

Alkenylzinkreagentien mit Carbonylgruppen: Synthese durch direkte Metallinsertion und Umsetzungen mit Elektrophilen**

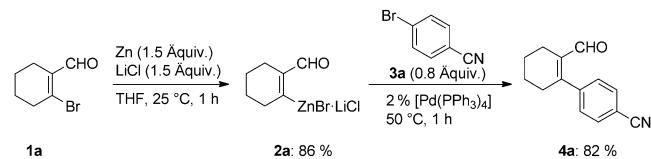
Christoph Sämann, Matthias A. Schade, Shigeyuki Yamada und Paul Knochel*

Der Firma Bayer zum 150. Jubiläum gewidmet

Mit Aldehyd-, Keto- oder Estergruppen funktionalisierte Alkene werden in zahlreichen Naturstoffen und pharmazeutisch aktiven Verbindungen gefunden.^[1] Aus diesem Grund sind funktionalisierte Alkenylmetallverbindungen mit solchen empfindlichen Gruppen wichtige Intermediate in der organischen Synthese. Besonders Alkenylzinkverbindungen sind bevorzugt, da diese eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen aufweisen und eine exzellente Reaktivität in Gegenwart eines geeigneten Katalysators zeigen.^[2] Solche Verbindungen werden zumeist durch Halogen-Metall-Austauschreaktionen der entsprechenden Iodalkene hergestellt.^[3] Die größten Nachteile dieser Methode sind die erforderlichen tiefen Reaktionstemperaturen und der Einsatz teurer Iodalkene als Startmaterial. Zudem sind nur wenige Insertionsreaktionen für die Herstellung meist nichtfunktionalisierter Alkenylmetallverbindungen bekannt.^[4] So setzten Rieke et al. hochreaktives Zink (Zn^*) ein, das durch Reduktion von $ZnCl_2$ mit Lithiumnaphthalid hergestellt wurde, um Styrylzinkbromid zu synthetisieren.^[5]

Kürzlich haben wir eine praktische Methode für die Herstellung von Alkyl-,^[6] Aryl-,^[6b,7] und Benzylzinkhalogeniden^[8] aus den entsprechenden Chloriden und Bromiden durch LiCl-vermittelte Metallinsertion beschrieben. Hier berichten wir nun über eine einfache, milde und atomökonomische^[9] Synthese von hochfunktionalisierten Alkenylzinkreagentien, die aus leicht zugänglichen Alkenylbromiden hergestellt werden können. Zum ersten Mal werden hierbei empfindliche Gruppen wie Aldehyd-, Keto- oder Esterfunktionen toleriert.

So geht 2-Bromcyclohex-1-encarbaldehyd (**1a**) mit kommerziell erhältlichem Zinkpulver (1.5 Äquiv.) eine Zinkinsertion (25 °C, 1 h) in Gegenwart von LiCl (1.5 Äquiv.) ein und liefert das Zinkreagens **2a** in 86 % Ausbeute (Schema 1).^[10] Die elektronenziehende Formylgruppe an der Doppelbindung beschleunigt den Elektronentransfer vom



Schema 1. Synthese von Zinkverbindung **2a** durch LiCl-vermittelte Zinkinsertion in **1a**.

Zink zur organischen Halogenverbindung durch Konjugation und ermöglicht somit eine außergewöhnlich schnelle Insertionsreaktion. Eine nachfolgende Negishi-Kreuzkupplung^[11,12] mit 4-Brombenzonitril (**3a**) und 2 % $[Pd(PPh_3)_4]$ ^[13] als Katalysator liefert das funktionalisierte Benzonitril **4a** in 82 % Ausbeute. Des Weiteren führt eine Cu^1 -katalysierte Allylierung^[14] mit Ethyl-2-(brommethyl)acrylat (**3b**) zum gewünschten Produkt **4b** in 94 % Ausbeute (Tabelle 1, Nr. 1). Die Cu^1 -katalysierte Reaktion^[14,15] von **2a** mit dem Bromacetylen **3c**^[16] liefert das Acetylen **4c** in 80 % Ausbeute (Nr. 2). Ferner führt die Acylierung^[13] mit 2-Brombenzoylchlorid (**3d**) zu Keton **4d** in 51 % Ausbeute (Nr. 3). Durch die Pd-katalysierte Kreuzkupplung mit 5-Brom-3-cyanpyridin (**3e**) erhält man das hochfunktionalisierte Cyclohexylderivat **4e** in 65 % Ausbeute (Nr. 4). Die Reaktion von **2a** mit Tietzes Immoniumreagens **3f**^[17] liefert Aminoaldehyd **4f** in 68 % Ausbeute (Nr. 5). Das heterocyclische Dihydropyranzink-Derivat **2b** kann ebenfalls durch direkte Zinkinsertion mit Zink (1.5 Äquiv.) in Gegenwart von LiCl (1.5 Äquiv., 25 °C, 1 h, 77 % Ausbeute) hergestellt werden. Nach der Reaktion mit dem Immoniumsalz **3f** kann das *N,N*-Dimethylamino-methyl-substituierte Dihydropyran-Derivat **4g** in 88 % Ausbeute isoliert werden (Nr. 6).

Des Weiteren können auch Alkenylbromide mit Ketofunktionen zu den entsprechenden Zinkverbindungen umgesetzt werden. So reagiert 3-Bromcyclohexenon (**1c**) mit Zink (2 Äquiv.) und LiCl (2 Äquiv.) bei 25 °C in 30 min zu dem entsprechenden Zinkcyclohexenon **2c** (86%).^[18] Die Pd-katalysierte Kreuzkupplung mit 4-Brombenzonitril (**3a**) liefert das substituierte Cyclohexenon **4h** in 88 % Ausbeute (Nr. 7). Die Cu^1 -vermittelte Reaktion von **2c** mit 3-Bromcyclohexen (**3g**) bzw. mit Bromacetylen **3c** liefert die ungesättigten Ketone **4i** und **4j** in 71–76 % Ausbeute (Nr. 8 und 9). Analog kann auch 3-Bromcyclopentenon (**1d**) zum entsprechenden Zinkreagens **2d** in 94 % Ausbeute umgesetzt werden (25 °C, 5 h). Die Pd-katalysierte Kreuzkupplung mit 4-(Trifluormethyl)brombenzol (**3h**) liefert das substituierte Cyclopentenon **4k** in 74 % Ausbeute (Nr. 10). Auch (2-Bromcyclopent-1-en-1-yl)phenylmethanon (**1e**) inseriert leicht Zink

[*] C. Sämann, Dr. M. A. Schade, Dr. S. Yamada, Prof. Dr. P. Knochel
Department Chemie, Ludwig-Maximilians-Universität München
Butenandtstraße 5–13, Haus F, 81377 München (Deutschland)
E-Mail: Paul.Knochel@cup.uni-muenchen.de

[**] Wir danken dem Europäischen Forschungsrat (ERC) für finanzielle Unterstützung im Zuge des Siebten Rahmenprogramms der Europäischen Union (FP7/2007–2013, ERC-Fördernummer 227763) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für die finanzielle Unterstützung. Wir danken zudem der BASF SE (Ludwigshafen), W. C. Heraeus (Hanau) und Chemetall GmbH (Frankfurt) für großzügige Chemikalienspenden.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201302058> zu finden.

Tabelle 1: Reaktionen der Alkenylzinkreagentien **2** mit Elektrophilen.

Nr.	Organozinkreagens (Ausbeute [%]) ^[a]	Elektrophil	Produkt	Ausb. [%] ^[b]
1	2a (86)	3b	4b	94 ^[c]
2	2a	3c	4c	80 ^[d]
3	2a	3d	4d	51 ^[d]
4	2a	3e	4e	65 ^[e]
5	2a	3f	4f	68
6	2b (77)	3f	4g	88
7	2c (86)	3a	4h	88 ^[e]
8	2c	3g	4i	76 ^[c]
9	2c	3c	4j	71 ^[d]
10	2d (94)	3h	4k	74 ^[e]
11	2e (62)	3b	4l	79 ^[d]
12	2e	3i	4m	70 ^[e]
13	2f (67)	3j	4n	92 ^[e,f]

Tabelle 1: (Fortsetzung)

Nr.	Organozinkreagens (Ausbeute [%]) ^[a]	Elektrophil	Produkt	Ausb. [%] ^[b]
14	2f	3g	4o	96 ^[c,f]
15	2g (35)	3b	4p	95 ^[d,f]
16	2h (41)	3b	4q	89 ^[d,f]
17	2i (62)	3b	4r	79 ^[d,f]
18	2i	3k	4s	85 ^[d,f]

[a] Ermittelt durch Titration mit I₂. [b] Ausbeute des isolierten, analytisch reinen Produkts. [c] 3 % CuCN·2 LiCl wurden eingesetzt. [d] 1 Äquiv. CuCN·2 LiCl wurde eingesetzt. [e] 2 % [Pd(PPh₃)₄] wurden eingesetzt, und die Reaktion wurde bei 50 °C durchgeführt. [f] Z/E > 99:1.

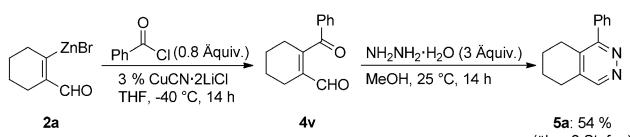
(1.5 Äquiv.) in Gegenwart von LiCl (1.5 Äquiv.; 25 °C, 1 h) und liefert das entsprechende Zinkreagens **2e** in 62 % Ausbeute. Die Cu^I-katalysierte Allylierung mit Ethyl 2-(Brommethyl)acrylat (**3b**) führt zum gewünschten Produkt **4l** in 79 % Ausbeute (Nr. 11). Eine Pd-katalysierte Kreuzkupplung von **2e** mit Ethyl-4-brombenzoat (**3i**) liefert **4m** in 70 % Ausbeute (Nr. 12).

Acyclische Alkenylzinkreagentien mit einer vicinalen Aldehydgruppe konnten ohne Verlust der stereochemischen Information an der Doppelbindung aus den entsprechenden Bromiden hergestellt werden, da es zu einer Chelatisierung des Zinkzentrums durch die Carbonylgruppe kommt. Im Allgemeinen stabilisiert die Ausbildung eines fünfgliedrigen Chelattrings die entsprechende Organometallverbindung um einige kcal mol⁻¹^[19] und verringert gleichzeitig die Nukleophilie der Carbonylgruppe. So reagiert (Z)-3-Brom-4,4-dimethylpent-2-enal (**1f**) mit Zink (1.5 Äquiv.) in Gegenwart von LiCl (1.5 Äquiv.) zum entsprechenden Alkenylzinkreagens **2f** (67 %, 25 °C, 1 h). Eine Pd-katalysierte Kreuzkupplung mit 2-Brombenzaldehyd (**3j**) und eine Cu^I-katalysierte Allylierung mit 3-Bromcyclohexen (**3g**) liefern die ungesättigten Aldehyde **4n** und **4o** in 92–96 % Ausbeute (Nr. 13 und 14). Des Weiteren reagieren die 4-Fluor- und 4-Methoxy-substituierten Derivate **1g** und **1h** von (Z)-3-Brom-3-phenylprop-2-enal zu den entsprechenden Zinkreagentien **2g** und **2h** in 35–41 % Ausbeute. Die nachfolgende Cu^I-katalysierte Allylierung mit Ethyl-2-(Brommethyl)acrylat (**3b**) liefert die

Zimtaldehyde **4p** und **4q** in 89–95 % Ausbeute ($Z/E > 99:1$, Nr. 15 und 16).

Ferner kann auch das acyclische Alkenylbromid **1i** mit einer Esterfunktion in das entsprechende Zinkreagens **2i** mit Zink (1.5 Äquiv.) und LiCl (1.5 Äquiv.; 25 °C, 1 h) in 62 % Ausbeute überführt werden. Die Cu^I-vermittelte Reaktion von **2i** mit Ethyl-2-(brommethyl)acrylat (**3b**) und 4-Chlorbenzoylchlorid (**3k**) liefert die hochfunktionalisierten Zimtester **4r** und **4s** in 79–85 % Ausbeute ($Z/E > 99:1$, Nr. 17 und 18).

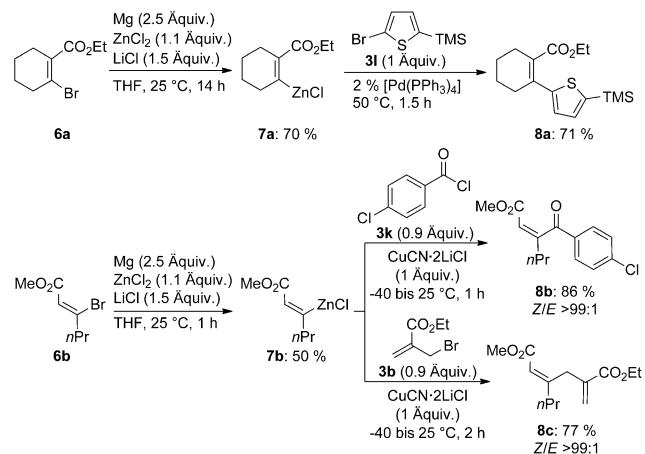
Ungesättigte 1,4-Dicarbonylverbindungen sind hochreaktiv und können Kondensationsreaktionen mit Hydrazin unter Bildung von Tetrahydropthalazinen eingehen.^[20] Die Reaktion von **2a** mit Benzoylchlorid in Gegenwart von 3 % CuCN·2LiCl liefert die 1,4-Dicarbonylverbindung **4v**, die nach Umsetzung mit Hydrazinhydrat ($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) zum substituierten Tetrahydropthalazin **5a** kondensiert (54 % Ausbeute, Schema 2).^[21]



Schema 2. Synthese von substituierten Tetrahydropthalazinen vom Typ 5.

Die direkte Zinkinsertion in Alkenylbromide ist nur in Gegenwart elektronenziehender Gruppen möglich. Ohne diese elektronische Aktivierung findet entweder keine Insertion statt oder höhere Temperaturen und längere Reaktionszeiten werden benötigt. Um diese Nachteile zu vermeiden, haben wir uns des stärker reduzierend wirkenden Metalls Magnesium bedient. So ermöglicht die LiCl-vermittelte Mg-Insertion in Gegenwart von ZnCl₂ die effiziente Synthese von Alkenylzinkverbindungen auch aus weniger aktivierten Bromalkenen.^[22] Während eine vicinale Estergruppe das Alkenylbromid **6a** nicht ausreichend für die direkte Zinkinsertion aktiviert, liefert die Mg-Insertion in Gegenwart von ZnCl₂ und LiCl das Zinkreagens **7a** in 70 % Ausbeute (Schema 3). Eine Pd-katalysierte Kreuzkupplung mit (5-Bromthien-2-yl)trimethylsilan (**3l**) führt zum substituierten Thiophen **8a** in 71 % Ausbeute. Es ist bemerkenswert, dass auch der acyclische ungesättigte Bromester **6b** auf diese Weise in das entsprechende Zinkreagens **7b** umgewandelt werden konnte. So wurde **7b** in 50 % Ausbeute erhalten ohne Verlust der stereochemischen Information an der Doppelbindung durch Chelatisierung des Zinkzentrums durch die Carbonylgruppe. Die nachfolgende Cu^I-katalysierte Reaktion von **7b** mit 4-Chlorbenzoylchlorid (**3k**) und Ethyl-2-(brommethyl)acrylat (**3b**) lieferte die funktionalisierten acyclischen Verbindungen **8b** und **8c** in 77–86 % Ausbeute ($Z/E > 99:1$; Schema 3).

Durch die generelle Anwendbarkeit dieser Methode konnten verschiedenste funktionalisierte Alkenylzinkreagentien hergestellt werden (Tabelle 2). Analog zu **6a** konnte das estersubstituierte Cyclopenten **6c** in das entsprechende Zinkreagens **7c** überführt werden. Eine Cu^I-vermittelte



Schema 3. Selektive Insertion von Mg in Gegenwart von ZnCl₂ und LiCl in die estersubstituierten Alkenylbromide **6a** und **b** (zusätzliche komplexierte Salze wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen).

Allylierung mit **3b** lieferte das ungesättigte Produkt **8d** in 86 % Ausbeute (Tabelle 2, Nr. 1). Die Pd-katalysierte Kreuzkupplung mit Bromthiophen **3m** führte zum substituierten Thiophen **8e** in 79 % Ausbeute (Nr. 2).

Obgleich 1,2-Dibromcyclopenten (**6d**) durch Br-Mg-Austausch mit iPrMgCl·LiCl in das entsprechende Magnesiumreagens überführt werden kann,^[23] ist eine atomökonomischere Synthese mithilfe der Mg/ZnCl₂/LiCl-Methode möglich, welche das gewünschte Alkenylzinkreagens **7d** in quantitativer Ausbeute liefert. Die Cu^I-katalysierte Aclylierung mit 2-Brombenzoylchlorid (**3d**) führt zum ungesättigten Keton **8f** in 64 % Ausbeute (Nr. 3). Die Cu^I-vermittelte Reaktion mit Cyclohexenon (**3n**), 3-Iodcyclohexenon (**3o**) und Bromacetylen **3c** führt zu den erwarteten Produkten **8g–8i** in 65–78 % Ausbeute (Nr. 4–6). Das substituierte Pyridin **8j** wurde durch Pd-katalysierte Kreuzkupplung von **7d** mit 3-Brom-5-cyanpyridin (**3e**) in 54 % Ausbeute erhalten (Nr. 7).

Eine Funktionalisierung von 1,2-Dibromcyclohexen mit dieser Methode war hingegen nicht möglich. Durch die geringere Ringspannung in sechsgliedrigen Ringen kann das intermediär gebildete metallorganische Reagens sofort MgBr₂ eliminieren. Das resultierende Cyclohexin ist extrem reaktiv und geht sogleich verschiedene Nebenreaktionen ein. Durch größere Ringspannung im Dibromnorbornadien **6e** wird diese Eliminierung verhindert, und das entsprechende Zinkreagens **7e** kann innerhalb 1 h in 70 % Ausbeute durch Mg-Insertion (2.5 Äquiv.) in Gegenwart von LiCl (1.5 Äquiv.) und ZnCl₂ (1.1 Äquiv.) erhalten werden. Eine Cu^I-katalysierte Allylierung mit Ethyl-2-(brommethyl)acrylat (**3b**) führt zum gewünschten Produkt **8k** in 61 % Ausbeute (Nr. 8). Eine Pd-katalysierte Kreuzkupplung von **7e** mit Ethyl 4-Iodbenzoat (**3p**) liefert das arylierte Norbornadien **8l** in 60 % Ausbeute (Nr. 9).

Auch (2-Bromcyclopent-1-en-1-yl)phenylsulfan (**6f**) geht keine direkte Zinkinsertion ein, sondern wird mit Mg (2.5 Äquiv.) in Gegenwart von LiCl (1.5 Äquiv.) und ZnCl₂ (1.1 Äquiv.) zum Zinkreagens **7f** in 68 % Ausbeute umgesetzt. Die nachfolgende Pd-katalysierte Kreuzkupplung mit Ethyl-4-iodbenzoat (**3p**) liefert das arylierte Cyclopenten **8m**

Tabelle 2: Reaktionen von Alkenylzinkreagentien **7** mit Elektrophilen.

Nr.	Organozinkreagens ^[a] (Ausbeute [%]) ^[b]	Elektrophil	Produkt	Ausb. [%] ^[c]
1	7c (84)	3b	8d	86 ^[d]
2	7c	3m	8e	79 ^[e]
3	7d (98)	3d	8f	64 ^[f]
4	7d	3n	8g	70 ^[f]
5	7d	3o	8h	65 ^[f]
6	7d	3c	8i	78 ^[d]
7	7d	3e	8j	54 ^[e]
8	7e (70)	3b	8k	61 ^[f]
9	7e	3p	8l	60 ^[e]
10	7f (68)	3p	8m	81 ^[e]
11	7f	3k	8n	86 ^[f]

[a] Zusätzliche komplexierte Salze wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen. [b] Ermittelt durch Titration mit I₂. [c] Ausbeute des isolierten, analytisch reinen Produkts. [d] 2% CuCN·2LiCl wurden eingesetzt. [e] 2% [Pd(PPh₃)₄] wurden eingesetzt, und die Reaktion wurde bei 50°C durchgeführt. [f] 1 Äquiv. CuCN·2LiCl wurde eingesetzt.

in 81 % Ausbeute (Nr. 10). Eine Cu^I-vermittelte Acylierung von **7f** mit 4-Chlorbenzoylchlorid (**3k**) führt zum ungesättigten Keton **8n** in 86 % Ausbeute (Nr. 11).

Zusammenfassend haben wir eine einfache Methode entwickelt, Alkenylzinkreagentien mit empfindlichen Carbonylgruppen durch direkte Metallinsertion herzustellen.

Aktivierte Substrate gehen die direkte Zinkinsertion in Gegenwart von LiCl ein,^[6b,8a] während weniger aktivierte Alkenylbromide Mg in Gegenwart von LiCl und ZnCl₂ für die Insertion benötigen.^[6a,8c] Funktionelle Gruppen, wie Aldehyd, Keton oder Ester wurden hierbei toleriert. Des Weiteren konnten acyclische Alkenylzinkreagentien ohne Verlust der stereochemischen Information an der Doppelbindung aus den entsprechenden Bromiden hergestellt werden, da es zu einer Chelatisierung des Zinkzentrums durch die Carbonylgruppe kommt. Die so synthetisierten dreifach substituierten Olefine wiesen eine exzellente Z-Selektivität auf (Z/E > 99:1). Nachfolgende Funktionalisierungsreaktionen wie Negishi-Kreuzkupplungen, Acylierungen oder Allylierungen lieferten hoch funktionalisierte Verbindungen in exzellenten Ausbeuten. Weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet sind momentan in unserem Laboratorium im Gange.

Eingegangen am 11. März 2013
Online veröffentlicht am 10. Mai 2013

Stichwörter: Aldehyde · Lithiumchlorid · Magnesium · Organozinkreagentien · Zink

- [1] a) C. Vézina, A. Kudelski, S. N. Sehgal, *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 721; b) K. C. Nicolaou, T. K. Chakraborty, A. D. Piscopio, N. Minowa, P. Bertinato, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4419; c) J. I. Jiménez, G. Goetz, C. M. S. Mau, W. Y. Yoshida, P. J. Scheuer, R. T. Williamson, M. Kelly, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8465; d) G. Wang, Z. Huang, E. Negishi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3223.
- [2] a) P. Knochel, *Handbook of Functionalized Organometallics*, Wiley-VCH, New York, **2005**; b) A. Boudier, L. O. Bromm, M. Lotz, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4584; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4414; c) P. Knochel, J. J. Almena Pereira, P. Jones, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8275; d) A. Lemire, A. Côté, M. K. Janes, A. B. Charette, *Aldrichimica Acta* **2009**, *42*, 71; e) N. Boudet, S. Sase, P. Sinha, C.-Y. Liu, A. Krasovskiy, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12358; f) Z. Rappoport in *The Chemistry of Organozinc Compounds* (Hrsg.: Z. Rappoport, I. Marek), Wiley-VCH, Chichester, **2006**; g) M. Chen, X. Zheng, W. Li, J. He, A. Lei, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4101; h) A. Rowley Kelly, A. E. Lurain, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14668; i) A. Voituriez, L. E. Zimmer, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1244; j) W. S. Bechara, G. Pelletier, A. B. Charette, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 228.
- [3] a) I. Klement, M. Rottländer, C. E. Tucker, T. N. Majid, P. Knochel, P. Venegas, G. Cahiez, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7201; b) L. Labaudinière, J.-F. Normant, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6139; c) H. Ren, A. Krasovskiy, P. Knochel, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4215; d) H. Ren, A. Krasovskiy, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2005**, 543; e) E. M. E. Viseux, P. J. Parsons, J. B. J. Pavay, *Synlett* **2003**, 861.
- [4] a) A. Wooten, P. J. Carroll, A. G. Maestri, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4624; b) R. Anilkumar, D. J. Burton, *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 561; c) Q. Liu, D. J. Burton, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8045; d) Q. Liu, D. J. Burton, *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 78.
- [5] a) L. Zhu, W. M. Wehmeyer, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1445; b) R. D. Rieke, P. T.-J. Li, T. P. Burns, S. T. Uhm, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4323.
- [6] a) T. Blümke, F. M. Piller, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4082; b) A. Krasovskiy, V. Malakhov, A. Gavryushin, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6186; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6040.

- [7] a) F. M. Piller, P. Appukuttan, A. Gavryushin, M. Helm, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6907; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6802; b) F. M. Piller, A. Metzger, M. A. Schade, B. H. Haag, A. Gavryushin, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7192.
- [8] 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; c) A. Metzger, F. M. Piller, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2008**, 5824.
- [9] a) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259; b) B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471.
- [10] A. Krasovskiy, P. Knochel, *Synthesis* **2006**, 890.
- [11] a) E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821; b) E. Negishi, L. F. Valente, M. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3298; c) G. Wang, N. Yin, E. Negishi, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4118; d) E. Negishi, X. Zeng, Z. Tan, M. Qian, Q. Hu, Z. Huang in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 815–877.
- [12] a) J. E. Milne, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13028; b) C. Han, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7532; c) S. Çalimsiz, M. Sayah, D. Mallik, M. G. Organ, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2058; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2014; d) N. Hadei, G. T. Achonduh, C. Valente, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3982; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3896.
- [13] Kompliziertere Katalysatorsysteme haben ähnliche Resultate geliefert.
- [14] M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390.
- [15] P. Knochel, N. Millot, A. L. Rodriguez, C. E. Tucker, *Organic Reactions*, Band 58, Hoboken, NJ, **2001**.
- [16] M. C. P. Yeh, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4799.
- [17] a) G. Kinast, L. F. Tietze, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 261; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 239; b) M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1096; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044; c) N. Millot, C. Piazza, S. Avolio, P. Knochel, *Synthesis* **2000**, 941.
- [18] In Abwesenheit von LiCl wird das Iodderivat für die Zinkinsertion benötigt: R. C. Janakiram, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 29.
- [19] G. W. Klumpp, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1986**, *105*, 1.
- [20] G. Bold, K.-H. Altmann, J. Frei, M. Lang, P. W. Manley, P. Traxler, B. Wietfeld, J. Brüggen, E. Buchdunger, R. Cozens, S. Ferrari, P. Furet, F. Hofmann, G. Martiny-Baron, J. Mestan, J. Rösel, M. Sills, D. Stover, F. Acemoglu, E. Boss, R. Emmenegger, L. Lässer, E. Masso, R. Roth, C. Schlachter, W. Vetterli, D. Wyss, J. M. Wood, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2310.
- [21] Siehe die Hintergrundinformationen für weitere Beispiele.
- [22] Eine MgCl₂-beschleunigte Addition von Organozinkverbindungen an Carbonylfunktionen, wurde beschrieben: A. Metzger, S. Bernhardt, G. Manolikakes, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4769; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4665. In unserem Fall wurde aufgrund der verringerten Nukleophilie der chelatisierten Carbonylgruppen keine Addition beobachtet.
- [23] C. Despotopoulou, A. Krasovskiy, P. Mayer, P. Knochel, R. C. Bauer, J. M. Stryker, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2499.