

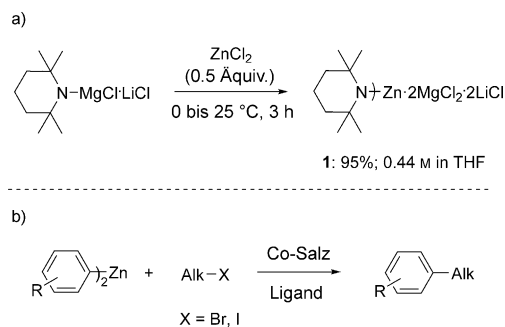
# Cobalt-katalysierte Negishi-Kreuzkupplungen von (Hetero)Arylzinkreagentien mit primären und sekundären Alkylbromiden und -iodiden\*\*

Jeffrey M. Hammann, Diana Haas und Paul Knochel\*

**Abstract:** Wir berichten über eine Cobalt-katalysierte Kreuzkupplung von Di(hetero)arylzinkreagentien mit primären und sekundären Alkylidiodiden und -bromiden unter Verwendung von THF-löslichem  $\text{CoCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$  und TMEDA als Ligand, die zu den entsprechenden alkylierten Produkten in bis zu 88 % Ausbeute führt. Eine Reihe von funktionellen Gruppen (z. B. COOR, CN,  $\text{CF}_3$ , F) werden in diesen Substitutionsreaktionen toleriert. Bemerkenswerterweise beobachten wir keine Umlagerung von sekundären Alkylidiodiden zu den entsprechenden linearen Produkten. Ebenso führt die Reaktion von cyclischen TBS-geschützten Iodhydrinen zu den trans-2-Arylcyclohexanol-Derivaten in exzellenten Diastereoselektivitäten (d.r. bis 99:1).

**Üb**ergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungen sind wertvolle Methoden zur C-C-Bindungsknüpfung und haben eine Vielzahl von Anwendungen in der Synthese biologisch aktiver Moleküle gefunden.<sup>[1]</sup> Pd- oder Ni-katalysierte Kreuzkupplungen dominieren dieses Forschungsfeld, sie haben aber einige Nachteile, wie die Toxizität<sup>[2]</sup> oder den Preis des Metalls, sowie die Notwendigkeit anspruchsvoller Liganden, um einen großen Anwendungsbereich zu erzielen.<sup>[3]</sup> Kürzlich fand man heraus, dass Cobalt-Katalyse eine wertvolle Alternative darstellt.<sup>[4]</sup> Trotz den beachtlichen Fortschritten Cobalt-katalysierter Kupplungen zwischen  $\text{C}(\text{sp}^2)$ - und  $\text{C}(\text{sp}^3)$ -Zentren mit Magnesiumreagentien<sup>[5]</sup> wurde jedoch keine Cobalt-katalysierte Negishi-Kupplung<sup>[6]</sup> mit Arylzinkreagentien beschrieben.<sup>[7]</sup>

Vor kurzem präsentierten wir eine Reihe von Methoden für die Synthese polyfunktionalisierter ungesättigter Zinkreagentien.<sup>[8]</sup> Besonders die direkte Metallierung<sup>[9]</sup> funktionalisierter Heterocyclen und aromatischer Substrate zeigt breite Anwendungsmöglichkeiten. Sterisch gehinderte Basen,<sup>[10]</sup> wie  $\text{TMPZnCl} \cdot \text{LiCl}$ <sup>[11]</sup> oder  $\text{TMP}_2\text{Zn} \cdot 2\text{MgCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$ <sup>[12]</sup> (**1**; TMP = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidyl), bieten einen direkten Zugang zu einer Reihe ungesättigter Diorganozinkverbindungen.



**Scheme 1.** a) Synthese von  $\text{TMP}_2\text{Zn} \cdot 2\text{MgCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$  (**1**). b) Cobalt-katalysierte Kreuzkupplungen.

Hier berichten wir über eine Cobalt-katalysierte Negishi-Kreuzkupplung von primären und sekundären Alkylidiodiden und -bromiden<sup>[13]</sup> mit Diarylzinkreagentien, die über eine direkte C-H-Zinkierung mit  $\text{TMP}_2\text{Zn} \cdot 2\text{MgCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$  (**1**; Schema 1)<sup>[14]</sup> hergestellt werden.

In ersten Experimenten untersuchten wir die Kreuzkupplung des Diarylzinkreagens (**2a**), das durch direkte Metallierung mit  $\text{TMP}_2\text{Zn} \cdot 2\text{MgCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$ <sup>[10]</sup> (**1**, 0.6 Äquiv.) aus 3-Fluorbenzoesäureethylester (**3a**)<sup>[15]</sup> hergestellt wurde, mit *c*Hex-I in Gegenwart verschiedener Metallkatalysatoren (Tabelle 1). Die Zugabe der Zinkspezies zu *c*Hex-I in Gegenwart von  $\text{Co}(\text{acac})_2$  oder  $\text{FeCl}_2$ <sup>[16]</sup> und 4-Fluorstyrol (50 Mol-%)<sup>[17]</sup> als Liganden führte ausschließlich zur Bildung der protonierten Zinkspezies. Mäßige Ausbeuten von **4a** (13–18 %) wurden erzielt, wenn *N,N,N',N'*-Tetramethylethan-1,2-diamin (TMEDA, 30 Mol-%) als Ligand verwendet wurde (Nr. 1–4).  $\text{CoCl}_2$  (20 Mol-%) und 4-Fluorstyrol (50 Mol-%) oder TMEDA (30 Mol-%) in THF bei 0 °C lieferten das gewünschte Produkt **4a** in 42 % bzw. 84 % Ausbeute (Nr. 5,6). Eine beachtliche Verbesserung wurde durch Verwendung von THF-löslichem  $\text{CoCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$  (20 Mol-%)<sup>[18]</sup> und TMEDA (30 Mol-%)<sup>[19]</sup> erzielt, wobei das Kupplungsprodukt **4a** in 87 % Ausbeute isoliert wurde (Nr. 7). Weitere Variation des Liganden<sup>[5b]</sup> oder eine Verringerung der Katalysatormenge von 20 Mol-% auf 10 Mol-% führten zu geringeren Ausbeuten (Nr. 7–10).

Mit diesen optimierten Reaktionsbedingungen führten wir eine Reihe von Alkylierungen mit primären Alkylidiodiden durch und erhielten die polyfunktionalisierten alkylierten Benzoate (**4b–d**) in 58–77 % Ausbeute (Nr. 1–3, Tabelle 2). Bemerkenswerterweise störten die *ortho,ortho'*-Substituenten der Diarylzinkspezies (**2a**) nicht in der Kreuzkupplung, und die Mehrheit der Reaktionen zeigte nach 6 h bei 0 °C eine vollständige Umsetzung. Primäre Alkylbromide wurden

[\*] M.Sc. J. M. Hammann,<sup>[‡]</sup> M.Sc. D. Haas,<sup>[‡]</sup> P. Knochel  
Department Chemie, Ludwig-Maximilians-Universität München  
Butenandtstraße 5–13, Haus F, 81377 München (Deutschland)  
E-Mail: paul.knochel@cup.uni-muenchen.de

[‡] Diese Autoren haben zu gleichen Teilen zu der Arbeit beigetragen.

[\*\*] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für finanzielle Unterstützung und der Rockwood Lithium GmbH für großzügige Chemikalienspenden.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201411960> zu finden.

**Tabelle 1:** Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Cobalt-katalysierte Kreuzkupplung.

Nr.	Katalysator (Mol-%)	Ligand (Mol-%)	Ausbeute <sup>[c]</sup> [%]
1	FeCl <sub>2</sub> (20)	4-Fluorstyrol (50)	0
2	FeCl <sub>2</sub> (20)	TMEDA (30)	13
3	Co(acac) <sub>2</sub> (20)	4-Fluorstyrol (50)	0
4	Co(acac) <sub>2</sub> (20)	TMEDA (30)	18
5	CoCl <sub>2</sub> (20)	4-Fluorstyrol (50)	42
6	CoCl <sub>2</sub> (20)	TMEDA (30)	84
7	CoCl <sub>2</sub> ·2 LiCl (20)	TMEDA (30)	94 (87) <sup>[d]</sup>
8	CoCl <sub>2</sub> ·2 LiCl (20)	4-Fluorstyrol (50)	38
9	CoCl <sub>2</sub> ·2 LiCl (20)	L1 (30)	40
10	CoCl <sub>2</sub> ·2 LiCl (10)	TMEDA (30)	33

[a] MgCl<sub>2</sub> und LiCl werden aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt. [b] TMP<sub>2</sub>ZnCl·LiCl führte nicht in zufriedenstellender Weise zum Produkt. [c] GC mit Undecan (C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>) als internem Standard. [d] Wert in Klammern: Ausbeute an isoliertem Produkt. L1 = *trans*-N,N,N',N'-Tetramethylcyclohexan-1,2-diamin.

ebenfalls erfolgreich eingesetzt, lieferten jedoch geringere Ausbeuten (Nr. 2–4). Funktionelle Gruppen, wie ein Ester oder ein Nitril, können in diesen Kreuzkupplungen toleriert werden. Interessanterweise reagierten sekundäre Alkylidide problemlos, und die alkylierten Produkte **4a** und **4e–j** wurden in 55–79 % Ausbeute erhalten (Nr. 4–10). In keinem Fall beobachteten wir Umlagerungsprodukte (verzweigt zu nicht-verzweigt, siehe Nr. 5 und Tabelle 3).<sup>[20]</sup> Bei einem Sauerstoff-Substituenten in Position 2 zur Kohlenstoff-Iod-Bindung wurden exzellente Diastereoselektivitäten beobachtet (d.r. bis 99:1, Nr. 8–10), und die Produkte wurden in 55–69 % Ausbeute isoliert. Zusätzlich kann diese Kreuzkupplung auch mit heterocyclischen Alkylididen durchgeführt werden, und die Produkte **4g** und **4j** werden in 79 % bzw. 55 % Ausbeute erhalten (Nr. 7 und 10).

Der Anwendungsbereich dieser Cobalt-katalysierten Alkylierung ist relativ breit und somit lieferte eine Reihe von Diarylzinkreagentien, die durch Deprotonierung mit TMP<sub>2</sub>Zn·2MgCl<sub>2</sub>·2LiCl (**1**, 0.6 Äquiv.) hergestellt wurden, die alkylierten Produkte **5a–o** in 51–88 % Ausbeute (Tabelle 3). Folglich konnte die sequenzielle Metallierungs-Kreuzkupplungs-Methode im Eintopf-Verfahren auf verschiedene 1,2- und 1,3-disubstituierte Arene erweitert werden. Die Zinkierung von 2-Fluorbenzonitril oder 3-Fluorbenzonitril mit **1** (0.6 Äquiv.) läuft innerhalb von 12 h bei 25 °C vollständig ab, und die nachfolgende Kupplung mit sekundären Alkylididen ergibt die gewünschten Produkte **5a–e** in 52–86 % Ausbeute (Nr. 1–4). Bemerkenswerterweise reagierten auch Diheteroarylzinkreagentien, die durch direkte Zinkierung mit **1** erzeugt wurden, in dieser Alkylierung in guten Ausbeuten zu den Produkten **5a–o** (51–88 % Ausbeute, Nr. 6–14). Zinkierte Benzofurane oder Benzothiophene reagierten mit sekundären Alkylididen, zum Beispiel *c*Hex-I, *i*Pr-I oder *n*Bu-I, und lieferten die entsprechenden Kreuz-

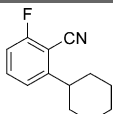
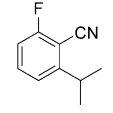
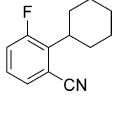
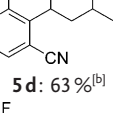
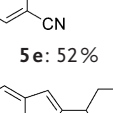
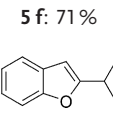
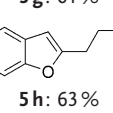
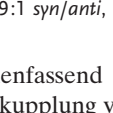
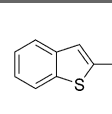
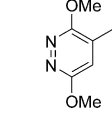
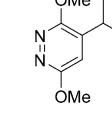
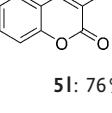
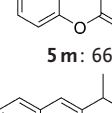
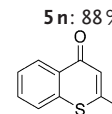
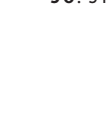
**Tabelle 2:** Kreuzkupplung verschiedener primärer und sekundärer Alkylidide und -bromide.

Nr.	Produkt/Ausbeute [%]	Nr.	Produkt/Ausbeute [%]
1	 <b>4b</b> : 63 % (X = I)	6	 <b>4f</b> : 79 % (X = I, d.r. 50:50) <sup>[d]</sup>
2	 <b>4c</b> : 58 % (X = I) 38 % (X = Br)	7	 <b>4g</b> : 79 % (X = I)
3	 <b>4d</b> : 71 % (X = I) 51 % (X = Br)	8	 <b>4h</b> : 68 % (X = I, d.r. 99:1) <sup>[e]</sup>
4	 <b>4a</b> : 61 % (X = Br) 2 % (X = Cl) <sup>[b]</sup>	9	 <b>4i</b> : 69 % (X = I, d.r. 99:1) <sup>[f]</sup>
5	 <b>4e</b> : 70 % (X = I, d.r. 50:50) <sup>[c]</sup>	10	 <b>4j</b> : 55 % (X = I, d.r. 99:1) <sup>[g]</sup>

[a] MgCl<sub>2</sub> und LiCl werden zur Klarheit nicht dargestellt. [b] GC-Ausbeute. [c] Das Startmaterial war 99:1 *syn/anti*. [d] Das Startmaterial war 75:25 *cis/trans*. [e] Das Startmaterial war 75:25 *cis/trans*. [f] Das Startmaterial war 99:1 *trans/cis*. [g] Das Startmaterial war 99:1 *trans/cis*.

kupplungsprodukte **5f–i** in 61–76 % Ausbeute (Nr. 6–9). Die Metallierung von Benzofuran mit TMP<sub>2</sub>Zn·2MgCl<sub>2</sub>·2LiCl (**1**, 0.6 Äquiv.) war innerhalb von 12 h bei 25 °C vollständig und lieferte das entsprechende Zinkreagens, welches mit *n*Bu-I in der Cobalt-katalysierten Kreuzkupplung zum substituierten Benzofuran **5h** reagierte (63 % Ausbeute, Nr. 8). Dieses alkylierte Benzofuran (**5h**) ist ein wichtiges Intermediat für die Synthese von Amiodaron, einem aktiven Antiarrhythmikum.<sup>[21,22]</sup> In ähnlicher Weise wurde 3,6-Dimethoxypyridazin mit **1** (0.6 Äquiv., 4 h, RT) zinkiert, und die Kreuzkupplung mit 2-Iodpropan oder *c*Hex-I lieferte die gewünschten funktionalisierten Heterocyclen **5j–k** in 61–69 % Ausbeute (Nr. 10,11). Cumarin ist ebenso ein exzellentes Substrat, da die Zinkierung innerhalb von 1 h bei 25 °C vollständig ist. Nach der Alkylierung mit verschiedenen primären und sekundären Alkylididen erhält man die substituierten Cumarine **5l–n** in bis zu 88 % Ausbeute (Nr. 12–14). Ähnlich verläuft die regioselective Zinkierung von Thiochromon (–40 °C, 1 h)<sup>[23]</sup> in  $\alpha$ -Position zum Schwefel, gefolgt von einer Cobalt-katalysierten Alkylierung mit 2-Iodbutan, die zum gewünschten Produkt **5o** in 51 % Ausbeute führte (Nr. 15).

**Tabelle 3:** Kreuzkupplung verschiedener Diaryl- und Diheteroarylzinkreagentien.

$\text{(Het)Ar-H} \xrightarrow[\text{THF, -40 bis 0 °C, 8 bis 24 h}]{\text{TMP}_2\text{Zn}^{[a]} (0.6 \text{ Äquiv.})} \text{(Het)Ar-Zn} \xrightarrow[\text{Alkyl-I (0.7 Äquiv.) 0 °C, 6 h}]{\text{CoCl}_2 \cdot 2\text{LiCl (20 Mol-%), TMEDA (30 Mol-%)}} \text{(Het)Ar-Alk} \quad \mathbf{5a-o}$	
Nr.	Produkt/Ausbeute [%]
1	 <b>5a:</b> 84 %
2	 <b>5b:</b> 81 %
3	 <b>5c:</b> 84 %
4	 <b>5d:</b> 63 % <sup>[b]</sup>
5	 <b>5e:</b> 52 %
6	 <b>5f:</b> 71 %
7	 <b>5g:</b> 61 %
8	 <b>5h:</b> 63 %
9	 <b>5i:</b> 72 %
10	 <b>5j:</b> 69 %
11	 <b>5k:</b> 61 %
12	 <b>5l:</b> 76 %
13	 <b>5m:</b> 66 %
14	 <b>5n:</b> 88 % <sup>[b]</sup>
15	 <b>5o:</b> 51 %

[a]  $\text{MgCl}_2$  und  $\text{LiCl}$  werden zur Klarheit nicht dargestellt. [b] Das Startmaterial war 99:1 *syn/anti*, das Produkt 50:50 *syn/anti*.

Zusammenfassend haben wir eine neue Cobalt-katalysierte Kreuzkupplung von polyfunktionalisierten Diaryl- und Diheteroarylzinkreagentien mit primären und sekundären Alkyljodiden (oder -bromiden) mit dem THF-löslichen Cobaltsalz  $\text{CoCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$  berichtet. Bemerkenswerterweise beobachten wir keine Umlagerung der sekundären Alkylgruppen. Zudem ist diese Reaktion mit verschiedenen funktionellen Gruppen und heterozyklischen Gerüsten kompatibel. Anwendungen dieser Methode zur Synthese von Naturstoffen werden derzeit untersucht.

**Stichwörter:** Cobalt · Heterocyclen · Kreuzkupplungen · Metallierung · Zink

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 4478–4481  
*Angew. Chem.* **2015**, 127, 4560–4563

- [1] a) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**; b) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; c) *Organotransition Metal Chemistry* (Hrsg.: J. F. Hartwig), University Science Books, Sausalito, CA, **2010**.
- [2] a) *Handbook on the Toxicology of Metals* (Hrsg.: L. Friberg, G. F. Nordberg, V. B. Vouk), Elsevier, Amsterdam, **1986**; b) M. N. Hughes, *Compr. Coord. Chem.* **1987**, 67, 643; c) *Nickel and the Skin: Absorption, Immunology, Epidemiology, and Metallurgy* (Hrsg.: J. J. Hostynek, H. I. Maibach), CRC, Boca Raton, FL, **2002**.
- [3] a) Weltmarktpreis für Pd: 770 \$ pro Pfund; b) Weltmarktpreis für Co: 13 \$ pro Pfund. Stand: 11.02.2015.
- [4] a) H. Shinokubo, K. Oshima, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2081; b) H. Yorimitsu, K. Oshima, *Pure Appl. Chem.* **2006**, 78, 441; c) C. Gosmini, J.-M. Begouin, A. Moncomble, *Chem. Commun.* **2008**, 3221; d) W. Hess, J. Treutwein, G. Hilt, *Synthesis* **2008**, 3537; e) G. Cahiez, A. Moyeux, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1435; f) C. Gosmini, A. Moncomble, *Isr. J. Chem.* **2010**, 50, 568; g) J. Yang, N. Yoshikai, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 16748; h) K. Gao, N. Yoshikai, *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 1208.
- [5] Für kürzlich veröffentlichte Cobalt-katalysierte Kreuzkupplungen und verwandte Reaktionen, siehe: a) G. Cahiez, H. Avedissian, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6159; b) K. Wakabayashi, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5374; c) H. Ohmiya, T. Tsuji, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 5640; d) H. Ohmiya, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1886; e) H. Ohmiya, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3093; f) H. Ohmiya, K. Wakabayashi, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Tetrahedron* **2006**, 62, 2207; g) H. Someya, H. Ohmiya, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1565; h) H. Someya, H. Ohmiya, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Tetrahedron* **2007**, 63, 8609; i) G. Cahiez, C. Chaboche, C. Duplais, A. Moyeux, *Org. Lett.* **2009**, 11, 277; j) L. Nicolas, P. Angibaud, I. Stanfield, P. Bonnet, L. Meerpoel, S. Reymond, J. Cossy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 11101; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 11263; k) L. Nicolas, E. Izquierdo, P. Angibaud, I. Stanfield, L. Meerpoel, S. Reymond, J. Cossy, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 11807; l) J. Zeng, K. M. Liu, X. F. Duan, *Org. Lett.* **2013**, 15, 5342; m) C. F. Despia, A. P. Dominey, D. C. Harrowven, B. Linclau, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4335.
- [6] Für kürzlich veröffentlichte Cobalt-katalysierte Negishi-Kreuzkupplungen und verwandte Reaktionen, siehe: a) J.-M. Béguin, C. Gosmini, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3221; b) J.-M. Béguin, M. Rivard, C. Gosmini, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 5972; c) M. Corpet, X.-Z. Bai, C. Gosmini, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 2937.
- [7] Für kürzlich veröffentlichte Übergangsmetallkatalysierte Negishi-Kreuzkupplungen und verwandte Reaktionen, siehe: a) H. Avedissian, L. Bérillon, G. Cahiez, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1998; b) K. M. Hossain, K. Takagi, *Chem. Lett.* **1999**, 1241; c) J. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12527; d) M. Nakamura, S. Ito, K. Matsuo, E. Nakamura, *Synlett* **2005**, 1794; e) M. G. Organ, S. Avola, I. Dubovyk, N. Hadei, E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, C. Valente, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4749; f) H. Takahashi, S. Inagaki, N. Yoshii, F. Gao, Y. Nishihara, K. Takagi, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2794; g) R. B. Bedford, M. Huwea, M. C. Wilkinson, *Chem. Commun.* **2009**, 600; h) S. Ejiri, S. Odo, H. Takahashi, Y. Nishimura, K. Gotoh, Y. Nishihara, K. Takagi, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1692; i) A. L. Smith, K. I. Hardcastle, J. D. Soper, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14358; j) S. Kealey, J. Passchier, M. Huiban, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 11326.

- [8] a) P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4438; b) B. Haag, M. Mosrin, H. Ila, V. Malakhov, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9794; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9968; c) T. Klatt, J. T. Markiewicz, C. Saemann, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4253; d) P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117.
- [9] a) P. Beak, R. A. Brown, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 34; b) P. Beak, A. Tse, J. Hawkins, C. Chen, S. Mills, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1983; c) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879; d) Y. Zhao, V. Snieckus, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11224; e) K. Groom, S. M. S. Hussain, J. Morin, C. Nilewski, T. Rantanen, V. Snieckus, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2378.
- [10] Für weitere Artikel über TMP-Basen, siehe: a) D. R. Armstrong, W. Clegg, S. H. Dale, E. Hevia, L. M. Hogg, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3775; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3859; b) R. E. Mulvey, F. Mongin, M. Uchiyama, Y. Kondo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3802; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3876; c) A. J. Martínez-Martínez, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, C. T. O'Hara, *Science* **2014**, *346*, 834.
- [11] a) S. Wunderlich, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2008**, 6387; b) M. Mosrin, P. Knochel, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1837; c) M. Mosrin, G. Monzon, T. Bresser, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2009**, 5615; d) M. Mosrin, T. Bresser, P. Knochel, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3406; e) T. Bresser, M. Mosrin, G. Monzon, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4686; f) T. Bresser, G. Monzon, M. Mosrin, P. Knochel, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 1299; g) T. Bresser, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1914; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1954.
- [12] a) S. Wunderlich, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7685; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7829; b) S. Wunderlich, C. J. Rohbogner, A. Unsinn, P. Knochel, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 339; c) M. Mosrin, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1468.
- [13] Tertiäre Alkylidide reagierten unter unseren Reaktionsbedingungen nicht.
- [14] Übersichtsartikel: a) J. Wencel-Delord, T. Dröge, F. Liu, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740; b) N. Kuhl, M. N. Hopkinson, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10236; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10382; c) D.-G. Yu, T. Gensch, F. de Azambuja, S. Vázquez-Céspedes, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17722.
- [15] Der elektronenziehende Fluorsubstituent erleichtert sowohl die Zinkierung als auch die Cobalt-katalysierte Kreuzkupplung.
- [16] B. Barré, L. Gonnard, R. Campagne, S. Reymond, J. Marin, P. Ciapetti, M. Brellier, A. Guérinot, J. Cossy, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6160.
- [17] A. K. Steib, T. Thaler, K. Komeyama, P. Mayer, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3303; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3361.
- [18] J. M. Hammann, A. K. Steib, P. Knochel, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6500.
- [19] *N,N,N,N*-Tetramethylethan-1,2-diamin (TMEDA) koordiniert an das niedervalente Cobaltintermediat.
- [20] a) K. Tamao, Y. Kiso, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9268; b) T. Hayashi, M. Konishi, Y. Kobori, M. Kumada, T. Higuchi, K. Hirotsu, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 158; c) A. Joshi-Pangu, M. Ganesh, M. R. Biscoe, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1218; d) J. T. Binder, C. J. Cordier, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17003.
- [21] a) H. R. Ha, B. Stieger, G. Grassi, H. R. Altorfer, F. Follath, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2000**, *55*, 807; b) M. Witczak, H. Kwiecień, *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 2223; c) „Synthetic Process for 2-Butyl-3-(hydroxy-3,5-diiodobenzoyl)-benzofuran“: Z. Wang, Chin. Patent 1,858,042, Nov 8, **2006**; d) M. Baumann, I. R. Baxendale, S. V. Ley, N. Nikbin, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 442.
- [22] Repräsentative Beispiele: a) B. Carlsson, B. N. Sing, M. Temcius, S. Nilsson, Y.-L. Li, C. Mellin, J. Malm, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 623; b) G. A. Kraus, I. Kim, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1191; c) K. M. Zareba, *Drugs Today* **2006**, *42*, 75.
- [23] L. Klier, T. Bresser, T. A. Nigst, K. Karaghiosoff, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13584.

Eingegangen am 12. Dezember 2014

Online veröffentlicht am 18. Februar 2015