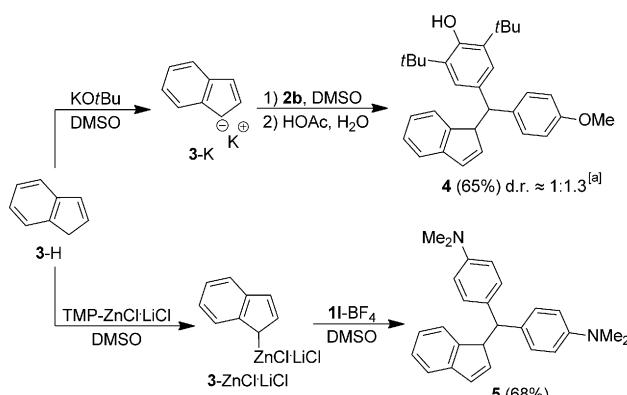
Schema 1. Metallorganische Derivate des Indens.

Einfluss des unterschiedlichen kovalenten Charakters der Kohlenstoff-Metall-Bindung auf deren Nucleophilie quantifizieren.

Da die Alkalimetall- und Zink-Derivate des Indens sehr reaktiv und wenig stabil sind, wurden sie nicht in Substanz

isoliert, sondern in DMSO-Lösung generiert, indem Inden (**3-H**) mit ca. 1.05 Äquiv. Alkali-*tert*-butoxid ($KOtBu$, $NaOtBu$, $LiOtBu$) oder TMP-ZnX-LiX ($X = Cl$, Br ; TMP = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidyl) deprotoniert wurde.^[9]

Das Kaliumsalz **3-K** wurde mit dem Chinonmethid **2b** in DMSO umgesetzt. Nach saurer wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung erhielten wir **4** als Gemisch zweier Diastereoisomere in 65% Ausbeute (Schema 2). Umsetzung einer DMSO-Lösung von **3-H** mit

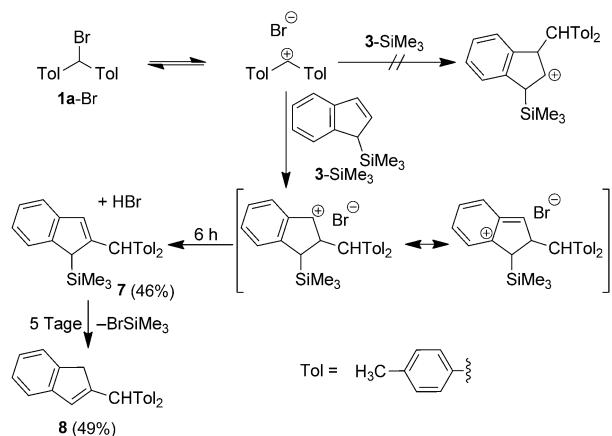


Schema 2. Repräsentative Reaktionen von Indenylalkalimetall- und Indenylzink-Derivaten **3-Met** mit Chinonmethiden und Benzhydrylium-Salzen. [a] Durch 1H -NMR-Spektroskopie nach chromatographischer Reinigung bestimmt.

einer Lösung von TMP-ZnCl-LiCl (ca. 1.1 Äquiv.) und nachfolgende Zugabe des Benzhydryliumtetrafluoroborats **11-BF₄** ergaben nach wässriger Aufarbeitung **5**, das aus Dichlormethan/Ethanol umkristallisiert wurde (Schema 2).

(*1H*-Inden-1-yl)trimethylstannan (**3-SnMe₃**) wurde analog der publizierten Synthesevorschrift für das entsprechende Tributylstannan^[10] durch Deprotonierung von Inden mit *n*-Butyllithium und anschließende Umsetzung mit Trimethylzinnchlorid in 52% Ausbeute hergestellt. (*1H*-Inden-1-yl)trimethylsilan (**3-SiMe₃**) wurde analog durch Umsetzung von Trimethylsilylchlorid mit Lithiumindenid (**3-Li**) synthetisiert.^[11]

Die Reaktion von **3-SnMe₃** mit **1e-BF₄** in Dichlormethan bei Raumtemperatur ergab nach Filtration über Al_2O_3 und chromatographischer Reinigung 97% **6** (Schema 3). Da die Reaktionen von **3-SiMe₃** mit den Benzhydryliumtetrafluoroboraten, die bei den kinetischen Untersuchungen verwendet wurden (siehe unten), zu komplexen Produktgemischen führten, wurde **3-SiMe₃** in Acetonitril mit dem Benzhydryli-



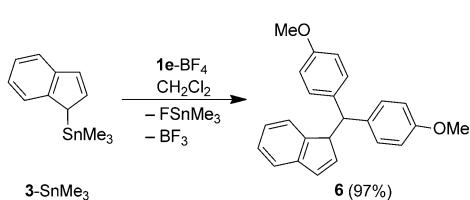
Schema 4. Reaktion von **3-SiMe₃** mit **1a-Br** in Acetonitril bei Raumtemperatur.

umbromid **1a-Br** umgesetzt (Schema 4). Die Verfolgung des Reaktionsverlaufs mittels GC/MS zeigte innerhalb von 4 bis 6 h die Bildung des silylierten Produkts **7**, das in 46% Ausbeute isoliert wurde. Die anschließende Protodesilylierung ist deutlich langsamer, und es wurden 49% des 2-substituierten Indens **8** isoliert, wenn das Reaktionsgemisch nach 5 Tagen aufgearbeitet wurde. Für einen elektrophilen Angriff an den Positionen 1 oder 3 des Indens in **3-SiMe₃** gab es keinen Hinweis. Offensichtlich ist die Bildung eines durch eine entfernte Silyl-Gruppe stabilisierten Benzyl-Kations gegenüber derjenigen eines β -Silyl-stabilisierten Alkyl-Kations bevorzugt.

Die kinetischen Untersuchungen der Reaktionen der Metall-Derivate des Indens mit Benzhydrylium-Ionen **1** und Chinonmethiden **2** wurden in Dichlormethan- oder DMSO-Lösung bei 20°C durchgeführt, wobei der Reaktionsverlauf durch UV/Vis-Spektroskopie am oder nahe dem Absorptionsmaximum der Elektrophile verfolgt wurde. Durch Verwendung eines großen Überschusses der Nucleophile **3-Met** (>10 Äquiv.) wurden Geschwindigkeitsgesetze pseudo-erster Ordnung erhalten. Die Geschwindigkeitskonstanten pseudo-erster Ordnung, k_{obs} , wurden durch Anpassung der monoexponentiellen Funktion $A_t = A_0 \exp(-k_{obs} t) + C$ an die zeitabhängige Absorption der Elektrophile nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate erhalten (Abbildung 1). Die Geschwindigkeitskonstanten 2. Ordnung (k_2 ; Tabelle 2) wurden aus den linearen Korrelationen von k_{obs} mit den Konzentrationen der metallorganischen Verbindungen ermittelt, wie für die Reaktion von **3-K** und **2c** in Abbildung 1 und für alle weiteren Reaktionen in den Hintergrundinformationen gezeigt wird.

Da die Geschwindigkeitskonstanten 1. Ordnung, die in Gegenwart oder in Abwesenheit von 18-Krone-6 bestimmt wurden, bei der Auftragung von k_{obs} gegen die Konzentrationen von **3-K** auf derselben Korrelationsgerade liegen (Abbildung 1 und Hintergrundinformationen), lässt sich folgern, dass die für das Kaliumsalz **3-K** in DMSO ermittelten Reaktivitäten denen des freien Indenyl-Anions entsprechen.

Um auszuschließen, dass Reaktionen der Chlorid-Ionen mit den Benzhydrylium-Ionen die kinetischen Messungen



Schema 3. Reaktion von **3-SnMe₃** mit dem Benzhydryliumtetrafluoroborat **1e-BF₄** in Dichlormethan bei Raumtemperatur.

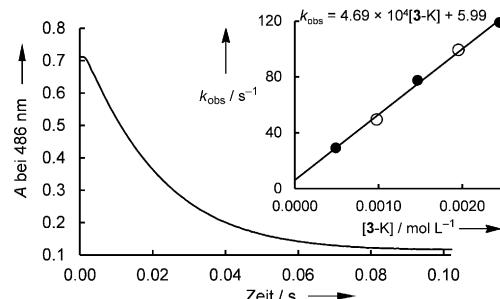


Abbildung 1. Auftragung der Absorption A (bei $\lambda = 486 \text{ nm}$) gegen die Zeit bei der Reaktion von **3-K** ($9.78 \times 10^{-4} \text{ M}$) mit **2c** ($2.03 \times 10^{-5} \text{ M}$) in DMSO bei 20°C . Einschub: Auftragung der Geschwindigkeitskonstanten pseudo-erster Ordnung k_{obs} gegen die Nucleophilikonzentration. ●: in Abwesenheit von 18-Krone-6; ○: in Gegenwart von 1.2 Äquiv. 18-Krone-6 bezüglich **3-K**.

beeinflussen, wurde das Benzhydrylium-Salz **1m**- BF_4^- (ca. $1.4 \times 10^{-5} \text{ M}$) in DMSO mit einem Überschuss an LiCl ($3.8 \times 10^{-3} \text{ M}$) oder Bu_4NCl ($2.1 \times 10^{-3} \text{ M}$) versetzt. Dabei fiel die Absorption des Benzhydrylium-Ions innerhalb von 30 min auf 40–50 % ab, vermutlich wegen der langsamen Reaktion von **1m**- BF_4^- mit DMSO. Da **1m**- BF_4^- mit der Zinkverbindung **3-ZnCl-LiCl** unter den Bedingungen der kinetischen Experimente in weniger als 1–5 s reagiert, kann ausgeschlossen werden, dass die Geschwindigkeitskonstanten in Tabelle 2 von Parallelreaktionen von **1m** mit DMSO oder Cl^- beeinflusst sind. Analoge Experimente zeigten, dass Tetramethylpiperidin (TMPH), das bei der Umsetzung von Inden mit TMP-ZnX-LiX entsteht, die kinetischen Experimente ebenfalls nicht beeinflusst.

Auftragungen von $\lg k_2$ für die Reaktionen von **3-Met** mit Referenzelektrophilen gegen deren Elektrophilie-Parameter E sind linear, wie in Abbildung 2 gezeigt wird (die Korrelation für das Natriumsalz **3-Na** ist in den Hintergrundinformationen abgebildet). Die Nucleophil-spezifischen Parameter s_N wurden aus der Steigung dieser Korrelationen abgeleitet, und die negativen x-Achsenabschnitte ($\lg k_2 = 0$) entsprechen den Nucleophilie-Parametern N (Tabelle 2).

Die gemeinsame Korrelationslinie für die Reaktionen von **3-K** in An- oder Abwesenheit von 18-Krone-6 impliziert, wie oben diskutiert, dass die bestimmten Geschwindigkeitskonstanten den Reaktivitäten des freien Indenyl-Anions in DMSO entsprechen. Tabelle 2 (und für **3-Li** auch Abbildung 2a) zeigt, dass das Natrium- und das Lithiumindenid ungefähr 1.2–1.4- (Na) bzw. 1.6-mal (Li) weniger reaktiv sind als das freie Indenyl-Anion. Es ist zu erwarten, dass diese kleinen Reaktivitätsunterschiede bei der Verwendung von Elektrophilen mit $E > -10$ völlig verschwinden (Diffusionskontrolle).

Abbildung 2b zeigt, dass die relativen Reaktivitäten der Indenylzinkhalogenide **3-ZnX-LiX** fast unabhängig von der Elektrophilie ihrer Reaktionspartner sind. Das Indenylzinkchlorid ist 6–7-mal reaktiver als Indenylzinkbromid. Die kinetischen Messungen der Reaktionen von **3-ZnI-LiI** mit **1l–o** konnten nicht eindeutig ausgewertet werden und sind deshalb hier nicht wiedergegeben. Es zeigte sich jedoch, dass **3-ZnI-LiI** ungefähr 5-mal weniger nucleophil ist als **3-ZnBr-LiBr**. Da die Reaktionen von Indenylzinkhalogeniden

Tabelle 2: Geschwindigkeitskonstanten 2. Ordnung für die Reaktionen der metallierten Indene **3-Met** mit Referenzelektrophilen bei 20°C in DMSO oder Dichlormethan.^[a]

Nucleophil	N (s_N)	Elektrophil	k_2 [$\text{L mol}^{-1} \text{s}^{-1}$]
	24.16 (0.68) (DMSO)	2a 2b 2c 2d	5.70×10^5 2.82×10^5 4.69×10^4 2.04×10^4
	23.74 (0.71) (DMSO)	2a 2b 2c 2d	4.19×10^5 2.37×10^5 3.35×10^4 1.44×10^4
	23.66 (0.70) (DMSO)	2a 2b 2c 2d	3.47×10^5 1.77×10^5 2.85×10^4 1.14×10^4
	18.1 (0.46) (DMSO)	1l - BF_4^- 1m - BF_4^- 1o - BF_4^- 1p - BF_4^- 1q - BF_4^-	1.4×10^5 6.9×10^4 1.9×10^4 1.1×10^4 5.5×10^3
	15.6 (0.51) (DMSO)	1l - BF_4^- 1m - BF_4^- 1n - BF_4^- 1o - BF_4^-	2.0×10^4 1.2×10^4 5.2×10^3 2.8×10^3
	6.68 (0.81) (CH_2Cl_2)	1g - BF_4^- 1h - BF_4^- 1i - BF_4^- 1j - BF_4^- 1k - BF_4^-	7.36×10^2 1.92×10^2 3.74×10^1 7.70 4.79
	-0.10 (1.05) (CH_2Cl_2)	1b - BCl_4^- 1c - BCl_4^- 1d - BCl_4^- 1e - GaCl_4^- 1f - GaCl_4^-	1.15×10^2 3.77×10^1 3.40 7.69×10^{-1} 1.04×10^{-1}

[a] Die Geschwindigkeitskonstanten für die Reaktionen von **3-ZnX-LiX** sind mit geringerer Genauigkeit angegeben, da für die Bestimmung von k_{obs} nur eine bis zwei Halbwertszeiten ausgewertet wurden.

mit **1m–q** in Abwesenheit von Li-Salzen komplexen Geschwindigkeitsgesetzen folgen, kann der Einfluss von LiX auf die nucleophile Reaktivität der Indenylzinkhalogenide nicht quantitativ erfasst werden.

Die Reaktionen der Indenylmagnesiumhalogenide mit Chinonmethiden **2** in DMSO oder THF folgten auch bei Zusatz von Li-Salzen nicht Geschwindigkeitsgesetzen zweiter Ordnung. Daher war es uns nicht möglich, Indenyl-Grignard-Verbindungen in analoger Weise zu charakterisieren.

Abbildung 3 zeigt, dass die Nucleophilie-Parameter der metallierten Indene einen Reaktivitätsbereich von 24 N-Einheiten abdecken. Wegen der unterschiedlichen Steigungen s_N hängen die relativen Reaktivitäten dieser Verbindungen von der Natur des Elektrophils ab. Für Reaktionen mit einem „One-Bond-Elektrophil“ von $E = -20$ ergeben sich

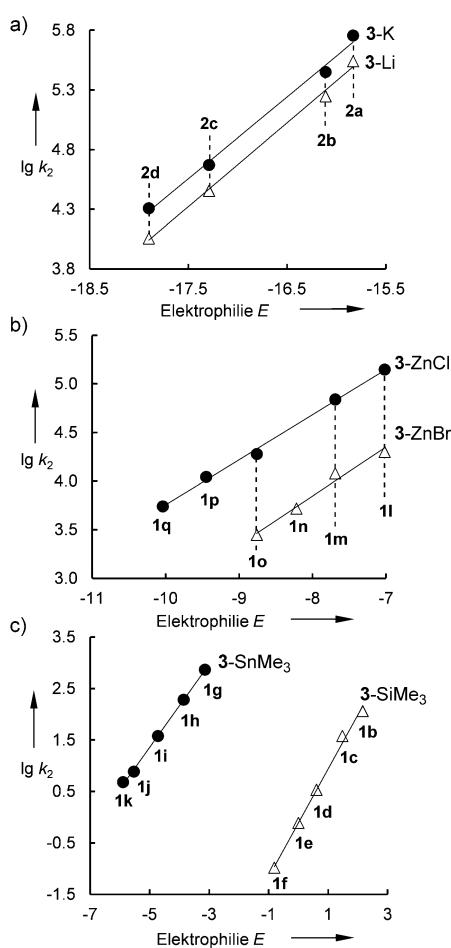


Abbildung 2. Auftragung von $\lg k_2$ für die Reaktionen der metallierten Indene mit Referenzelektrophilen gegen deren Elektrophilie-Parameter E : a) Alkalimetalle: 3-K und 3-Li, b) Zink: 3-ZnCl-LiCl und 3-ZnBr-LiBr, c) Zinn und Silicium: 3-SnMe₃ und 3-SiMe₃.

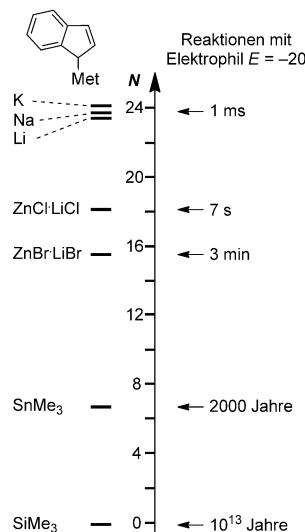


Abbildung 3. Nucleophilie-Parameter der Indenylmetall-Verbindungen 3-Met und berechnete Halbwertszeiten (1 m Lösungen, $1/k_2$) für ihre Reaktionen mit einem One-Bond-Elektrophil (mit $E = -20$) bei 20°C.

daraus Reaktionszeiten von 1 ms bis zu 10^{13} Jahren. Der in Abbildung 3 dargestellte Einfluss der Metallkoordination auf die Reaktivität der Indenyl-Verbindung kann als typisch für Carbanionen ähnlicher Struktur angesehen werden. Hingegen kann erwartet werden, dass dieser Effekt für weniger stabilisierte Carbanionen größer und für stärker stabilisierte Carbanionen kleiner ist.

Die nucleophilen Reaktivitäten metallorganischer Verbindungen der Hauptgruppenelemente werden oft mit den Elektronegativitätsunterschieden zwischen Kohlenstoff und dem entsprechenden Metall assoziiert. Wie in den Abbildungen S1–S5 in den Hintergrundinformationen dargestellt, korrelieren die nucleophilen Reaktivitäten der Indenyl-Derivate 3-Met weder mit Allred-Rochows noch mit Mullikens, Paulings oder Sandersons Elektronegativitäten.^[12a–d] Zwar geben Allens Elektronegativitäten^[12e] den Trend der hier beobachteten nucleophilen Reaktivitäten von 3-Met richtig wieder, wenn man berücksichtigt, dass alle Alkalimetallindenide fast ionisch sind, jedoch bietet Abbildung 3 nach unserer Kenntnis den ersten quantitativen Vergleich nucleophiler Reaktivität metallorganischer Reagenzien, die sich deutlich in ihrer Elektronegativität unterscheiden.

Stichwörter: Lineare Freie-Enthalpie-Beziehungen · Nucleophilie · Organozink · Organozinn · Reaktionskinetik

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12497–12500
Angew. Chem. **2015**, *127*, 12676–12680

- [1] a) *Organometallics in Synthesis Third Manual* (Hrsg.: M. Schlosser), Wiley, Hoboken, **2013**; b) *Organometallics in Synthesis Fourth Manual* (Hrsg.: B. Lipshutz), Wiley, Hoboken, **2014**.
- [2] P. Knochel, N. Millot, A. L. Rodriguez, C. E. Tucker, *Org. React.* **2001**, *58*, 417–731.
- [3] T. Hiyama in *Organometallics in Organic Synthesis* (Hrsg.: N. Negishi), VCH, Weinheim, **1996**, S. 373–544.
- [4] T. Klatt, J. T. Markiewicz, C. Sämann, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4253–4269.
- [5] H. Mayr, M. Patz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 938–957; *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 990–1010.
- [6] a) H. Mayr, T. Bug, M. F. Gotta, N. Hering, B. Irrgang, B. Janker, B. Kempf, R. Loos, A. R. Ofial, G. Remennikov, H. Schimmel, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9500–9512; b) R. Lucius, R. Loos, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 91–95; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 97–102; c) H. Mayr, B. Kempf, A. R. Ofial, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66–77; d) H. Mayr, A. R. Ofial, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1807–1821; e) D. Richter, N. Hampel, T. Singer, A. R. Ofial, H. Mayr, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3203–3211; f) H. Mayr, S. Lakhdar, B. Maji, A. R. Ofial, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1458–1478; g) für eine Sammlung von Reaktivitätsparametern N , s_N und E : <http://www.cup.uni-muenchen.de/ocmaya/DBintro.html>.
- [7] Reaktivitäten von Allyl- und Vinylsilanen: a) G. Hagen, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4954–4961; b) H. Laub, H. Yamamoto, H. Mayr, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5206–5209; c) H. Laub, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1103–1110.
- [8] Reaktivitäten von Carbanionen: a) T. Bug, T. Lemek, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7565–7576; b) S. T. A. Berger, A. R. Ofial, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9753–9761; c) O. Kaumanns, R. Appel, T. Lemek, F. Seeliger, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 75–81; d) F. Corral-Bautista, H. Mayr, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 12676–12680.

- Org. Chem.* **2013**, 4255–4261; e) F. Corral-Bautista, R. Appel, J. S. Frickel, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 875–884.
- [9] a) M. Mosrin, P. Knochel, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1837–1840; b) B. Haag, M. Mosrin, H. Ila, V. Malakhov, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 9794–9824; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 9968–9999.
- [10] W. A. Herrmann, F. E. Kühn, C. C. Romão, *J. Organomet. Chem.* **1995**, 489, C56–C59.
- [11] J. A. Murphy, C. W. Patterson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1993**, 405–410.
- [12] a) A. L. Allred, E. G. Rochow, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1958**, 5, 264–268; b) S. G. Bratsch, *J. Chem. Educ.* **1988**, 65, 34–41; c) A. L. Allred, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1961**, 17, 215–221; d) R. T. Sanderson, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2259–2261; e) L. C. Allen, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 9003–9014.

Eingegangen am 12. Februar 2015
Online veröffentlicht am 7. Mai 2015