

Praktische kontinuierliche Durchfluss-Abfangmetallierungen funktionalisierter Arene und Heteroarene mit TMPLi in Gegenwart von Mg-, Zn-, Cu- oder La-Halogeniden**

Matthias R. Becker und Paul Knochel*

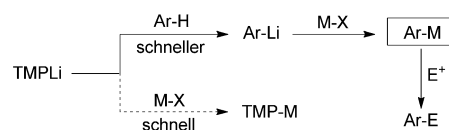
Dem Technion–Israel Institute of Technology in Haifa gewidmet

Abstract: Es wird die Durchflussmetallierung verschiedener Arene und Heteroarene durch In-situ-Abfangen mit Metallsalzen ($\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$, MgCl_2 , $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$, $\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$) unter sehr zweckmäßigen Bedingungen (0°C , 40 s) beschrieben. Die entstehenden Mg-, Zn-, Cu- oder La-organischen Spezies werden mit verschiedenen Elektrophilen in hohen Ausbeuten abgefangen. In mehreren Fällen werden ungewöhnliche kinetische Regioselektivitäten erzielt. Die Durchflussmetallierungen werden ohne weitere Optimierung schlicht durch Verlängerung der Reaktionszeit skaliert. Verglichen mit den entsprechenden Batch-Prozessen werden die Anwendungsmöglichkeiten durch solche Flussmetallierungen beträchtlich erweitert.

Die *ortho*-Lithiierung von Arenen und Heteroarenen ist ein wichtiges Verfahren zur Funktionalisierung ungesättigter Substrate.^[1] TMPLi (TMP = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidyl) ist eine besonders wirkungsvolle Base für solche Lithiierungen,^[2] jedoch ist der ausgeprägte ionische Charakter der Kohlenstoff-Lithium-Bindung in Aryllithium-Verbindungen oft mit empfindlichen Funktionalitäten wie Ester-, Cyan- oder Nitro-Gruppen nicht kompatibel. Die Verwendung sperriger Silyl-ester hat vor kurzem zur Lösung dieses Problems beigetragen.^[3] Darüber hinaus hat die Durchführung von Lithiierungen unter kontinuierlichen Durchflussbedingungen ebenfalls die Toleranz für funktionelle Gruppen erhöht.^[4] Kürzlich haben wir berichtet, dass In-situ-Abfang-Transmetallierungen mit verschiedenen aromatischen und heteroaromatischen Substraten (Ar-H bzw. Het-H) durchgeführt werden können.^[5]

Bei dieser Methode wird das ungesättigte Substrat bei -78°C mit einem Metallsalz (M-X) wie $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$, MgCl_2 oder $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ vermischt und mit TMPLi behandelt. Dabei findet die Lithiierung von Ar-H (oder Het-H) schneller

statt als die Transmetallierung von TMPLi durch das Metallsalz (Schema 1).



Schema 1. In-situ-Abfang-Metallierungen aromatischer Substrate.

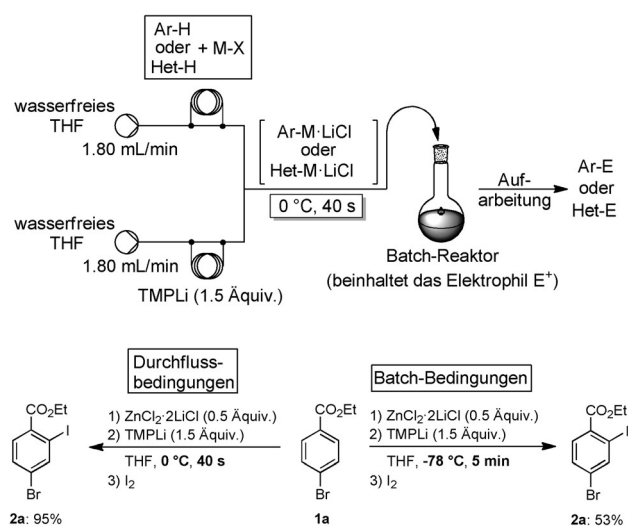
Obwohl diese Methode eine Reihe neuer, regioselektiver Lithierungen ermöglicht, beschränkt die Notwendigkeit tiefer Temperaturen den Nutzen solcher Metallierungen für die Synthese. Darüber hinaus hatten wir festgestellt, dass sich die Skalierbarkeit solcher In-situ-Abfangreaktionen als schwierig erwies und viel Optimierung benötigte. Hier berichten wir, dass diese Probleme unter Verwendung kontinuierlicher Durchflussbedingungen^[6] gelöst werden können, die ein sehr schnelles Vermischen der Reaktionspartner ermöglichen und die Entstehung von „Hot Spots“ vermeiden. Des Weiteren führt die In-situ-Transmetallierung mit dem vorhandenen Metallsalz zur Bildung einer stabileren metallorganischen Spezies.

Daher können die In-situ-Abfang-Metallierungen nun bei 0°C (anstelle von -78°C) durchgeführt werden. Ferner erhöhen diese neuen Reaktionsbedingungen das Anwendungspotenzial beträchtlich und führen zu einer problemlosen Skalierbarkeit solcher Metallierungen. Die Verwendung eines kontinuierlichen Durchflussaufbaus, wie er in Schema 2 beschrieben ist, ermöglicht die „In-situ-Transmetallierung“ einer Vielzahl ungesättigter Substrate bei 0°C innerhalb von 40 s (anstelle von -78°C unter Batch-Bedingungen). Entsprechend führt die Reaktion eines 1:2-Gemisches aus gut löslichem $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$ und 4-Brombenzoesäureethylester (**1a**) in THF mit TMPLi (1.5 Äquiv.) in einer Durchflussapparatur^[7] für 40 s bei 0°C und anschließende „Batch-Iodolyse“ zur Bildung des Aryliodids (**2a**), das in 95 % Ausbeute isoliert wird. Dagegen liefert die Durchführung dieser Reaktion bei -78°C in einem normalen Schlenk-Kolben (Batch-Bedingungen) das gewünschte Iodid (**2a**) trotz zahlreicher Optimierungsversuche nur in 53 % Ausbeute. Es sollte erwähnt werden, dass $\text{TMP}_2\text{Zn} \cdot 2\text{LiCl}$,^[8] das in Abwesenheit von 4-Brombenzoesäureethylester (**1a**) gebildet würde, unter diesen Bedingungen nicht das Arylbromid (**1a**) metalliert. Dies zeigt, dass es sich bei dem Metallierungs-

[*] M. R. Becker, Prof. Dr. P. Knochel
Ludwig-Maximilians-Universität München, Department Chemie
Butenandtstraße 5–13 (Haus F), 81377 München (Deutschland)
E-Mail: paul.knochel@cup.uni-muenchen.de

[**] Wir danken der DFG (SFB 749 und DIP) für finanzielle Unterstützung. Zudem danken wir der Rockwood Lithium GmbH (Frankfurt) und der BASF AG (Ludwigshafen) für die großzügige Bereitstellung von Chemikalien.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201502393> zu finden.



Schema 2. Aufbau für In-situ-Abfang-Metallierungen mit TMPLi in Anwesenheit von Metallsalzen ($\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$, MgCl_2 , $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$, $\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$) in kontinuierlichem Durchfluss (oben) und die Iodierung von 4-Brombenzoesäureethylester (**1a**) unter Durchfluss- und Batch-Bedingungen für die In-situ-Abfang-Metallierung (unten).

reagens von **1a** um TMPLi handelt. Nach Transmetallierung mit $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$ reagiert das entstehende Arylzinkreagens mit einer Reihe von Elektrophilen. Entsprechend führt eine Pd-katalysierte Negishi-Kreuzkupplung^[9] mit elektronenreichen oder elektronenarmen substituierten Aryliodiden zu den Biphenylen (**2b,c**) in 78 bzw. 77 % Ausbeute (Tabelle 1, Nr. 1 und 2).

Bei solchen In-situ-Transmetallierungen werden zudem bemerkenswerte Regioselektivitäten erhalten. Das acideste Wasserstoffatom der 3-substituierten Ethylbenzoate (**1b,c**) befindet sich in Position 2. Dieses wird folglich immer von Standardbasen wie TMPLi oder $(\text{TMP})_2\text{Mn} \cdot 2\text{MgCl}_2 \cdot 4\text{LiCl}$ deprotoniert.^[10] Unter den hier beschriebenen Reaktionsbedingungen ist die starke Base TMPLi jedoch in der Lage, in kinetisch kontrollierter Weise das Proton von Position 6 zu abstrahieren, sodass nach Negishi-Kreuzkupplung oder Kupfer-vermittelter Acylierung die trisubstituierten Arene (**2d,e**) in 73 bzw. 70 % Ausbeute gebildet werden (Nr. 3 und 4). Solche kinetischen Metallierungen, die zu einzigartigen Regioselektivitäten führen, sind nicht auf Benzoesäurederivate beschränkt. 2,4-Dichlorbenzonitril (**1d**) wird ebenfalls in Position 6 zinkiert, sodass nach einer Negishi-Kreuzkupplung das cyansubstituierte Biphenyl (**2f**) in 83 % Ausbeute entsteht (Nr. 5). 2-Brombenzonitril (**1e**) wird durch TMPLi in Anwesenheit von $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$ ebenfalls problemlos metalliert (0 °C, 40 s). Kupfer-vermittelte Reaktionen mit 3-Bromcyclohexen (0.8 Äquiv.) oder Benzoylchlorid (0.8 Äquiv.) führen zur Bildung der trisubstituierten Nitrile (**2g,h**) in 88 bzw. 73 % Ausbeute (Nr. 6 und 7). Die meisten Beispiele aus Tabelle 1 basieren auf einem 1.7-mmol-Reaktionsansatz. Jedoch wird die Skalierbarkeit einfach durch längere Laufzeiten der Reaktionen erreicht. Entsprechend ist die Herstellung des trisubstituierten Nitrils (**2g**) im 10-mmol-Maßstab ohne weitere Optimierung in 87 % Ausbeute möglich, was die beachtlichen Vorteile kontinuierlicher Prozesse verdeutlicht. Darüber hinaus werden Halogenarene

Tabelle 1: Kontinuierliche Durchfluss-Abfangmetallierungen von Arenen **1** gefolgt von Reaktionen mit Elektrophilen zu den Produkten **2**.

Nr.	Substrat	Elektrophil	Produkt ^[a]
1			
2	1a	$\text{R} = p\text{-CO}_2\text{Et}$	2c : 77% ^[b,d]
3			2d : 73% ^[b,d]
4			2e : 70% ^[b,e]
5			2f : 83% ^[b,d]
6			2g : 88% ^[b,f] (87%) ^[g]
7			2h : 73% ^[b,e]
8		$\text{NC-CO}_2\text{Et}$	2i : 84% ^[c]
9			2j : 79% ^[c]
10			2k : 69% ^[c]

[a] Ausbeute des isolierten Produkts. [b] $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$ (0.5 Äquiv.) wurde verwendet. [c] MgCl_2 (0.5 Äquiv.) wurde verwendet. [d] Erhalten mit 2 Mol-% $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ und 4 Mol-% $\text{P}(2\text{-Furyl})_3$. [e] Erhalten durch eine Cu-vermittelte Acylierung. [f] Erhalten durch eine Cu-katalysierte Allylierung. [g] Ausbeute erhalten bei einer 10 mmol Ansatzgröße.

wie **1f** und **1g**, die bekanntlich über Arinbildung zu Zersetzung neigen, unter Standardbedingungen (0 °C, 40 s) mit TMPLi in Anwesenheit von MgCl_2 (0.5 Äquiv.) *ortho*-lithiiert.^[11] Folgereaktionen mit Ethylcyanformiat (1.5 Äquiv.) oder 4-Chlorbenzaldehyd (1.5 Äquiv.) ergeben die *ortho*-funktionalisierten Halogenarene (**2i-k**) in 69–84 % Ausbeute (Nr. 8–10).

Diese In-situ-Abfang-Durchflussmetallierungen lassen sich bereitwillig auf eine Reihe hochempfindlicher elektro-

nenarmer Pyridine und Benzothiazole (**3a–h**) übertragen, die mit verschiedenen elektronenziehenden Funktionalitäten wie einem Chlorid, einem Fluorid oder einer Cyan-, Ester- oder Nitro-Gruppe substituiert sind (Tabelle 2). Folglich reagieren die 2-substituierten Pyridine (**3a,b**) unter Durchflussbedin-

Tabelle 2: Kontinuierliche Durchfluss-Abfangmetallierungen von N-Heterocyclen **3** gefolgt von Reaktionen mit Elektrophilen zu den Produkten **4**.

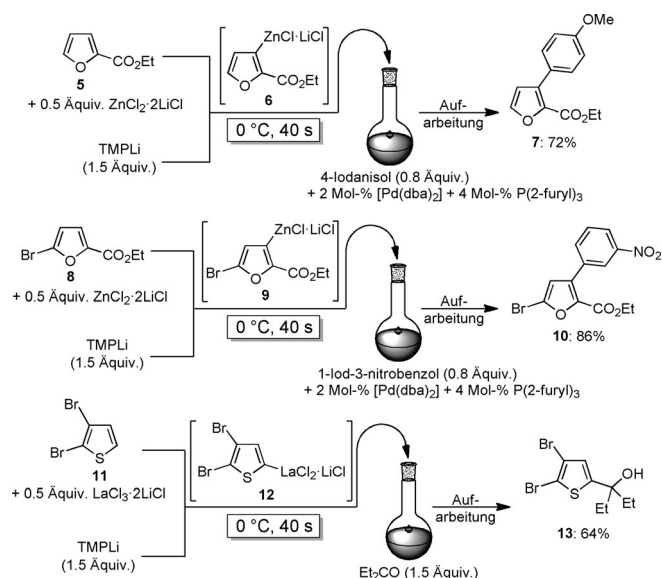
Nr.	Substrat	Elektrophil	Produkt ^[a]
1			 4a: 96% ^[c] (84%) ^[h]
2			 4b: 98% ^[b,e]
3			 4c: 80% ^[b,f]
4			 4d: 90% ^[b,e]
5			 4e: 79% ^[d]
6			 4f: 88% ^[b,e] (83%) ^[h]
7			 4g: 89% ^[d]
8			 4h: 85% ^[b,e]
9			 4i: 99% ^[b,e]
10			 4j: 89% ^[b,e] (85%) ^[h]
11			 4k: 63% ^[b,g]

[a] Ausbeute des isolierten Produkts. [b] $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$ (0.5–1.1 Äquiv.) wurde verwendet. [c] MgCl_2 (0.5 Äquiv.) wurde verwendet. [d] $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ (1.1 Äquiv.) wurde verwendet. [e] Erhalten mit 2 Mol-% $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ und 4 Mol-% $\text{P}(2\text{-Furyl})_3$. [f] Erhalten durch eine Cu-katalysierte Allylierung. [g] Erhalten mit 5 Mol-% $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$. [h] Ausbeute erhalten bei einer 8–12 mmol Ansatzgröße.

gungen in Anwesenheit von MgCl_2 oder $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$ zu den entsprechenden Pyridylmagnesium- und Pyridylzinkintermediaten. Diese bilden nach verschiedenen Abfangreaktionen wie einer Addition an 4-Chlorbenzaldehyd, einer Pd-katalysierten Negishi-Kreuzkupplung oder einer Kupfer-katalysierten Allylierung die entsprechenden 2,3-disubstituierten Pyridine (**4a–c**) in 80–98 % Ausbeute (Nr. 1–3).

Während die Metallierung von 2-Fluorpyridin (**3a**) nach dem Standard-Batch-in-situ-Abfangprotokoll (TMPLi, $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$, -78°C , 5 min)^[5,12] scheiterte, ergibt die gleiche Metallierung im Durchfluss den Alkohol (**4a**) bei einer Ansatzgröße von 12 mmol in 84 % Ausbeute. Bereits bekannte Magnesierungen von 4-funktionalisierten Pyridinen wie **3c,d** mit $\text{TMPLi} \cdot \text{LiCl}$ in Anwesenheit von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ führen zur selektiven Metallierung in Position 3.^[13] Jedoch benötigen diese tiefe Temperaturen sowie stöchiometrische Mengen Lewis-Säure. Dagegen werden die 4-funktionalisierten Pyridine (**3c,d**) unter kontinuierlichen Durchflussbedingungen mit TMPLi und $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$ oder $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ mild in Position 3 metalliert und nachfolgende Negishi-Kreuzkupplungen oder eine Kupfer-vermittelte Allylierung ergeben die 3,4-disubstituierten Pyridine (**4d–f**) in 79–90 % Ausbeute (Nr. 4–6). Des Weiteren ist im Durchfluss die Herstellung des Nitrils (**4f**) mit 8 mmol Ansatzgröße möglich, und das gewünschte Biaryl (**4f**) wird in 83 % Ausbeute isoliert. Unter unseren Standard-Durchflussbedingungen werden die 2,3-disubstituierten Pyridine (**3e,f**) mild in Position 4 metalliert. Reaktionen mit 3-Bromcyclohexan (1.0 Äquiv.) oder 4-Iodobenzotrifluorid (0.8 Äquiv.) ergeben die trisubstituierten Pyridine (**4g,h**) in 89 bzw. 85 % Ausbeute (Nr. 7 und 8). Unter unseren Durchflussmetallierungsbedingungen wird 2-Chlor-6-methoxypyridin (**3g**) in Position 5 zinkiert, und Negishi-Kreuzkupplungen mit elektronenreichen oder elektronenarmen substituierten Aryliodiden liefern die entsprechenden Biaryle (**4i,j**) in 99 bzw. 89 % Ausbeute (Nr. 9 und 10). Interessanterweise scheiterte die Metallierung von 2-Chlor-6-methoxypyridin (**3g**) mit TMPLi und $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$ in einem Batch-Reaktor, aber die Durchflussmetallierung von **3g** in einer Ansatzgröße von 10 mmol liefert das gewünschte Produkt (**4j**) in 85 % Ausbeute. Zudem scheiterte die In-situ-Abfang-Metallierung des empfindlichen 6-Nitrobenzothiazol (**3h**) bei -78°C im Batch-Prozess wegen Nebenreaktionen, die durch die Nitro-Gruppe verursacht wurden. Jedoch führt die In-situ-Zinkierung in einem Durchflussreaktor bei 0°C innerhalb von 40 s mit anschließender Negishi-Kreuzkupplung mit 4-Iodanisol (0.8 Äquiv.) zu dem 2,6-disubstituierten Benzothiazol (**4k**) in 63 % Ausbeute (Nr. 11).

Die Metallierung von Ethyl-2-furoat (**5**) mit $\text{TMPLi} \cdot \text{LiCl}$ erfolgt in Position 3 und 5 in einem Verhältnis von 4:1,^[14] aber die Verwendung von at-Basen^[15] oder In-situ-Abfangen^[5] im Batch-Prozess liefert das 3-metallierte Furan. Die Durchflussbedingungen führen zur Metallierung (0°C , 40 s) von **5** in Position 3, wobei sich die Furylzinkspezies (**6**) bildet (Schema 3). Eine Negishi-Kreuzkupplung mit 4-Iodanisol ergibt das 2,3-disubstituierte Furan (**7**) in 72 % Ausbeute. In gleicher Weise erfolgt die Metallierung von Ethyl-5-brom-2-furoat (**8**) unter Durchflussbedingungen in 40 s bei 0°C , wobei sich die Zinkspezies (**9**) bildet. Noch kürzlich benötigte eine solche Metallierung 30 min bei



Scheme 3. In-situ-Abfang-Zinkierung oder -Lanthanierung funktionalisierter Furane oder Thiophene mit TMPLi und $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$ oder $\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$ im Durchfluss.

-50°C .^[14] Pd-katalysierte Kreuzkupplung des zinkierten Furans (**9**) mit 1-Iod-3-nitrobenzol ergibt das trisubstituierte Furan (**10**) in 86 % Ausbeute (Schema 3).

Alle vorherigen Metallierungen wurden durch Behandlung eines Gemisches des zu metallierenden Substrats und MgCl_2 , $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$ oder $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ mit TMPLi durchgeführt, es können aber auch andere Salze verwendet werden. Von besonderem Interesse sind hierbei Lanthanhalogenide wie $\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$,^[16] da Organolanthanverbindungen verglichen mit Grignard-Reagentien eine höhere Reaktivität bezüglich der Carbonyladdition aufweisen. Entsprechend haben wir ein Gemisch von 2,3-Dibromthiophen (**11**) und $\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$ (0.5 Äquiv.) mit TMPLi unter Durchflussbedingungen metalliert (0°C , 40 s). Das Lanthanintermediat (**12**) wurde mit hohem Umsatz erhalten und reagierte mit Diethylketon (1.5 Äquiv.), wobei sich der tertiäre Alkohol (**13**) in 64 % Ausbeute bildet (Schema 3).

Zusammenfassend haben wir berichtet, dass die Durchflussmetallierung von Arenen und Heteroarenen mithilfe eines In-situ-Abfangens durch verschiedene Metallsalze ($\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$, MgCl_2 , $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$, $\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$) unter sehr zweckmäßigen Bedingungen (0°C , 40 s) verläuft. Die entstehenden Mg-, Zn-, Cu- oder La-organischen Verbindungen werden mit verschiedenen Elektrophilen in hohen Ausbeuten abgefangen. In mehreren Fällen werden ungewöhnliche, kinetisch kontrollierte Regioselektivitäten beobachtet. All diese Durchflussmetallierungen werden ohne weitere Optimierung nur durch Verlängerung der Reaktionszeit skaliert. Verglichen mit der Batch-Methode wurde die Anwendbarkeit dieser Durchfluss-in-situ-Abfangmetallierungen beträchtlich verbessert. Weitere Anwendungen bei komplexeren N-Heterocyclen und anderen ungesättigten Substraten sind Gegenstand aktueller Studien.

Stichwörter: Durchflussschemie · Lithierung · Magnesierung · Metallierung · Zinkierung

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 12501–12505
Angew. Chem. **2015**, 127, 12681–12685

- [1] a) J. Clayden, *Organolithiums: Selectivity for Synthesis* (Hrsg.: J. E. Baldwin, R. M. Williams), Pergamon, Oxford, **2002**; b) J. Clayden, J. Dufour, D. M. Grainger, M. Helliwell, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7488; c) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879; d) P. Beak, V. Snieckus, *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 306; e) M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2206; *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2256; f) M. Schlosser, *Organometallics in Synthesis*, 3rd ed. (Hrsg.: M. Schlosser), Wiley, New York, **2013**, Kap. 1; g) R. E. Mulvey, S. D. Robertson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 11470; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 11682; h) D. R. Armstrong, E. Crosbie, E. Hevia, R. E. Mulvey, D. L. Ramsay, S. D. Robertson, *Chem. Sci.* **2014**, 5, 3031; i) R. Chinchilla, C. Nájera, M. Yus, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2667; j) F. Foubelo, M. Yus, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 2620; k) C. Unkelbach, D. F. O'Shea, C. Strohmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 553; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 563; l) A. Salomone, F. M. Perna, A. Falcicchio, S. O. N. Lill, A. Moliterni, R. Michel, S. Florio, D. Stalke, V. Capriati, *Chem. Sci.* **2014**, 5, 528.
- [2] R. A. Olofson, C. M. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 582.
- [3] a) J. Tan, M. Akakura, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7198; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 7339; b) S. Oda, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 8165; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 8323; c) S. Oda, H. Yamamoto, *Org. Lett.* **2013**, 15, 6030.
- [4] a) A. Nagaki, Y. Takahashi, J.-i. Yoshida, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 7931; b) A. Nagaki, D. Ichinari, J.-i. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 12245; c) A. Nagaki, K. Imai, S. Ishiuchi, J.-i. Yoshida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 1914; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 1934; d) L. Kupracz, A. Kirschning, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 3375; e) J. Wu, X. Yang, Z. He, X. Mao, T. A. Hattton, T. F. Jamison, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 8416; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 8556; f) T. Fukuyama, T. Totoki, I. Ryu, *Org. Lett.* **2014**, 16, 5632; g) H. Kim, H.-J. Lee, D.-P. Kim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 1877; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 1897.
- [5] A. Frischmuth, M. Fernández, N. M. Barl, F. Achraimer, H. Zipse, G. Berionni, H. Mayr, K. Karaghiosoff, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 7928; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 8062.
- [6] Zu neuesten Fortschritten in der Durchflussschemie: a) T. Noël, S. L. Buchwald, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5010; b) M. Chen, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4247; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 4341; c) M. Chen, S. Ichikawa, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 263; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 265; d) Y. Zhang, S. C. Born, K. F. Jensen, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, 18, 1476; e) T. P. Petersen, M. R. Becker, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 7933; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 8067; f) R. J. Ingham, C. Battilocchio, D. E. Fitzpatrick, E. Sliwinski, J. M. Hawkins, S. V. Ley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 144; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 146; g) D. N. Tran, C. Battilocchio, S.-B. Lou, J. M. Hawkins, S. V. Ley, *Chem. Sci.* **2015**, 6, 1120; h) S. V. Ley, D. E. Fitzpatrick, R. J. Ingham, R. M. Myers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 3449; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 3514; i) J. M. Sauks, D. Mallik, Y. Lawryshyn, T. Bender, M. G. Organ, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, 18, 1310; j) K. S. Nalivela, M. Tilley, M. A. McGuire, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 6603; k) K. Somerville, M. Tilley, G. Li, D. Mallik, M. G. Organ, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, 18, 1315; l) K. Gilmore, D. Kopetzki, J. W. Lee, Z. Horváth, D. T. McQuade, A. Seidel-Morgenstern, P. H. Seeberger, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 12652; m) D. B. Ushakov, K. Gilmore, D. Kopetzki, D. T. McQuade, P. H. Seeberger, *Angew.*

- Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 557; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 568; n) D. Ghislieri, K. Gilmore, P. H. Seeberger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 678; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 688.
- [7] Durchflussreaktionen wurden mit kommerziell verfügbarer Ausrüstung von Uniqsis Ltd. (FlowSyn; <http://www.uniqsis.com>) durchgeführt.
- [8] a) S. H. Wunderlich, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7685; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7829; b) S. H. Wunderlich, P. Knochel, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4705.
- [9] a) E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340; b) V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585.
- [10] a) W. Lin, O. Baron, P. Knochel, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5673; b) S. H. Wunderlich, M. Kienle, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7256; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7392.
- [11] H. Heaney, *Chem. Rev.* **1962**, *62*, 81.
- [12] Metallierung von 2-Fluorpyridin mit LDA (-78°C , 4 h) und anschließende Iodolyse ergab 2-Fluor-3-iodpyridin in 85% Ausbeute: L. Estel, F. Marsais, G. Quéguiner, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2740.
- [13] a) A. Krasovskiy, V. Krasovskaya, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2958; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3024; b) M. Jaric, B. A. Haag, A. Unsinn, K. Karaghiosoff, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5451; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5582; c) B. A. Haag, M. Mosrin, H. Ila, V. Malakhov, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9794; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9968.
- [14] F. M. Piller, P. Knochel, *Synthesis* **2011**, 1751.
- [15] a) Y. Kondo, M. Shilai, M. Uchiyama, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3539; b) R. E. Mulvey, F. Mongin, M. Uchiyama, Y. Kondo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3802; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3876; c) S. E. Baillie, V. L. Blair, D. C. Blakemore, D. Hay, A. R. Kennedy, D. C. Pryde, E. Hevia, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1985; d) K. Snégaroff, J.-M. L'Hélgoual'ch, G. Bentabed-Ababsa, T. T. Nguyen, F. Chevallier, M. Yonehara, M. Uchiyama, A. Derdour, F. Mongin, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10280; e) G. Dayaker, A. Sreeshailam, F. Chevallier, T. Roisnel, P. R. Krishna, F. Mongin, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2862.
- [16] a) G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 29; b) S. Kobayashi, M. Sugiura, H. Kitagawa, W. W.-L. Lam, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2227; c) A. Krasovskiy, F. Kopp, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 497; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 511; d) A. Metzger, A. Gavryushin, P. Knochel, *Synlett* **2009**, 1433; e) K. C. Nicolaou, A. Krasovskiy, V. É. Trépanier, D. Y.-K. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4217; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4285.

Eingegangen am 14. März 2015

Online veröffentlicht am 14. Mai 2015