

Kreuzkupplungen

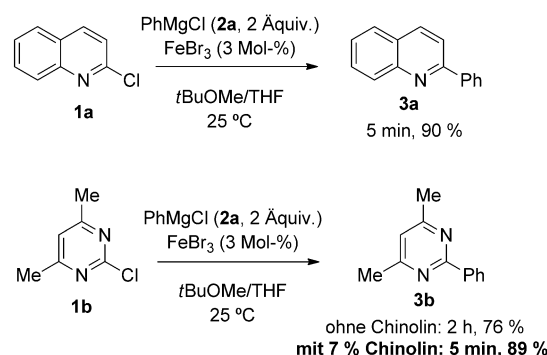
Ligandenbeschleunigte Eisen- und Cobalt-katalysierte Kreuzkupplung zwischen N-Heteroarylhalogeniden und Arylmagnesiumreagentien**

Olesya M. Kuzmina, Andreas K. Steib, John T. Markiewicz, Dietmar Flubacher und Paul Knochel*

Übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungen gehören zu den geläufigsten C-C-Verknüpfungsreaktionen bei der Herstellung von Pharmazeutika und Agrochemikalien.^[1] Eine Vielzahl von Pd-katalysierten Kupplungsreaktionen (z.B. Suzuki-, Negishi-, Kumada-Kreuzkupplungen usw.) dominieren dieses Gebiet, da verschiedenste Phosphanliganden diesen Reaktionen Generalität verleihen und somit nahezu jede Art von Kreuzkupplung durchgeführt werden kann, vorausgesetzt der geeignete Ligand wurde gewählt.^[2] Dennoch hindern der Preis und die Toxizität von Pd dessen industrielle Anwendung. Kreuzkupplungen mit anderen Übergangsmetallen wie Fe und Co repräsentieren eine gute Alternative.^[3] Kürzlich wurden große Fortschritte bei Fe-katalysierten C(sp²)-C(sp³)-Kupplungen erzielt.^[4] Dagegen stellt die Bildung von C(sp²)-C(sp²)-Bindungen noch ein Problem dar aufgrund der unerwünschten Homokupplung der Grignard-Verbindung.^[5] Nakamura und Mitarbeiter haben gezeigt, dass N-heterocyclische Carbenliganden (NHC) diese Homokupplung bei Fe- und Co-katalysierten Aryl-Aryl-Kreuzkupplungen beinahe komplett unterdrücken.^[6–8] Während dies eine große Verbesserung darstellt, sind NHC-Liganden teuer, und sogar unter optimierten Bedingungen werden für einen vollständigen Umsatz hohe Temperaturen und lange Reaktionszeiten benötigt. Es steht außer Frage, dass neue Ligandensysteme für die Eisenkatalyse entwickelt werden müssen. Vor kurzem haben wir berichtet, dass die Verwendung von *t*BuOMe als Lösungsmittel zu einer drastischen Verminderung der Homokupplung führt und dass somit Fe-katalysierte Aryl-Heteroaryl-Kupplungen bei Raumtemperatur durchgeführt werden können.^[9] Im Verlauf weiterer Studien machten wir nun die unerwartete Entdeckung, dass Chinolin oder Isochinolin als Ligand bei Fe-katalysierten

Kreuzkupplungen zu verbesserten Ausbeuten und höheren Reaktionsgeschwindigkeiten führt. Hier berichten wir nun über die Bandweite dieser neuen ligandenbeschleunigten Kreuzkupplung und ihre Erweiterung von der Fe-Katalyse auf die Co-Katalyse.

Wohingegen die Kreuzkupplung von 2-Chlorchinolin (**1a**) mit PhMgCl (**2a**) in Gegenwart von 3 % FeBr₃ in *t*BuOMe/THF bei 25 °C in 5 min beendet ist und das phenylierte Produkt **3a** in 90 % Ausbeute ergibt (Schema 1), benötigt die



Schema 1. Erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit und gesteigerte Ausbeute bei einer Fe-katalysierten Kreuzkupplung in Gegenwart von Chinolin.

Kreuzkupplung von 2-Chlorpyrimidin (**1b**) unter denselben Bedingungen 2 h und liefert das arylierte Pyrimidin **3b** in 76 % Ausbeute. Wenn man nun die gleiche Reaktion in Gegenwart von 7 Mol-% Chinolin ausführt, so kann man nach einer Reaktionszeit von nur 5 min (was einer ca. 50-mal schnellere Reaktion entspricht!) das Produkt **3b** in 89 % Ausbeute isolieren (Schema 1).

Als nächstes testeten wir verschiedene Liganden. Wir bemerkten, dass sich klassische Zusätze in der Eisenkatalyse, wie z.B. NMP und TMEDA, negativ unter unseren Bedingungen auswirken (vergleiche Nr. 1–4 in Tabelle 1).^[4c] Daraufhin untersuchten wir systematisch substituierte Chinoline. Die Reaktionsgeschwindigkeit wird durch Chinoline mit einem Methylsubstituenten in Position 2 und 8 weniger stark gesteigert (Nr. 5 und 6), wohingegen eine Methylgruppe in Position 6 eine kleine Verbesserung bringt (Nr. 7). Benzo[*h*]chinolin und Acridin führen sogar zu weniger Ausbeute (Nr. 8 und 9). Elektronenschiebende Gruppen weisen einen positiven Effekt vor, wohingegen elektronenziehende Gruppen die katalytische Aktivität des Chinolins verringern (vergleiche Nr. 10–14). Schließlich erhielten wir mit Isochinolin die besten Ergebnisse (Nr. 15; 92 % Ausbeute nach 15 min). 1-Methylisochinolin zeigt eine ähnliche katalytische

[*] Dipl.-Chem. O. M. Kuzmina, Dipl.-Chem. A. K. Steib, Dr. J. T. Markiewicz, 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

Dr. D. Flubacher

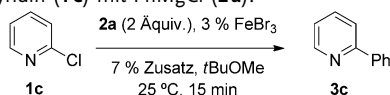
Novartis Pharma AG

Novartis Campus, 4056 Basel (Schweiz)

[**] Wir danken dem Europäischen Forschungsrat (ERC) für finanzielle Unterstützung im Zuge des Siebten Rahmenprogramms der Europäischen Union (FP7/2007-2013) ERC Grant Agreement No. 227763. Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung sowie BASF AG und Rockwood Lithium GmbH für großzügige Chemikalienspenden. O.M.K. dankt der Novartis Pharma AG für finanzielle Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201210235> zu finden.

Tabelle 1: Verschiedene Zusätze für die Fe-katalysierte Kreuzkupplung von 2-Chlorpyridin (**1c**) mit PhMgCl (**2a**).



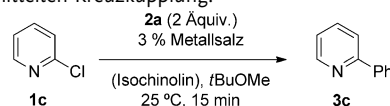
Nr.	Zusatz	Ausbeute 3c [%] ^[a]
1	ohne Zusatz	40
2	Chinolin	75
3	NMP ^[b]	0
4	TMEDA ^[c]	32
5	2-Methylchinolin	67
6	8-Methylchinolin	48
7	6-Methylchinolin	82
8	Benzo[<i>h</i>]chinolin	30
9	Acridin	32
10	4-Methoxychinolin	73
11	6-Methoxychinolin	82
12	4-[(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy]chinolin	75
13	6-[(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy]chinolin	83
14	Chinolin-3-carbonitril	43
15	Isochinolin	92 (89)^[d]
16	1-Methylisochinolin	91
17	1-Benzyl-6,7-dimethoxyisochinolin	28
18	2,9-Diphenyl-1,10-phenanthrolin	27
19	4-(Dimethylamino)pyridin	25
20	Styrol	40
21	1-Methoxy-3-vinylbenzol	67
22	1-Methoxy-4-vinylbenzol	68
23	2-Vinylpyridin	37

[a] Ausbeute bestimmt nach 15 min durch GC-Analyse. Undecan wurde als interner Standard benutzt. [b] NMP = *N*-Methyl-2-pyrrolidon. [c] TMEDA = *N,N,N',N'*-Tetramethylethylen-1,2-diamin. [d] Ausbeute an isoliertem Produkt in Klammern.

Aktivität wie Isochinolin, wohingegen elektronenreiches 1-Benzyl-6,7-dimethoxyisochinolin ein schlechteres Ergebnis aufweist (Nr. 16 und 17). Heterocyclen mit zwei Stickstoffatomen behinderten die Reaktion (Nr. 18 und 19). Wir haben bereits darüber berichtet, dass 4-Fluorstyrol Co-katalysierte Kupplungen vermittelt.^[10] Dennoch zeigt Styrol keine katalytische Aktivität (Nr. 20), und verschiedene substituierte Styrole steigerten die Reaktionsgeschwindigkeit nur marginal (Nr. 21–23). Zuletzt haben wir die Menge an Isochinolin von 1–100% variiert und haben 10% des Liganden als optimal eingestuft. Wir haben auch bestimmt, dass Isochinolin (oder Chinolin) während der Kreuzkupplung nicht aufgebraucht wird.

Darauffin haben wir überprüft, ob andere Metallsalze mit Isochinolin ebenfalls beschleunigte Kreuzkupplungen eingehen. Um auszuschließen, dass Spuren von Kupfer in kommerziellen Eisensalzen die Ursache für die beobachtete katalytische Aktivität sind,^[11] haben wir CuBr₂ getestet und herausgefunden, dass nur eine minimale Aktivität zu messen war (vergleiche Nr. 1,2 mit Nr. 3,4 in Tabelle 2). Ein Gemisch aus FeBr₃ und CuBr₂ zeigte kein synergistische Wirkung (Nr. 5), und Vanadiumsalze zeigten nur eine geringe Aktivität (Nr. 6–9). Isochinolin kann auch als Ligand bei Co-katalysierten Reaktionen verwendet werden, um die Ausbeute zu steigern (Nr. 12 und 13). Da Fe und Co ähnliche Aktivitäten

Tabelle 2: Verwendung von verschiedenen Übergangsmetallen bei Isochinolin-vermittelten Kreuzkupplung.



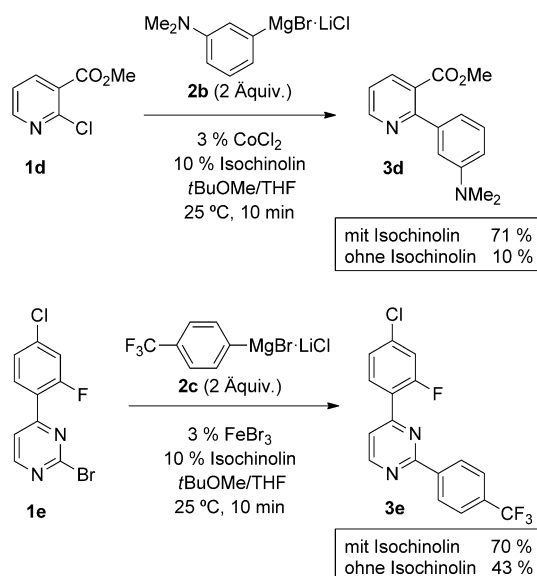
Nr.	Metallsalz	Isochinolin (Mol-%)	Ausbeute 3c ^[a] [%]
1	FeBr ₃	0	40
2	FeBr₃	10	92 (89)^[b]
3	CuBr ₂ ^[c]	0	0
4	CuBr ₂	10	2
5	FeBr ₃ + CuBr ₂	10	89
6	VCl ₃	0	0
7	VCl ₃	10	2
8	VCl ₄	0	5
9	VCl ₄	10	9
10	MnCl ₂	0	28
11	MnCl ₂	10	14
12	CoCl ₂	0	46
13	CoCl₂	10	90

[a] Ausbeute bestimmt nach 15 min durch GC-Analyse. Undecan wurde als interner Standard verwendet. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt in Klammern. [c] Cu₂O wurde auch verwendet und ergab das gleiche Resultat.

aufweisen, haben wir die Bandbreite unseres neuen katalytischen Systems mit beiden Übergangsmetallen untersucht.

Elektronenarme Pyridine wie **1d** liefern mit dem Grignard-Reagens **2b** in Gegenwart von Isochinolin das Produkt **3d** mit 71% Ausbeute (isoliert), wohingegen die Reaktion in Abwesenheit von Isochinolin nur zu geringem Umsatz führt und **3d** mit nur 10% Ausbeute ergibt. Pyrimidin **1e** reagiert mit dem Grignard-Reagens **2c** binnen 10 min vollständig, mit oder ohne Isochinolin. Allerdings wird in Abwesenheit von Isochinolin mehr von der Ausgangsverbindung zu unlöslichen, polymeren Nebenprodukten umgesetzt. In diesem Fall steigert der Isochinolin-Zusatz nicht den Umsatz, sondern er minimiert die Bildung von Nebenprodukten (Schema 2).

Unter Verwendung von Isochinolin als Ligand (10%) waren wir in der Lage, die erwarteten Kreuzkupplungsprodukte mit einer Vielzahl von chlor- und bromsubstituierten Pyridinen sowohl mit einer Auswahl an Grignard-Verbindungen zu erhalten. Gute Ausbeuten der substituierten Pyridine **3f–3m** (65–91%) wurden erzielt, besonders mit elektronenreichen Grignard-Reagentien (Nr. 1–6 in Tabelle 3), sowie mit dem elektronenarmen 4-Fluorphenylmagnesiumbromid **2j** bei der Synthese des Pyridins **3i** (77–79% Ausbeute, Nr. 7). Wir waren auch in der Lage, das mehrfach funktionalisierte Pyridin **1m** mit dem empfindlichen, ester-substituierten Grignard-Reagens **2k** zu dem Derivat **3m** zu koppeln (65% Ausbeute; Nr. 8). Oft liefen Co- und Fe-katalysierte Kupplungen mit vergleichbaren Ausbeuten ab, und es erwies sich als schwierig, eines der beiden Metallsalze als bevorzugten Katalysator zu bestimmen. Pyrimidine, welche verbreitete Struktur motive in Pharmazeutika darstellen, können mit den beschriebenen Grignard-Verbindungen hergestellt werden, um die funktionalisierten N-Heterocyclen **3p–3s** mit einer 60–95% Ausbeute hervorzubringen (Nr. 11–14). Triazine sind von großer Bedeutung als Bausteine für

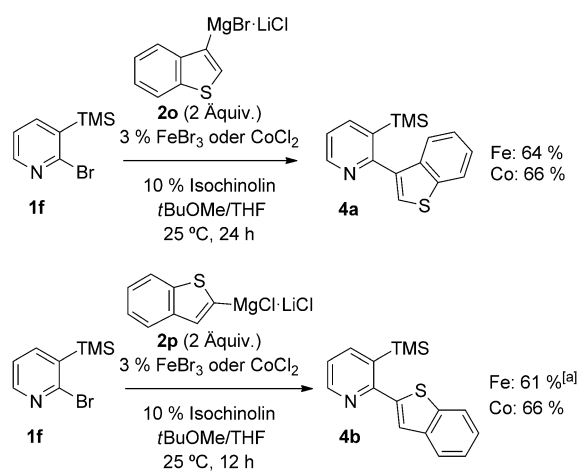


Scheme 2. Co- und Fe-katalysierte Kreuzkupplungen mit und ohne Isochinolin.

Materialien und für Agrochemikalien. Nach unserer neuen Methode können verschiedene Chlortriazine mit Magnesiumverbindungen zu den gewünschten Produkten gekuppelt werden (**3t–3w**, 61–84 % Ausbeute; Nr. 15–18).

Die Synthese von Heteroaryl-Heteroaryl-Kupplungsprodukten ist oft herausfordernd. Im Fall von Pd- oder Ni-Katalyse beobachtet man oft eine Desaktivierung des Katalysators aufgrund einer Chelatisierung des Produkts.^[12] Dennoch beobachteten wir, dass sowohl Fe- als auch Co-Katalysatoren mit 10 % Isochinolin Kreuzkupplungen der Grignard-Verbindungen **2o** und **2p** unter Bildung der Heterobiaryle **4a** und **4b** in 61–66 % Ausbeute vermitteln (Schema 3).

Empfindliche funktionelle Gruppen wie C-C-Dreifachbindungen, die leicht eisenkatalysierte Carbometallierungen eingehen,^[13] resultierten in niedrigen Ausbeuten der Kreuzkupplungsprodukte. Hier führte die Zugabe von 3 % CoCl₂ und 10 % Isochinolin zu einer Verbesserung: Das Pyridin **6**

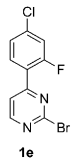
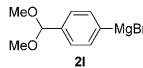
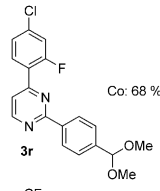
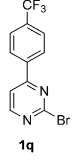
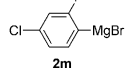
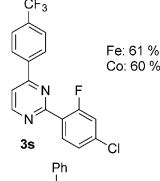
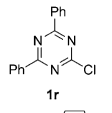
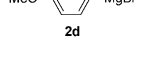
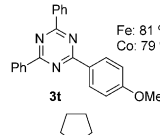
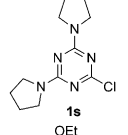

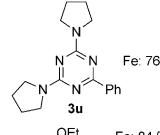
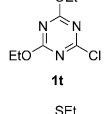

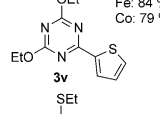
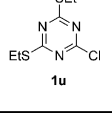
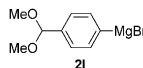
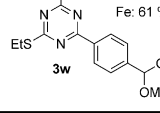


Scheme 3. Heteroaryl-Heteroaryl-Kreuzkupplung zwischen Brompyridin **1f** und Benzothiophen. [a] Reaktion bei 50 °C.

Tabelle 3: Bandbreite der Co- und Fe-katalysierten Kreuzkupplungen unter Verwendung von Isochinolin als Ligand.

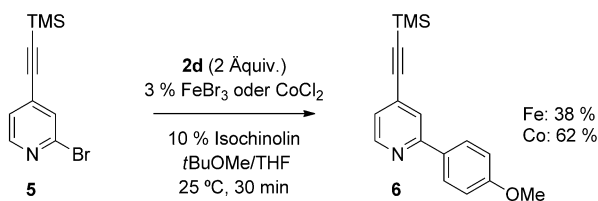
$\text{FG} \text{---} \text{N} \text{---} \text{X} \xrightarrow[25\text{ }^{\circ}\text{C, 15 min}]{\text{RMgX} \cdot \text{LiCl} (2, 2 \text{ Äquiv.}), 3\% \text{ FeBr}_3 \text{ oder } \text{CoCl}_2, 10\% \text{ Isochinolin, } t\text{BuOMe/THF}}$			
Nr.	Startmaterial	Grignard-Reagens	Produkt ^[a]
1	1f	2d	3f Fe: 91 % Co: 85 %
2	1g	2e	3g Fe: 82 % Co: 77 %
3	1h	2f	3h Fe: 65 % Co: 70 %
4	1i	2g	3i Fe: 71 % Co: 79 %
5 ^[b]	1j	2h	3j Co: 82 %
6 ^[c]	1k	2i	3k Co: 65 %
7	1l	2j	3l Fe: 77 % Co: 79 %
8	1m	2k	3m Fe: 65 %
9	1n	2d	3n Co: 78 %
10	1o	2j	3o Fe: 82 % Co: 67 %
11 ^[d]	1b	2b	3p Fe: 78 % Co: 63 %
12 ^[e]	1p	2g	3q Fe: 95 %

Tabelle 3: (Fortsetzung)

Nr.	Startmaterial	Grignard-Reagens	Produkt ^[a]
13			 Co: 68 %
14			 Fe: 61 % Co: 60 %
15			 Fe: 81 % Co: 79 %
16 ^[f]			 Fe: 76 %
17 ^[g]			 Fe: 84 % Co: 79 %
18			 Fe: 61 %

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt nach Aufreinigung durch Säulenchromatographie. [b] Reaktion bei 25 °C für 5 h. [c] Reaktion bei 25 °C für 1 h. [d] Reaktion bei 25 °C für 30 min. [e] 4 Äquivalente **2g**. [f] Reaktion bei 50 °C für 12 h. [g] Reaktion bei 25 °C für 12 h.

konnte in einer Ausbeute von 62 % isoliert werden (Schema 4).



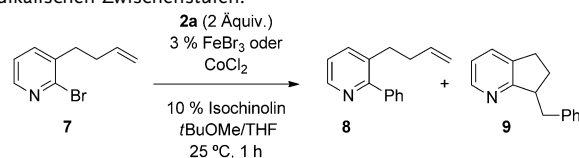
Schema 4. Kreuzkupplungen von Pyridinen mit Acetylen-Substituenten.

Um einen Einblick in die Fe- und Co-katalysierten Kreuzkupplungen zu erlangen, haben wir die „Radikaluhr“ **7** hergestellt.^[14] Die Reaktion des ungesättigten Pyridins **7** mit PhMgCl (**2a**) unter Verwendung von FeBr₃ oder CoCl₂ lieferte ein 4:1-Gemisch des erwarteten Kreuzkupplungsprodukts **8** und des cyclisierten Pyridins **9**, was einen Hinweis auf radikalische Intermediate lieferte.

Die Zugabe von Isochinolin änderte nicht das Produktverhältnis, steigerte aber, wie erwartet, die Ausbeuten (ver-

gleiche Nr. 1–4 in Tabelle 4). Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Fe- und Co-katalysierte Kreuzkupplungen zumindest teilweise einem radikalischen Mechanismus folgen. In-

Tabelle 4: Cyclisierung von **7** als Hinweis auf das Vorhandensein von radikalischen Zwischenstufen.



Nr.	Katalysator	8/9	Ausbeute [%] ^[a]
1	FeBr ₃	80:20	47
2	FeBr ₃ /Isochinolin	80:20	62
3	CoCl ₂	80:20	72
4	CoCl ₂ /Isochinolin	80:20	78
5 ^[b]	[Pd(PPh ₃) ₄]	100:0	64
6	[NiCl ₂ (dppe)]	95:5	67

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt nach Aufreinigung durch Säulenchromatographie. [b] Reaktion bei 50 °C.

teressanterweise liefern die entsprechenden Pd- und Ni-katalysierten Kreuzkupplungen unter Verwendung von 3 % [Pd(PPh₃)₄] oder 3 % [NiCl₂(dppe)] gar kein bzw. wesentlich weniger cyclisiertes Produkt. Weiterführende mechanistische Studien, um die aktive Oxidationsstufe zu bestimmen, werden gerade in unseren Laboren unternommen.

Zusammenfassend haben wir demonstriert, dass Isochinolin (und Chinolin) als effizienter Ligand in Fe- und Co-katalysierten Kreuzkupplungen fungieren kann. Es erhöht sowohl die Geschwindigkeit als auch die Ausbeute solcher Reaktionen. Durch Zugabe von nur 10 % Isochinolin ist es jetzt möglich, Substrate mit komplexen funktionellen Gruppen zu kuppeln, was sonst mit verminderten Ausbeuten erfolgen würde (siehe Tabelle 3). Derzeit untersuchen wir die Verwendung von anderen N-Heterocyclen und ähnlichen Verbindungen als Liganden für die Co- und Fe-Katalyse, um die Bandbreite dieser Reaktion zu erweitern.

Experimentelles

Repräsentatives Protokoll: Herstellung von **3f** (Nr. 1 in Tabelle 3): Eine Lösung des Grignard-Reagenzes **2d** (1 mL, 2 Äquiv., 1.0 M in THF mit 1 Äquiv. LiCl) wurde tropfenweise zu einer Suspension von FeBr₃ (4.4 mg, 0.015 mmol, 0.03 Äquiv.), Isochinolin (6.5 mg, 0.05 mmol, 0.10 Äquiv.) und 2-Chlor-3-(trimethylsilyl)pyridin (**1f**; 93 mg, 0.5 mmol, 1 Äquiv.) in *t*BuOMe (2.5 mL) bei 25 °C zugegeben. Die Suspension wurde bei 25 °C für 15 min gerührt, bevor gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung hinzugegeben wurde. Das Gemisch wurde mit CH₂Cl₂ verdünnt, und es wurde eine EDTA-Lösung (1.0 M, H₂O) zugegeben. Dieses Gemisch wurde bei 25 °C für 15 min gerührt, und dann durch Celite gefiltert. Nach dem Auswaschen des Celites mit CH₂Cl₂ wurde gesättigte wässrige NaCl-Lösung zugegeben, und das Gemisch wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, um das Rohprodukt zu erhalten, das durch Säulenchromatographie aufgereinigt wurde. **3f** (117 mg, 91 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

Eingegangen am 22. Dezember 2012
Online veröffentlicht am 25. März 2013

Stichwörter: Cobalt · Eisen · Isochinolin · Kreuzkupplungen · Pyridine

- [1] a) N. Miyaura, *Cross-Coupling Reactions. A Practical Guide*, Springer, Berlin, **2002**; b) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, A. de Meijere), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; c) *Organotransition Metal Chemistry* (Hrsg.: J. F. Hartwig), University Science Books, Sausalito, CA, **2010**.
- [2] a) *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **2002**; b) N. C. Bruno, M. T. Tudge, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 916; c) S. E. Denmark, C. S. Regens, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1486; d) C. Han, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7532; e) 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.
- [3] a) C. Bolm, J. Legros, J. Le Pailh, L. Zani, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217; b) H. Shinokubo, K. Oshima, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2081; c) H. Yorimitsu, K. Oshima, *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 441; d) *Iron Catalysis in Organic Chemistry: Reactions and Applications* (Hrsg.: B. Plietker), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**; e) S. Enthaler, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3363; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3317; f) B. D. Sherry, A. Fürstner, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1500; g) C. Bolm, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 420; h) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1390; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1364; i) C. Gosmini, A. Moncomble, *Isr. J. Chem.* **2010**, *50*, 568; j) G. Cahiez, A. Moyeux, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1435.
- [4] a) M. Tamura, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1487; b) J.-L. Fabre, M. Julia, J.-N. Verpeaux, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2469; c) A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 632; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 609; d) A. Fürstner, A. Leitner, M. Méndez, H. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13856; e) R. Martin, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4045; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3955; f) T. Nagano, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1297; g) M. Nakamura, S. Ito, K. Matsuo, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3686; h) R. B. Bedford, D. W. Bruce, R. M. Frost, J. W. Goodby, M. Hird, *Chem. Commun.* **2004**, 2822; i) G. Cahiez, V. Habiak, C. Duplais, A. Moyeux, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4442; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4364; j) A. Guérinot, S. Reymond, J. Cossy, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6641; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6521; k) A. Fürstner, R. Martin, H. Krause, G. Seidel, R. Goddard, C. W. Lehmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8773; l) D. Noda, Y. Sunada, T. Hatakeyama, M. Nakamura, H. Nagashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6078; m) T. M. Gøgsig, A. T. Lindhardt, T. Skrydstrup, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4886; n) B.-J. Li, L. Xu, Z.-H. Wu, B.-T. Guan, C.-L. Sun, B.-Q. Wang, Z.-J. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14656; o) A. K. Steib, T. Thaler, K. Komeyama, P. Mayer, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3361; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3303; p) S. K. Ghorai, M. Jin, T. Hatakeyama, M. Nakamura, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1066.
- [5] Zu Fe-katalysierten Homokupplungen: a) M. S. Kharasch, E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2316; b) H. Felkin, B. Meunier, *J. Organomet. Chem.* **1978**, *146*, 169; c) T. Nagano, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 491; d) G. Cahiez, C. Chaboche, F. Mahuteau-Betzer, M. Ahr, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1943; e) W. Liu, A. Lei, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 610; f) G. Cahiez, A. Moyeux, J. Buendia, C. Duplais, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13788.
- [6] a) T. Hatakeyama, M. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9844; b) T. Hatakeyama, S. Hashimoto, K. Ishizuka, M. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11949.
- [7] a) I. Sapountzis, W. Lin, C. C. Kofink, C. Despotopoulou, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1682; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1654; b) T. J. Korn, M. A. Schade, S. Wirth, P. Knochel, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 725; c) G. Dunet, P. Knochel, *Synlett* **2006**, 407; d) C. C. Kofink, B. Blank, S. Pagano, N. Götz, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2007**, 1954.
- [8] a) H. Ohmiya, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1240; b) M. Amatore, C. Gosmini, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2119; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2089; c) C. Gosmini, J.-M. Bégouin, A. Moncomble, *Chem. Commun.* **2008**, 3221; d) A. Moncomble, P. Le Floch, C. Gosmini, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4770; e) G. Cahiez, C. Chaboche, C. Duplais, A. Moyeux, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 277; f) K. Murakami, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2373; g) J.-M. Bégouin, M. Rivard, C. Gosmini, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 5972; h) X. Qian, A. Auffrant, A. Felouat, C. Gosmini, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 10586; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10402; i) A. Moncomble, P. Le Floch, A. Lledos, C. Gosmini, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5056; j) L. Nicolas, P. Angibaud, I. Stansfield, P. Bonnet, L. Meerpoel, S. Reymond, J. Cossy, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 11263; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11101.
- [9] O. M. Kuzmina, A. K. Steib, D. Flubacher, P. Knochel, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4818.
- [10] a) A. E. Jensen, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 79; b) C. J. Rohbogner, C. R. Diène, T. J. Korn, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1918; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1874.
- [11] Zur Rolle von Verunreinigungen: a) S. L. Buchwald, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5694; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5586; b) P.-F. Larsson, A. Correa, M. Carril, P.-O. Norrby, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5801; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5691; c) I. Thomé, A. Nijs, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 979.
- [12] a) G. S. Hanan, U. S. Schubert, D. Volkmer, E. Rivière, J.-M. Lehn, N. Kyritsakas, J. Fischer, *Can. J. Chem.* **1997**, *75*, 169; b) C. Kaes, A. Katz, M. W. Hosseini, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3553; c) S. Bedel, G. Ulrich, C. Picard, P. Tisnès, *Synthesis* **2002**, 1564; d) *Comprehensive Coordination Chemistry II, Vol. 1* (Hrsg.: J. A. McCleverty, T. J. Meyer), Elsevier, Oxford, **2004**, S. 1.
- [13] a) M. Hojo, Y. Murakami, H. Aihara, R. Sakuragi, Y. Baba, A. Hosomi, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 641; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 621; b) D. Zhang, J. M. Ready, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15050; c) E. Shirakawa, D. Ikeda, S. Masui, M. Yoshida, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 272; d) L. Ilies, T. Yoshida, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16951.
- [14] a) K. Wakabayashi, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5374; b) H. Ohmiya, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1886; c) G. Manolikakes, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 211; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 205; d) M. Guisán-Ceinos, F. Tato, E. Bunuel, P. Calle, D. J. Cárdenas, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1098.