

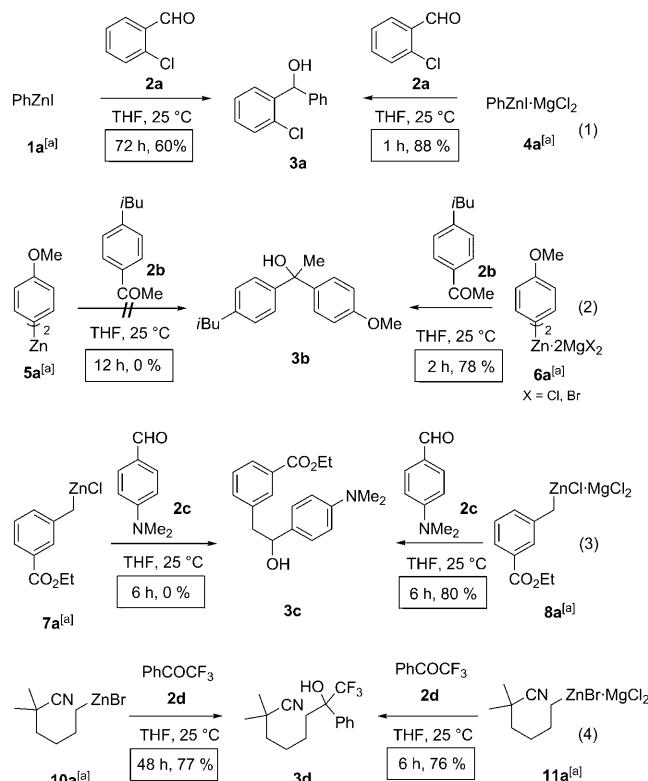
**MgCl<sub>2</sub>-vermittelte Additionen****MgCl<sub>2</sub>-beschleunigte Additionen von funktionalisierten Organozinkreagentien an Aldehyde, Ketone und Kohlendioxid\*\***

Albrecht Metzger, Sebastian Bernhardt, Georg Manolikakes und Paul Knochel\*

Organozinkverbindungen stellen für die organische Synthese wichtige Organometallreagentien dar, da sie mit vielen funktionellen Gruppen verträglich sind.<sup>[1]</sup> Ihre moderate Reaktivität gegenüber Elektrophilen kann durch Transmetallierungen mit katalytischen Mengen verschiedener Übergangsmetallkomplexe von Pd,<sup>[2]</sup> Ni,<sup>[3]</sup> Cu,<sup>[4]</sup> Fe,<sup>[5]</sup> Co<sup>[6]</sup> und anderen Metallsalzen<sup>[7]</sup> stark erhöht werden. Jedoch sind solche Transmetallierungen für Reaktionen mit Ketonen oder Aldehyden weniger geeignet. In diesen Fällen ist eine Lewis-Säure-Komplexierung der Carbonylfunktion<sup>[8]</sup> das bessere Aktivierungsverfahren.<sup>[9]</sup> Nachfolgend wollen wir eine praktische und äußerst effektive MgCl<sub>2</sub>-beschleunigte Addition von verschiedenen Zinkverbindungen an Aldehyde, Ketone und CO<sub>2</sub> unter milden Bedingungen vorstellen.<sup>[10]</sup>

Die Addition von PhZnI (**1a**), das durch Zinkinsertion in die C-I-Bindung von Iodbenzol in Gegenwart von LiCl hergestellt wurde,<sup>[11]</sup> an 2-Chlorbenzaldehyd (**2a**) benötigt für einen vollständigen Umsatz 72 h bei 25 °C und liefert (2-Chlorphenyl)(phenyl)methanol (**3a**) in 60 % Ausbeute. Dagegen wird unter Verwendung von PhZnI·MgCl<sub>2</sub> (**4a**), das durch die Reaktion von Iodbenzol mit Magnesiumspänen, ZnCl<sub>2</sub> und LiCl hergestellt wurde,<sup>[12]</sup> ein vollständiger Umsatz innerhalb von 1 h bei 25 °C erreicht, und der Alkohol **3a** wird in 88 % Ausbeute erhalten [Gl. (1), Schema 1; siehe auch Nr. 1–3 in Tabelle 1].<sup>[13]</sup> Die Anwesenheit von MgCl<sub>2</sub> (1.0 Äquiv.) führt zu dieser drastischen Geschwindigkeitserhöhung.

Diorganozinkverbindungen sind deutlich reaktiver als Organozinkhalogenide,<sup>[1,14]</sup> und somit sind diese Verbindungen auch für Additionen an Ketone geeignet. Bis(4-methoxyphenyl)zink (**5a**), das ausgehend von 4-Bromanisol hergestellt wurde (*n*BuLi, –78 °C, 2 h; dann ZnCl<sub>2</sub> (0.5 Äquiv.)), addiert bei 25 °C binnen 12 h nicht an 4-Isobutylacetophenon (**2b**). Allerdings reagiert das entsprechende Diarylzinkreagens **6a**,<sup>[15]</sup> das MgX<sub>2</sub> (X = Cl, Br; 2.0 Äquiv.) enthält, mit dem Keton **2b** innerhalb von 2 h bei 25 °C, und beide Aryl-

**Schema 1.** Reaktionen der Organozinkreagentien **1**, **5**, **7**, **10** (ohne MgCl<sub>2</sub>) und **4**, **6**, **8**, **11** (mit MgCl<sub>2</sub>) mit Aldehyden und Ketonen.

[a] Komplexiertes LiCl wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen.

gruppen werden auf das Keton übertragen [Gl. (2), Schema 1; siehe auch Nr. 4–10 in Tabelle 1]. Funktionalisierte Benzylzinkverbindungen zeigen ein ähnliches Verhalten. Die Addition des Ester-substituierten Benzylzinkreagens **7a**, das durch Zinkinsertion in Gegenwart von LiCl<sup>[16]</sup> hergestellt wurde, an den Aldehyd **2c** läuft nicht bei 25 °C ab. Ein Erwärmen der Reaktionsmischung auf 50 °C führt innerhalb von 14 h zu einem Umsatz von 60 %. Dagegen ergibt die Verwendung von Zinkreagens **8a** mit komplexiertem MgCl<sub>2</sub>, das durch Reaktion von (3-Ethoxycarbonyl)benzylchlorid mit Magnesiumspänen in Gegenwart von ZnCl<sub>2</sub> und LiCl hergestellt wurde,<sup>[17]</sup> innerhalb von 6 h bei 25 °C einen vollständigen Umsatz, und der sekundäre Alkohol **3c** wird in 80 % Ausbeute isoliert [Gl. (3), Schema 1; siehe auch Nr. 1–5 in Tabelle 2].

Dibenzylzinkreagentien (ArCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Zn·2MgCl<sub>2</sub> (**9**) können auch hergestellt und für Additionen verwendet werden (Nr. 6 in Tabelle 2). Das funktionalisierte Alkylzinkreagens **10a**

[\*] Dipl.-Chem. A. Metzger, S. Bernhardt, Dr. G. Manolikakes, Prof. Dr. P. Knochel  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Department Chemie & Biochemie  
Butenandtstraße 5–13, Haus F, 81377 München (Deutschland)  
Fax: (+49) 892-1807-7680  
E-Mail: paul.knochel@cup.uni-muenchen.de

[\*\*] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, dem European Research Council (ERC) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für finanzielle Unterstützung. Wir danken auch BASF AG (Ludwigshafen) und Chemetall GmbH (Frankfurt) für großzügige Chemikalienspenden.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201000634> zu finden.

**Tabelle 1:** Additionen von Aryl- und Heteroarylzinkreagentien **4** und **6** mit komplexiertem  $MgCl_2$  an Aldehyde und Ketone.

Nr.	Arylzinkreagens <sup>[a]</sup>	Elektrophil ( <i>t</i> ) <sup>[b]</sup>	Produkt <sup>[c]</sup>
1	<b>4b</b> (1.2 Äquiv.) $OSiPr_3$	<b>2e</b> (1 h)	<b>3e</b> : 87%
2	<b>4c</b> (1.2 Äquiv.) $Me$ $N$ -Ph	<b>2f</b> (3 h)	<b>3f</b> : 85%
3	<b>4d</b> (1.2 Äquiv.) $OMe$ $Zn\cdot 2MgX_2$	<b>2g</b> (10 h)	<b>3g</b> : 98%
4	<b>6a</b> (0.6 Äquiv.) $OMe$ $Zn\cdot 2MgX_2$	<b>2h</b> (12 h) <sup>[e]</sup>	<b>3h</b> : 87%
5	<b>6a</b> (0.6 Äquiv.) $CF_3$ $Zn\cdot 2MgX_2$	<b>2i</b> (2 h)	<b>3i</b> : 84%
6	<b>6b</b> (0.6 Äquiv.) $SiMe_3$ $Zn\cdot 2MgX_2$	<b>2j</b> (8 h)	<b>3j</b> : 82%
7	<b>6c</b> (0.6 Äquiv.) $NMe_2$ $Zn\cdot 2MgX_2$	<b>2g</b> (6 h)	<b>3k</b> : 95%
8	<b>6d</b> (0.6 Äquiv.) $Ph$ $Zn\cdot 2MgCl_2$	<b>2h</b> (24 h) <sup>[e]</sup>	<b>3l</b> : 74%
9	<b>6e</b> (0.6 Äquiv.) $Me$ $Zn\cdot 2MgX_2$	<b>2k</b> (15 h)	<b>3m</b> : 91%
10	<b>6f</b> (0.6 Äquiv.) $Me$ $O$	<b>2l</b> (24 h)	<b>3n</b> : 83%

[a] Komplexiertes LiCl wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen. [b] Es wurde jeweils 1.0 Äquiv. an Elektrophil eingesetzt. Soweit nicht anders dargestellt, wurden alle Reaktionen bei 25 °C durchgeführt. [c] Ausbeute an isoliertem analysenreinem Produkt. [d] X=Cl, Br. [e] Reaktion bei 50 °C.

(ohne  $MgCl_2$ ) und **11a** (mit  $MgCl_2$  komplexiert) zeigen den gleichen Reaktivitätsunterschied. Die Reaktion von **10a** mit Trifluormethylphenylketon (**2d**) dauert 48 h bei 25 °C, wo-

**Tabelle 2:** Addition von Benzyl- und Alkylzinkreagentien **8**, **9** und **11** mit komplexiertem  $MgCl_2$  an Aldehyde, Aldimine und Ketone.

Nr.	Zinkreagens <sup>[a]</sup>	Elektrophil ( <i>t</i> ) <sup>[b]</sup>	Produkt <sup>[c]</sup>
1	$ZnCl\cdot MgCl_2$	$PhCOCF_3$	<b>3o</b> : 87%
2	<b>8b</b> (1.2 Äquiv.) $ZnCl\cdot MgCl_2$	<b>2m</b> (6 h)	<b>3p</b> : 97%
3	<b>8b</b> (1.2 Äquiv.) $ZnCl\cdot MgCl_2$	<b>2n</b> (9 h)	<b>3q</b> : 74%
4	<b>8c</b> (1.2 Äquiv.) $ZnCl\cdot MgCl_2$	<b>2o</b> (24 h)	<b>3r</b> : 92%
5	<b>8d</b> (1.2 Äquiv.) $Zn\cdot 2MgCl_2$	<b>2p</b> (14 h)	<b>3s</b> : 74%
6	<b>9a</b> (0.55 Äquiv.) $Zn\cdot 2MgCl_2$	<b>2q</b> (24 h)	<b>3t</b> : 86%
7	$EtO_2C(CH_2)_3ZnBr\cdot MgCl_2$	<b>2g</b> (6 h)	<b>3u</b> : 70%
8	<b>11b</b> (1.2 Äquiv.) $EtO_2C(CH_2)_3ZnBr\cdot MgCl_2$	<b>2n</b> (12 h) <sup>[d]</sup>	<b>3v</b> : 65%
9	<b>11c</b> (1.2 Äquiv.) $EtO_2C(CH_2)_5ZnBr\cdot MgCl_2$	<b>2d</b> (24 h)	<b>3w</b> : 60%

[a] Komplexiertes LiCl wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen.

[b] Es wurde jeweils 1.0 Äquiv. an Elektrophil eingesetzt. Soweit nicht anders dargestellt, wurden alle Reaktionen bei 25 °C durchgeführt. [c] Ausbeute an isoliertem analysenreinem Produkt. [d] Reaktion bei 50 °C.

hingegen bei Verwendung von **11a** ein vollständiger Umsatz innerhalb von 6 h bei 25 °C erreicht und der Alkohol **3d** in 76 bzw. 77 % Ausbeute erhalten wird [Gl. (4), Schema 1; siehe auch Nr. 7–9 in Tabelle 2].

Diese  $MgCl_2$ -vermittelten Additionen haben eine große Substratbreite (Tabelle 1 und 2). Das elektronenarme 2-Fluorophenylzinkiodid-MgCl<sub>2</sub> (**4b**) addiert innerhalb von 1 h bei 25 °C an den Aldehyd **2e** und liefert den Alkohol **3e** in 87 %

Ausbeute (Nr. 1 in Tabelle 1). Elektronenreiche Arylzinkreagentien wie (4-Triisopropoxyphenyl)zinkbromid·MgCl<sub>2</sub> (**4c**) und 5-Pyrazolylzinkchlorid·MgCl<sub>2</sub> (**4d**) addieren an die Benzaldehyde **2f,g** und liefern die sekundären Alkohole **3f,g** in 85 bzw. 98 % Ausbeute (Nr. 2 und 3).

Wie bereits beschrieben [Gl. (2), Schema 1], ist es vorteilhaft, Diarylzinkverbindungen **6** (Ar<sub>2</sub>Zn·2MgX<sub>2</sub>·2LiCl; 0.6 Äquiv.) zu verwenden. In diesen Fällen werden bei der Carbonyladdition beide Arylgruppen übertragen. Die Additionen von Bis(4-methoxyphenyl)zink·2MgX<sub>2</sub> (**6a**) an aliphatische Ketone wie Dicyclopropylketon (**2h**) oder Cyclopentanon (**2i**) laufen innerhalb von 2 bzw. 12 h ab und führen zu den Alkoholen **3h,i** in 84 bzw. 87 % Ausbeute (Nr. 4 und 5).<sup>[18]</sup> Bis(2-trifluormethylphenyl)zink·2MgX<sub>2</sub> (**6b**) reagiert mit dem heterocyclischen Aldehyd **2j** zu dem Pyridylalkohol **3j** in 82 % Ausbeute (Nr. 6). Das elektronenreiche Arylzinkreagens Bis(4-trimethylsilylphenyl)zink·2MgX<sub>2</sub> (**6c**) addiert an 4-Cyanbenzaldehyd (**2g**) in fast quantitativer Ausbeute und liefert Benzhydrylalkohol **3k** (Nr. 7). Ebenso reagiert Bis(4-N,N-dimethylaminophenyl)zink·2MgX<sub>2</sub> (**6d**) mit dem Keton **2h** binnen 24 h zu dem gewünschten Produkt **3l** (74%; Nr. 8). Bis(5-pyrazolyl)zink<sup>[19]</sup> (**6e**) und Bis(1,2-oxazol-4-yl)zink (**6f**) addieren an die substituierten Benzaldehyde **2k,l** und liefern die heterocyclischen sekundären Alkohole **3m,n** in 83 bzw. 91 % Ausbeute (Nr. 9 und 10).

Benzylzinkreagentien werden durch das Vorliegen von MgCl<sub>2</sub> ähnlich aktiviert. Das Ester-substituierte Benzylzinkreagens **8a** addiert innerhalb von 16 h an Trifluormethylphenylketon (**2d**), und der tertiäre Alkohol **3o** wird in 87 % Ausbeute erhalten (Nr. 1 in Tabelle 2). Verschiedene elektronenarme Benzylzinkverbindungen (z.B. **8b,c**) addieren an Cyclohexancarbaldehyd (**2m**), α-Tetralon (**2n**) und Benzenophenon **2o** und liefern die Produkte **3p-r** in 74–97 % Ausbeute (Nr. 2–4). 4-Methoxybenzylzinkchlorid·MgCl<sub>2</sub> (**8d**) reagiert mit 4-Acetylbenzonitril (**2p**) zu dem Benzylalkohol **3s** in 74 % Ausbeute (Nr. 5).

Anstelle der Benzylzinkchloride **8** (ArCH<sub>2</sub>ZnCl·MgCl<sub>2</sub>; 1.2 Äquiv.) können auch Dibenzylzinkverbindungen ((ArCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Zn·2MgCl<sub>2</sub>; 0.6 Äquiv.) verwendet werden. Dabei werden normalerweise beide Benzylgruppen auf das Elektrophil übertragen. Kürzlich berichteten Arrayas, Carretero<sup>[20a]</sup> und Charette,<sup>[20b]</sup> dass Aryl-N-(2-pyridylsulfonyl)aldimine und eine Cu<sup>II</sup>-Katalyse notwendig sind, um Zinkreagentien zu addieren. Der Zusatz von MgCl<sub>2</sub> ermöglicht aber eine direkte Addition von Organozinkverbindungen an *N*-Tosylimine. Die Reaktion von Benzylzinkchlorid **9a** mit dem *N*-Tosylimin **2q** liefert das erwartete Produkt **3t** innerhalb von 24 h bei 25 °C in 86 % Ausbeute (Nr. 6).<sup>[20c]</sup> Wie in Gleichung (4) in Schema 1 dargestellt, addieren funktionalisierte Alkylzinkbromide, die nach der Mg/ZnCl<sub>2</sub>/LiCl-Methode erhalten wurden,<sup>[12]</sup> an Aldehyde und Ketone. EtO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>ZnBr·MgCl<sub>2</sub> (**11b**) reagiert mit dem Aldehyd **2g** und α-Tetralon (**2n**) in 6 bzw. 12 h zu den Lactonen **3u,v** in 65 bzw. 70 % Ausbeute (Nr. 7 und 8). Das Zinkreagens EtO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>ZnBr·MgCl<sub>2</sub> (**11c**) addiert an das Trifluormethylketon **2d** innerhalb von 24 h bei 25 °C und liefert den tertiären Alkohol **3w** in 60 % Ausbeute (Nr. 9).

Interessanterweise gelingt in Gegenwart von MgCl<sub>2</sub> die direkte Addition von Aryl- und Benzylzinkreagentien an CO<sub>2</sub>

(1 bar) bei 25–50 °C in THF ohne Verwendung eines polaren Solvens.<sup>[21]</sup> Es ist vorteilhaft, Diorganozinkreagentien wie **6** (Ar<sub>2</sub>Zn·2MgX<sub>2</sub>) und **9** ((ArCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Zn·2MgCl<sub>2</sub>) zu verwenden, die hierbei beide organischen Gruppen auf CO<sub>2</sub> übertragen. Bis(4-methoxyphenyl)zink·2MgX<sub>2</sub> (**6a**) addiert in THF an CO<sub>2</sub> (1 bar, 25 °C, 3 h) und liefert 4-Methoxybenzoësäure (**12a**) in 84 % Ausbeute (Nr. 1 in Tabelle 3).<sup>[22]</sup> Auch Bis(4-

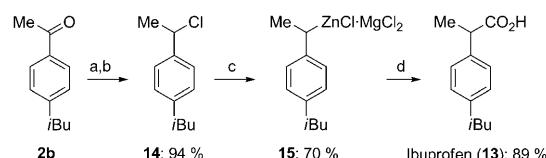
**Tabelle 3:** Addition von Aryl- und Benzylzinkreagentien mit komplexiertem MgCl<sub>2</sub> an Kohlendioxid.

Nr.	Zinkreagens <sup>[a]</sup>	Produkt <sup>[b,c]</sup>
1	( <i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Zn·2MgX <sub>2</sub> <b>6a</b> <sup>[d]</sup>	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> H <b>12a</b> : 84 % (25 °C, 3 h)
2	( <i>p</i> -Me <sub>3</sub> SiC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Zn·2MgX <sub>2</sub> <b>6c</b> <sup>[d]</sup>	<i>p</i> -Me <sub>3</sub> SiC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> H <b>12b</b> : 73 % (25 °C, 6 h)
3	( <i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Zn·2MgCl <sub>2</sub> <b>9b</b>	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H <b>12c</b> : 98 % (25 °C, 2 h)
4	( <i>m</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Zn·2MgCl <sub>2</sub> <b>9c</b>	<i>m</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H <b>12d</b> : 86 % (50 °C, 12 h)
5	( <i>o</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Zn·2MgCl <sub>2</sub> <b>9d</b>	<i>o</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H <b>12e</b> : 98 % (25 °C, 12 h)

[a] Komplexiertes LiCl wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen. [b] Ausbeute an isoliertem analysenreinem Produkt. [c] Reaktionsbedingungen mit CO<sub>2</sub> sind angegeben. [d] X = Cl, Br.

trimethylsilylphenyl)zink·2MgX<sub>2</sub> (**6c**) wird innerhalb von 6 h bei 25 °C zu der entsprechenden Benzoësäure **12b** carboxyliert (73 % Ausbeute, Nr. 2). Dibenzylzinkreagentien **9** reagieren besonders gut, und die entsprechenden Phenylessigsäuren **12c-e** werden in 86–98 % erhalten (Nr. 3–5).

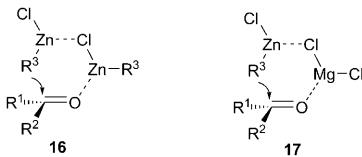
Substituierte Phenylessigsäuren haben häufig nützliche Eigenschaften;<sup>[23]</sup> als Beispiel haben wir Ibuprofen (**13**)<sup>[24]</sup> ausgehend von dem kommerziell erhältlichen Keton **2b** in vier Stufen ohne Übergangsmetallkatalyse und Reinigungsschritte synthetisiert (Schema 2).



**Schema 2:** Synthese von Ibuprofen (**13**) durch Carboxylierung von Benzylzinkreagens **15**. a) NaBH<sub>4</sub> (1.5 Äquiv.), MeOH, 65 °C, 2 h; b) SOCl<sub>2</sub> (1.0 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 12 h; c) Mg-Späne (2.5 Äquiv.), LiCl (1.25 Äquiv.), ZnCl<sub>2</sub> (1.1 Äquiv.), THF, 25 °C, 2 h; d) CO<sub>2</sub> (1 bar), THF, 25 °C, 12 h dann 50 °C, 12 h.

Die Reduktion von **2b** mit NaBH<sub>4</sub>, gefolgt von der Chlorierung mit Thionylchlorid, liefert das Benzylchlorid **14** in 94 % Ausbeute über zwei Stufen. Das entsprechende Benzylzinkreagens **15** ist einfach in 70 % Ausbeute zugänglich. Das sekundäre Benzylzinkchlorid **15** vom Typ **8** ist reaktiv genug für eine Addition an CO<sub>2</sub>, um Ibuprofen (**13**) in 89 % Ausbeute herzustellen.<sup>[25]</sup> Der Beschleunigungseffekt von MgCl<sub>2</sub> kann erklärt werden, indem der sechsgliedrige

Übergangszustand **16** durch  $MgCl_2$  modifiziert wird.<sup>[26]</sup>  $R^3ZnCl$ , das die Carbonylgruppe komplexiert, wird durch  $MgCl_2$  ersetzt (siehe Übergangszustand **17**; Schema 3). Da  $MgCl_2$  eine stärkere Lewis-Säure ist als  $R^3ZnCl$ , wird die Carbonylgruppe stärker für die Addition eines Zinkreagens



**Schema 3.** Vorschlag eines  $MgCl_2$ -modifizierten sechsgliedrigen Übergangszustand bei der Addition von  $R^3ZnCl$  an eine Carbonylverbindung  $R^1R^2CO$ .

aktiviert. Unsere Ergebnisse zeigen auch, dass die Addition eines Organometallreagens an eine Carbonylgruppe nicht nur von der Reaktivität der Kohlenstoff-Metall-Bindung abhängt, sondern auch von der Lewis-Säure-Aktivierung dieser Carbonylfunktion. Beide Effekte sollten berücksichtigt werden, wenn man Additionsgeschwindigkeiten voraussagen will. Über ähnliche synergetische Effekte wurde schon berichtet.<sup>[27,28]</sup>

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass die geringe Reaktivität von Organozinkreagentien gegenüber Aldehyden, Ketonen und  $CO_2$  durch  $MgCl_2$  (das normalerweise bei der Herstellung der Zinkverbindungen entsteht) stark erhöht werden kann. Diese Prozedur erweitert deutlich den Reaktivitätsbereich von Organozinkreagentien. Speziell die direkte Reaktion mit  $CO_2$  öffnet einen einfachen Weg zu verschiedenen Phenylsäuren, veranschaulicht in einer kurzen Synthese von Ibuprofen. Weitere Anwendungen sind Gegenstand gegenwärtiger Forschung in unserem Labor.

Eingegangen am 2. Februar 2010  
Online veröffentlicht am 17. Mai 2010

**Stichwörter:** Carbonyladditionen · Ibuprofen · Kohlendioxid · Magnesiumchlorid · Organozinkreagentien

- [1] a) P. Knochel in *Handbook of Functionalized Organometallics*, Wiley-VCH, New York, **2005**; b) P. Knochel, N. Millot, A. L. Rodriguez, C. E. Tucker, *Org. React.* **2001**, *58*, 417; c) A. Boudier, L. O. Bromm, M. Lotz, P. Knochel, *Angew. Chem. 2000*, *112*, 4584; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4414; d) P. Knochel, J. J. Almena Perea, P. Jones, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8275.
- [2] a) E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340; b) E. Negishi, L. F. Valente, M. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3298; c) X. Zeng, M. Qian, Q. Hu, E. Negishi, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2309; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2259.
- [3] a) T. Stüdemann, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 132; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 93; b) A. Gavryushin, C. Kofink, G. Manolikakes, P. Knochel, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4871; c) C. S. Yeung, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7826.
- [4] a) P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390; b) M. C. P. Yeh, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4799; c) M. C. P. Yeh, P. Knochel, L. E. Santa, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3887.

- [5] C. K. Reddy, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1812; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1700.
- [6] a) C. Gosmini, Y. Rollin, J. Y. Nédélec, J. Périchon, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6024; b) H. Fillon, C. Gosmini, J. Périchon, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3867; c) I. Kazmierski, M. Bastienne, C. Gosmini, J.-M. Paris, J. Périchon, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 936.
- [7] a) Y. Tamaru, T. Nakamura, M. Sakaguchi, H. Ochiai, Z. Yoshida, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 610; b) D. Seebach, A. K. Beck, B. Schmidt, Y. M. Wang, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4363.
- [8] a) J. G. Kim, P. J. Walsh, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4281; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4175; b) H. Li, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8355; c) S.-J. Jeon, H. Li, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16416.
- [9] a) H. Yamamoto in *Lewis-Acids in Organic Synthesis*, Band 2, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**; b) K. Yearick, C. Wolf, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3915; c) M. Hatano, S. Suzuki, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9998; d) M. Hatano, O. Ito, S. Suzuki, K. Ishihara, *Chem. Commun.* **2010**, 2674; e) M. Hatano, S. Suzuki, K. Ishihara, *Synlett* **2010**, 321; f) M. Hatano, T. Miyamoto, K. Ishihara, *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 127; g) M. Hatano, K. Ishihara, *Synthesis* **2008**, 1647; h) M. Hatano, K. Ishihara in *Acid Catalysis in Modern Organic Synthesis*, Band 1 (Hrsg.: H. Yamamoto, K. Ishihara), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, S. 135; i) 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.
- [10] a) Steigerung der Reaktivität von Organometallreagentien durch  $Mg$ -Salze: L. A. Paquette in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Band 5, Wiley-VCH, New York, **1995**, S. 3197; b) B. Marx, E. Henry-Basch, P. Fréon, *C. R. Acad. Sci. Ser. C* **1967**, *264*, 527.
- [11] A. Krasovskiy, V. Malakhov, A. Gavryushin, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6186; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6040.
- [12] F. M. Piller, A. Metzger, M. A. Schade, B. A. Haag, A. Gavryushin, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7192.
- [13] Die Addition von  $MgCl_2$  (1.0 Äquiv., hergestellt aus  $Mg$  und  $ClCH_2CH_2Cl$  in THF) zu  $PhZnI \cdot LiCl$  (**1a**) führt zu ähnlicher Beschleunigung. Der Umsatz ist nach 2 h vollständig (im Vergleich zu 72 h ohne  $MgCl_2$ ).  $PhZnBr \cdot MgCl_2 \cdot LiCl$  liefert **3a** in 93 % Ausbeute (30 min Reaktionszeit),  $PhZnCl \cdot MgCl_2 \cdot LiCl$  liefert **3a** in 86 % Ausbeute (1 h Reaktionszeit).
- [14] S. Matsubara, T. Ikeda, K. Oshima, K. Utimoto, *Chem. Lett.* **2001**, 1226.
- [15] Das Diarylzinkreagens **6a** wurde durch Reaktion von 4-Bromanisol (1.0 Äquiv.) mit  $Mg$  (2.5 Äquiv.),  $LiCl$  (0.75 Äquiv.) und  $ZnCl_2$  (0.55 Äquiv.) in THF bei 25 °C innerhalb 2 h erhalten.
- [16] a) A. Metzger, M. A. Schade, P. Knochel, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1107; b) A. Metzger, M. A. Schade, G. Manolikakes, P. Knochel, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1678.
- [17] A. Metzger, F. M. Piller, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2008**, 5824.
- [18] Die Verwendung von (4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)ZnBr·MgCl<sub>2</sub>·LiCl (1.2 Äquiv.) anstelle von Diarylzinkreagens **6a** (0.6 Äquiv.) führt nur zu 30 % Umsatz des Ketons **2h** unter gleichen Reaktionsbedingungen.
- [19] C. Despotopoulou, L. Klier, P. Knochel, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3326.
- [20] a) J. Esquivias, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9417; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9257; b) A. Côté, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2771. c) Die Verwendung von Benzylzinkreagens **8a** (1.2 Äquiv.) unter gleichen Reaktionsbedingungen führt zu 90 % Umsatz von Aldimin **2q**.
- [21] K. Kobayashi, Y. Kondo, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2035.
- [22] Die Verwendung von (4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)ZnBr·MgCl<sub>2</sub>·LiCl anstelle von Bisarylzinkreagens **6a** unter gleichen Reaktionsbedingungen führt innerhalb von 6 h zu vollständigem Umsatz.

- [23] A. Garcia Martínez, A. Herrera Fernández, D. Molero Vilchez, M. L. Laordon Gutiérrez, L. R. Subramanian, *Synlett* **1993**, 229.
- [24] a) A. R. Bogdan, S. L. Poe, D. C. Kubis, S. J. Broadwater, D. T. McQuade, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8699; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8547; b) Y. Chikusa, T. Fujimoto, M. Ikunaka, T. Inoue, S. Kamiyama, K. Maruo, J. Matsumoto, K. Matsuyama, M. Moriwaki, H. Nohira, S. Saito, M. Yamanishi, K. Yoshida, *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 291; c) C. R. Smith, T. V. RajanBabu, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3066.
- [25] Eine Patentanmeldung wurde eingereicht.
- [26] a) C. Lambert, F. Hampel, P. von R. Schleyer, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1242; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1209; b) M. Uchiyama, S. Nakamura, T. Ohwada, M. Nakamura, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10897.
- [27] E. Negishi, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 411.
- [28] a) Y. N. Belokon, W. Clegg, R. W. Harrington, C. Young, M. North, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5287; b) Y. N. Belokon, *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1917; c) Y. N. Belokon, W. Clegg, R. W. Harrington, V. I. Maleev, M. North, M. O. Pujol, D. L. Usanov, C. Young, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2148.