

Magnesierung funktionalisierter Heterocyclen und Acrylate unter Verwendung von $\text{TMPPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ in kontinuierlichem Fluss^{**}

Trine P. Petersen, Matthias R. Becker und Paul Knochel*

Abstract: Es wird eine Durchflussmethode für die Metallierung funktionalisierter Heterocyclen (Pyridine, Pyrimidine, Thiophene und Thiazole) und verschiedener Acrylate unter Verwendung der starken, nichtnukleophilen Base $\text{TMPPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ beschrieben. Die Flussbedingungen ermöglichen Magnesierungen unter zweckmäßigeren Bedingungen als die entsprechenden Kolbenreaktionen, die oft tiefe Temperaturen und lange Reaktionszeiten benötigen. Ferner sind die Durchflussreaktionen ohne weitere Optimierung skalierbar und erlauben Metallierungen, die nicht das gewünschte Produkt im Reaktionskolben ergeben, wie die Magnesierung empfindlicher Acrylderivate. Die Magnesiumspezies reagieren im Anschluss mit verschiedenen Elektrophilen, wodurch vielfältige Funktionalitäten eingeführt werden.

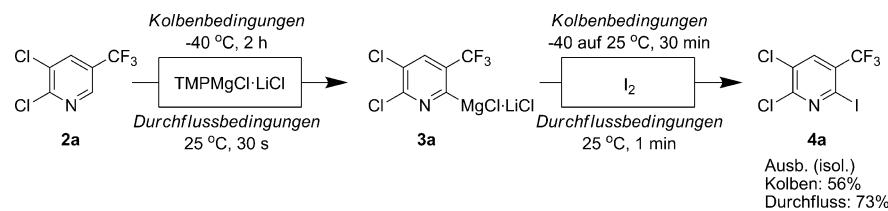
In der akademischen Forschung erfolgen die meisten metallorganischen Reaktionen, einschließlich dirigierter Metallierungen,^[1] in Reaktionskolben (Batch-Methode), es besteht allerdings ein Interesse daran, solche Reaktionen unter Flussbedingungen durchzuführen.^[2] Gewöhnlich ergeben sich mit der Durchflussmethode günstigere Reaktionsbedingungen wegen des besseren Wärmeaustauschs und schnelleren Mischens der Reagentien in Durchflussreaktoren als im Kolben; zusätzlich können so auch Selektivitätsprobleme gelöst werden. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass kontinuierlich arbeitende Flussreaktoren die sichere Handhabung giftiger oder explosiver Verbindungen ermöglichen.^[3] Pionierarbeiten

der Gruppen von Yoshida,^[4] Ley,^[5] Haswell^[6] und Organ^[7] haben bereits gezeigt, dass Flussbedingungen das Substratspektrum von wichtigen metallorganischen Reaktionen wie dem Halogen-Lithium-Austausch,^[8] Suzuki-Kupplungen^[9] und Murahashi-Kupplungen^[10] vergrößern können.

Kürzlich haben wir über die Verwendung der THF-löslichen Base $\text{TMPPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1; TMP = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidyl) berichtet, mit der eine Vielzahl mehrfach funktionalisierter, ungesättigter Substrate magnesierte werden

kann.^[11] Die Metallierung empfindlicher N-Heterocyclen wie Pyridine, die elektronenziehende Substituenten tragen, gelingt so trotz tiefkalten Temperaturen (bis -78°C). Die tiefen Temperaturen sind notwendig, um Dimerisierungen durch nukleophile Additionen an den Pyridinring zu vermeiden. Hier berichten wir, dass die Base 1 die Magnesierung einer Vielzahl empfindlicher N-Heterocyclen bei beispiellos hohen Temperaturen und kurzen Reaktionszeiten ermöglicht. Darüber hinaus erlaubt die Durchflussmethode die Metallierung verschiedener Acrylate, die sonst nicht zugänglich wären.

Zu Beginn unserer Untersuchungen konzentrierten wir uns auf die Magnesierung des sehr elektronenarmen 2,3-Dichlor-5-trifluormethylpyridins (2a). Im Kolben war die gesamte Umsetzung von 2a zum magnesierten Zwischenprodukt 3a nach 2 h bei -40°C beendet, und anschließende Iodolyse ergab das tetrasubstituierte Pyridin 4a in einer Ausbeute von 56% (Schema 1). Höhere Reaktionstemperaturen führten aufgrund von Oligomerisierung zu erheblicher Zersetzung des Pyridylmagnesiumreagens. Allerdings waren



Schema 1. Vergleich der Kolben- und Durchflussbedingungen für die Metallierung von 2,3-Dichlor-5-trifluormethylpyridin (2a) unter Verwendung von $\text{TMPPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1) und anschließender Iodolyse.

wir in der Lage, mithilfe einer kontinuierlich arbeitenden Durchflussapparatur^[12] aus drei Pumpen, einem Glaschip-Reaktor und einer Reaktorschleife nach Optimierung das Grignard-Reagens 3a im Glaschip-Reaktor bei 25°C und einer Reaktionszeit von 30 s in einer Ausbeute $> 75\%$ herzustellen. Die nachfolgende Reaktion mit Iod im Glaschip-Reaktor und der Reaktorschleife (bei 25°C und einer Reaktionszeit von 1 min) ergab das gewünschte Pyridin 4a in einer Ausbeute von 73%.^[13] Das magnesierte Pyridin reagierte auch gut mit Benzaldehyd, was zum funktionalisierten Pyridin 4b in 80% Ausbeute führte (Tabelle 1, Nr. 1). Die Verwendung von Aceton, das anfällig für Enolisierungen anstelle von Additionsreaktionen ist, lieferte den tertiären Alkohol 4c in 63% Ausbeute (Tabelle 1, Nr. 2). Der praktikablere Temperaturbereich für die Anwendung der Durchflussmethode ist ein entscheidender Vorteil dieses Verfahrens.

Die Metallierung von 3-Chlorpyridin (2b) durch $\text{TMPPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1) war unter Flussbedingungen nach 1 min

[*] Dr. T. P. Petersen, M. R. Becker, 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 Villum Fonden (T.P.P.) und dem SFB 749 (DFG) für finanzielle Unterstützung. TMP = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidyl

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201404221> zu finden.

Tabelle 1: Kontinuierliche Durchflussmetallierung funktionalisierter Pyridine und Pyrimidine, gefolgt von der Reaktion mit Elektrophilen.

Nr.	N-Heterocyclus [Metallierungsbedingungen]	Elektrophil [Reaktionsbedingungen]	Produkt, Ausb. [c] [%]	Elektrophil (E)	
				X = N, CH	62–95%
1		Benzaldehyd [2.9 Äquiv., 25 °C, 1.5 min]		2a	4b: 80
2	2a	Aceton [10 Äquiv., 25 °C, 2.4 min]		2a	4c: 63
3		DMF [6 Äquiv., 25 °C, 5 min]		2b	4d: 78
4	2b	Allylbromid ^[a] [1.2 Äquiv., 25 °C, 8 s]		2b	4e: 74
5	2b	I_2 [1.2 Äquiv., 25 °C, 2 min]		2b	4f: 66
6	2b	4-Iodtoluol ^[b] [1.5 Äquiv., 50 °C, 27 min]		2b	4g: 76
7	2b	4-Iodanisol ^[b] [1.5 Äquiv., 50 °C, 27 min]		2b	4h: 95
8		DMF [6 Äquiv., 25 °C, 2 min]		2c	4i: 84
9	2c	Allylbromid ^[a] [1.2 Äquiv., 25 °C, 8 s]		2c	4j: 78

Tabelle 1: (Fortsetzung)

Nr.	N-Heterocyclus [Metallierungsbedingungen]	Elektrophil [Reaktionsbedingungen]	Produkt, Ausb. [c] [%]
10	2c	I_2 [1.2 Äquiv., 25 °C, 2 min]	
11		4-Chlorbenzaldehyd [1.7 Äquiv., 25 °C, 6 s]	
12		DMF [6.1 Äquiv., 25 °C, 10 s]	
13		4-Chlorbenzaldehyd [1.7 Äquiv., 25 °C, 11 s]	
14		DMF [6.0 Äquiv., 25 °C, 30 s]	
15	2g	Benzaldehyd [2.0 Äquiv., 25 °C, 2.7 min]	

[a] $CuCN \cdot 2 LiCl$ (0.03 Äquiv.) wurde zur Elektrophillösung gegeben.

[b] $[Pd(dba)_2]$ (0.01 Äquiv.), $P(o\text{-furyl})_3$ (0.02 Äquiv.) und $ZnCl_2$ (1.1 Äquiv.) wurden zur Elektrophillösung gegeben. [c] Ausbeute an isoliertem Produkt.

bei 25 °C abgeschlossen (gegenüber 30 min bei 0 °C im Kolben). Folgereaktionen mit zahlreichen Elektrophilen (DMF, Allylbromid und Iod) ergaben die Pyridine **4d–f** in 66–78 % Ausbeute (Tabelle 1, Nr. 3–5). Das intermediare 3-Chlor-2-pyridylmagnesiumchlorid (**3b**) konnte auch mit einem Strom aus einem Aryliodid (1.5 Äquiv.),^[14] $ZnCl_2$ (1.1 Äquiv.), $[Pd(dba)_2]$ (0.01 Äquiv.; dba = Dibenzylidenaceton) und $P(o\text{-furyl})_3$ (0.02 Äquiv.)^[15] in THF vereinigt werden, was beim Durchlaufen einer beheizten Reaktorschleife (50 °C, 27 min) zu einer Negishi-Kreuzkupplung führte. Die Verwendung von 4-Iodtoluol oder 4-Iodanisol als Elektrophile ergab unter diesen Bedingungen die 2-arylierten Pyridine **4g** und **4h** in 76 bzw. 95 % Ausbeute (Tabelle 1, Nr. 6 und 7). Alcázar et al. berichteten kürzlich über die ersten Negishi-Kreuzkupplungen mit handelsüblichen Organozink-reagentien in Durchflussreaktoren.^[16] Im Unterschied dazu zeigen wir die erste In-situ-Herstellung von Zinkreagentien durch eine mehrstufige Abfolge aus Deprotonierung, Magnesierung und Transmetallierung auf Zink, gefolgt von einer

Negishi-Kreuzkupplung, in einem einzigen kontinuierlichen Fluss.

In ähnlicher Weise erfolgte die Magnesierung von 3-Brompyridin (**2c**) unter den gleichen Durchflussbedingungen (1 min, 25 °C). Die nachfolgende Reaktion mit DMF ergab das formylierte Pyridin **4i** in 84 % Ausbeute (Tabelle 1, Nr. 8). Letztere wurde bei einer Ansatzgröße von 1.7 mmol erzielt; es bedurfte jedoch keiner weiteren Optimierung, um die Reaktion auf 45 mmol zu skalieren, wobei **4i** in 79 % Ausbeute erhalten wurde. In einem Kolben erwies sich die Skalierung dieser Metallierung (>10 mmol) als schwierig, da selbst bei diesem relativ stabilen Pyridin Oligomerisierungen erfolgten.

Die Vermischung des magnesierten Intermediates 3-Brom-2-pyridylmagnesiumchlorid (**3c**) mit einem Lösungstrom aus Allylbromid (1.2 Äquiv.) und CuCN·2LiCl (0.03 Äquiv.) in THF anstelle von DMF lieferte das allylierte Pyridin **4j** in 78 % Ausbeute (Tabelle 1, Nr. 9). Ebenso ergab die Iodolyse von **3c** das empfindliche 2-Iod-3-brompyridin **4k** in 71 % Ausbeute (Tabelle 1, Nr. 10).

Verschiedene Dihalogenpyridine wie **2d–f**, die kürzlich mit $\text{TMPPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**1**) im Reaktionskolben bei –25 °C oder –40 °C metalliert wurden, konnten unter Durchflussbedingungen innerhalb von 1 oder 2 min bei 0 oder 25 °C regioselektiv magnesiert werden. Die entstandenen 6-magnesierten Pyridine reagierten mit DMF oder 4-Chlorbenzaldehyd unter Bildung der trisubstituierten Pyridine **4l–n** in 62–73 % Ausbeute (Tabelle 1, Nr. 11–13). 2,4-Dimethoxypyrimidin (**2g**) wurde unter Durchflussbedingungen bei 0 °C in 20 min regioselektiv in Position 6 metalliert, und nachfolgende Reaktionen des gebildeten Magnesiumreagens mit DMF oder Benzaldehyd ergaben das formylierte Produkt **4o** bzw. den Alkohol **4p** in 78 bzw. 87 % Ausbeute (Tabelle 1, Nr. 14 und 15).

Die Erweiterung unserer Methode auf fünfgliedrige Heterocyclen war ohne Weiteres möglich. So war die erwartete Magnesierung von 2-Chlorthiophen in Position 5, die im Kolben 1.5 h bei 0 °C benötigt, unter Flussbedingungen nach 1 min bei 25 °C abgeschlossen. Die Folgereaktion mit DMF (25 °C, 10 s) ergab das 2,5-disubstituierte Thiophen **6a** in 79 % Ausbeute (Tabelle 2, Nr. 1). Die Reaktion des Magnesiumintermediates mit einer Lösung aus 4-Iodanisol (1.5 Äquiv.), ZnCl_2 (1.1 Äquiv.), $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ (0.01 Äquiv.) und $\text{P}(\text{o-furyl})_3$ (0.02 Äquiv.) unter Flussbedingungen (50 °C, 27 min) lieferte das 5-arylierte Produkt **6b** in 87 % Ausbeute (Tabelle 2, Nr. 2).

Die Magnesierung von 2,5-Dichlorthiophen (**5b**) war im Kolben nach 30 min bei 25 °C, unter Flussbedingungen jedoch bei gleicher Temperatur bereits nach 3 min abgeschlossen. Die anschließenden Reaktionen mit DMF oder 4-Chlorbenzaldehyd führten zu den Produkten **6c** und **6d** in 72 bzw. 88 % Ausbeute (Tabelle 2, Nr. 3 und 4). 2-Bromthiazol (**5c**) wurde unter Durchflussbedingungen innerhalb von 1 min bei 25 °C (gegenüber –40 °C in 30 min unter Kolbenbedingungen) in Position 5 metalliert. Die Folgereaktion mit Allylbromid in Gegenwart einer katalytischen Menge CuCN·2LiCl ergab **6e** in 90 % Ausbeute (Tabelle 2, Nr. 5).

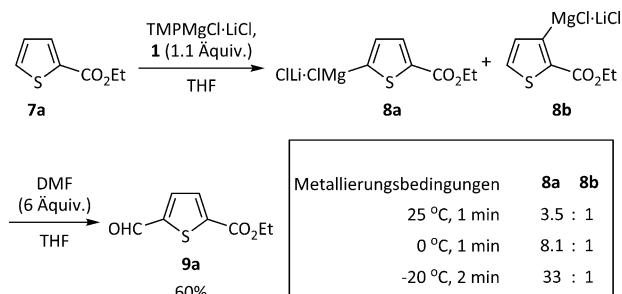
Bei der Magnesierung von Thiophen-2-carbonsäureethylester für 1 min bei 25 °C wurde unter Durchflussbedin-

Tabelle 2: Kontinuierliche Durchflussmetallierung funktionalisierter, fünfgliedriger Heterocyclen, gefolgt von der Reaktion mit Elektrophilen.

Nr.	Heterocyclo	[Metallierungs- bedingungen]	Elektrophil [Reaktionsbedingungen]	Produkt, Ausb. ^[c] [%]
1		[25 °C, 1 min]	DMF [6.1 Äquiv., 25 °C, 10 s]	 6a: 79
2			4-Iodanisol ^[a] [1.5 Äquiv., 50 °C, 27 min]	 6b: 87
3		[25 °C, 3 min]	DMF [6 Äquiv., 25 °C, 13 s]	 6c: 72
4			4-Chlorbenzaldehyd [1.7 Äquiv., 25 °C, 6 s]	 6d: 88
5		[25 °C, 1 min]	Allylbromid ^[b] [1.0 Äquiv., 25 °C, 8 s]	 6e: 90

[a] $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ (0.01 Äquiv.), $\text{P}(\text{o-furyl})_3$ (0.02 Äquiv.) und ZnCl_2 (1.1 Äquiv.) wurden zur Elektrophillösung gegeben. [b] CuCN·2LiCl (0.03 Äquiv.) wurde zur Elektrophillösung gegeben. [c] Ausbeute an isoliertem Produkt.

gungen ein Gemisch zweier regiosomischer Intermediate **8a,b**, im Verhältnis 3.5:1 erhalten, wobei hauptsächlich die am stärksten acide C-5-Position neben dem elektronenziehenden Schwefelatom unter Bildung des thermodynamisch stabileren Intermediates **8a** deprotoniert wurde (Schema 2).^[17] Eine



Schema 2: Temperaturkontrollierte Verbesserung der Regioselektivität unter Verwendung von $\text{TMPPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**1**) und Durchflussbedingungen.

Tabelle 3: Kontinuierliche Durchflussmetallierung funktionalisierter Olefine, gefolgt von der Reaktion mit Elektrophilen.

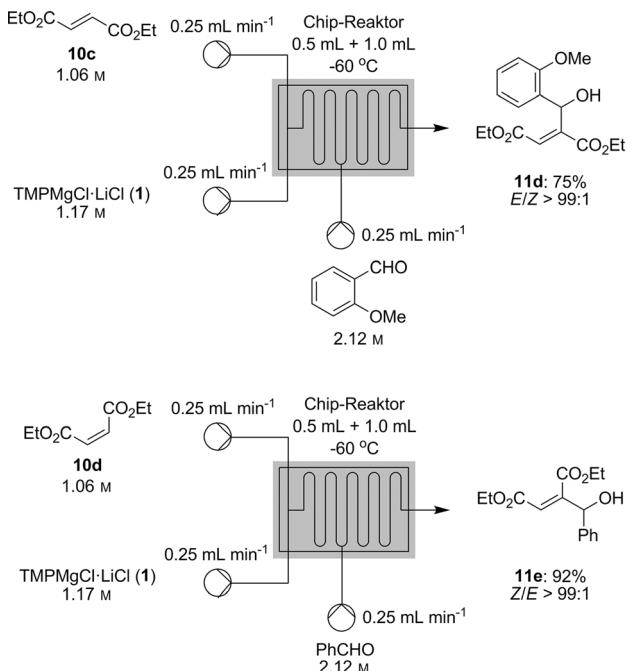
Nr.	Olefin [Metallierungs- bedingungen]	Elektrophil [Reaktionsbedingungen]	Produkt, Ausb. ^[b] [%]	Elektrophil (E)	
				R^1	R^2
1	$\text{C}_5\text{H}_9\text{N}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ [25 °C, 10 min]	Benzaldehyd [2.0 Äquiv., 25 °C, 4.7 min]	$\text{C}_5\text{H}_9\text{N}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ 11a : 67	$\text{EtO}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{Et}$	
2	$\text{C}_5\text{H}_9\text{O}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ [40 °C, 1 min]	Allylbromid ^[a] [1.2 Äquiv., 25 °C, 2.7 min]	$\text{C}_5\text{H}_9\text{O}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ 11b : 91	$\text{EtO}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{Et}$	
3	$\text{C}_5\text{H}_9\text{O}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ [−60 °C, 1 min]	Allylbromid ^[a] [1.2 Äquiv., −60 °C, 1.3 min]	$\text{C}_5\text{H}_9\text{O}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ 11c : 93	$\text{EtO}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{Et}$	

[a] $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ (0.03 Äquiv.) wurde zur Elektrophillösung gegeben.

[b] Ausbeute an isoliertem Produkt.

Verringerung der Temperatur verbesserte dieses Verhältnis auf 8.1:1, und weitere Kühlung in Verbindung mit einer längeren Reaktionszeit von 2 min zur Erhaltung einer hohen Umsetzung führte zu einem wesentlich besseren Verhältnis von 33:1. Die Folgereaktion mit DMF ergab das formylierte Produkt **9a** in 60 % Ausbeute. Dieses Beispiel zeigt, dass die Feinabstimmung der Metallierung mit $\text{TMPPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**1**) die Magnesierungsregioselektivität drastisch erhöhen kann.

Danach richteten wir unsere Aufmerksamkeit auf die Durchflussmetallierung von Acrylaten, die bekannterweise aufgrund anionischer Polymerisation schwer zu metallieren sind. So wurde (*E*)-3-(Pyrrolidin-1-yl)acrylsäureethylester (**10a**) durch $\text{TMPPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**1**; 1.1 Äquiv.) in Position 3 binnen 10 min bei 25 °C magnesierte, wobei die Folgereaktion mit Benzaldehyd und anschließende Cyclisierung das Lacton **11a** in 67 % Ausbeute ergaben (Tabelle 3, Nr. 1). Für (*E*)-3-Methoxyacrylsäuremethylester (**10b**) konnten die Metallierungstemperatur auf 40 °C erhöht und die Reaktionszeit auf 1 min verringert werden. Die anschließende Allylierung führte zu **11b** in 91 % Ausbeute (Tabelle 3, Nr. 2). Bemerkenswerterweise wurde unter diesen harschen Bedingungen weder Poly- noch Oligomerisierung beobachtet. Die Magnesierung von Fumarsäurediethylester (**10c**) und Maleinsäurediethylester (**10d**) erfolgte bei tiefen Temperaturen, um die Zersetzung des instabilen Magnesiumintermediates zu vermeiden. Durch Kühlen des Chip-Reaktors auf −60 °C gelang die vollständige Metallierung von **10c** in einer Reaktionszeit von 1 min. Die Magnesierung von **10c** und anschließende Allylierung führten zu einer selektiven Isomerisierung unter



Schema 3. Magnesierung von Fumarsäurediethylester (**10c**) und Maleinsäurediethylester (**10d**) und nachfolgende Reaktion mit aromatischen Aldehyden unter Verwendung von $\text{TMPPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**1**).

Bildung des 1,3-Diendiesters **11c** als einzelnes Stereoisomer ($Z/E > 99:1$) in 93 % Ausbeute (Tabelle 3, Nr. 3).

Die Metallierung von **10c,d** erfolgte mit unseren Durchflussbedingungen unter vollständiger Retention der Konfiguration, wobei nach Zugabe aromatischer Aldehyde die Allylalkohole **11d** und **11e** jeweils als einzelnes *E*- und *Z*-Isomer in 75 bzw. 92 % Ausbeute erhalten wurden (Schema 3). Wegen der tiefen Temperatur wurde keine nachfolgende Lactonbildung für **11d** beobachtet. Die Metallierung von **10c,d** wurde auch unter Kolbenbedingungen (−60 °C, 1 min) untersucht, wobei jedoch nur Polymerisation erfolgte.

Wir haben hier gezeigt, dass die kontinuierliche Durchflussmetallierung einer Vielzahl substituierter Heteroarene und empfindlicher, funktionalisierter Acrylate unter Verwendung der kommerziell verfügbaren Base $\text{TMPPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**1**) möglich ist. Die Reaktionen wurden unter günstigeren Bedingungen (bei höheren Temperaturen und kürzeren Reaktionszeiten) als die vergleichbaren Kolbenprozesse durchgeführt. Sehr empfindliche Acrylderivate konnten stereoselektiv metalliert werden und im Anschluss mit einem Aldehyd oder Allylbromid reagieren. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die Flusssynthese problemlos und ohne weitere Optimierung bis zu 45 mmol unter Erhalt sehr ähnlicher Ausbeuten skalierbar ist. Die Erweiterung dieser Methode auf komplexere Systeme ist Gegenstand aktueller Studien.

Eingegangen am 11. April 2014
Online veröffentlicht am 24. Juni 2014

Stichwörter: Acrylate · Flusschemie · Heterocyclen · Magnesium · Metallierung

- [1] a) J. Clayden, *Organolithiums: Selectivity for Synthesis* (Hrsg.: J. E. Baldwin, R. M. Williams), Pergamon, Oxford, **2002**; b) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879–933; c) P. Beak, V. Snieckus, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 306–312.
- [2] J.-i. Yoshida, *Flash Chemistry: Fast Organic Synthesis in Microsystems*, Wiley, Chichester, **2008**.
- [3] a) D. L. Browne, M. Baumann, B. H. Harji, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3312–3315; b) A. Nagaki, S. Yamada, M. Doi, Y. Tomida, N. Takabayashi, J.-i. Yoshida, *Green Chem.* **2011**, *13*, 1110–1113; c) Z. He, T. F. Jamison, *Angew. Chem. 2014*, *126*, 3421–3425; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3353–3357; d) Y. Tomida, A. Nagaki, J.-i. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3744–3747; e) D. T. McQuade, P. H. Seeberger, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6384–6389; f) H. Kim, A. Nagaki, J.-i. Yoshida, *Nat. Commun.* **2011**, *2*, 264; g) J. M. Muñoz, J. Alcázar, A. Hoz, Á. Díaz-Ortiz, S.-A. A. Diego, *Green Chem.* **2012**, *14*, 1335–1341; h) A. Nagaki, C. Matsuo, S. Kim, K. Saito, A. Miyazaki, J.-i. Yoshida, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3299–3302; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3245–3248.
- [4] a) A. Nagaki, Y. Moriwaki, J.-i. Yoshida, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11211–11213; b) A. Giovine, B. Musio, L. Degennaro, A. Falcichio, A. Nagaki, J.-i. Yoshida, R. Luisi, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1872–1876.
- [5] a) J. A. Newby, L. Huck, D. W. Blaylock, P. M. Witt, S. V. Ley, D. L. Browne, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 263–271; b) P. R. D. Murray, D. L. Browne, J. C. Pastre, C. Butters, D. Guthrie, S. V. Ley, *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 1192–1208.
- [6] a) G. M. Greenway, S. J. Haswell, D. O. Morgan, V. Skelton, P. Styring, *Sens. Actuators B* **2000**, *63*, 153–158; b) P. He, S. J. Haswell, P. D. I. Fletcher, *Lab Chip* **2004**, *4*, 38–41.
- [7] a) E. Comer, M. G. Organ, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8160–8167; b) E. Comer, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 7223–7227; c) G. Shore, S. Morin, M. G. Organ, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2827–2832; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2761–2766; d) G. Shore, S. Morin, D. Mallik, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1351–1356.
- [8] a) D. W. Slocum, T. K. Reinscheld, N. D. Austin, D. Kusmic, P. E. Whitley, *Synthesis* **2012**, *44*, 2531–2536; b) B. Liu, Y. Fan, X. Lv, X. Liu, Y. Yang, Y. Jia, *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 133–137.
- [9] a) L. Dalla-Vechia, B. Reichart, T. Glasnov, L. S. M. Miranda, C. O. Kappe, R. O. M. A. de Souza, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6806–6813; b) W. R. Reynolds, P. Plucinski, C. G. Frost, *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 948–954; c) W. Shu, L. Pellegatti, M. A. Oberli, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 10853–10857; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10665–10669.
- [10] A. Nagaki, A. Kenmoku, Y. Moriwaki, A. Hayashi, J.-i. Yoshida, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7705–7709; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7543–7547.
- [11] a) A. Krasovskiy, V. Krasovskaya, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3024–3027; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2958–2961; b) W. Lin, O. Baron, P. Knochel, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5673–5676; c) N. Boudet, J. R. Lachs, P. Knochel, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5525–5528; d) M. Mosrin, P. Knochel, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2497–2500; e) T. Bresser, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1954–1958; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1914–1917.
- [12] Durchflussreaktionen wurden mit kommerziell verfügbarer Ausrüstung von Uniqsis Ltd. (FlowSyn; <http://www.uniqsis.com/>) oder Vapourtec Ltd. (E-Series; <http://www.vapourtec.co.uk/>) durchgeführt.
- [13] Siehe Hintergrundinformationen. Obwohl keine Steady-State-Bedingungen angewendet wurden, stellen die angegebenen Ausbeuten die Ausbeuten an isoliertem Produkt des eingesetzten Startmaterials unter Verwendung eines Elektrophilüberschusses dar.
- [14] Die angegebenen Äquivalente aller Elektrophile basieren auf den verwendeten Konzentrationen und Flussgeschwindigkeiten.
- [15] a) E. Negishi, L. F. Valente, M. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3298–3299; b) E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340–348; c) V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585–9595.
- [16] B. Egle, J. d. M. Muñoz, N. Alonso, W. M. De Borggraeve, A. de La Hoz, A. Díaz-Ortiz, J. Alcázar, *J. Flow Chem.* **2014**, *4*, 22–25.
- [17] Für weitere Informationen über regioselektive Metallierungen und die pK_a -Werte von Thiophen-2-carbonsäureethylester (**7a**): A. Frischmuth, M. Fernández, N. Barl, F. Achrainer, H. Zipse, G. Berionni, H. Mayr, K. Karaghiosoff, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2014**, DOI: 10.1002/ange.201403688; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, DOI: 10.1002/anie.201403688.