

Hoch selektive Metallierungen von Pyridinen und verwandten Heterocyclen mithilfe frustrierter Lewis-Paare sowie tmp-Zink- und tmp-Magnesium-Basen mit $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ **

Milica Jaric, Benjamin A. Haag, Andreas Unsinn, Konstantin Karaghiosoff und Paul Knochel*

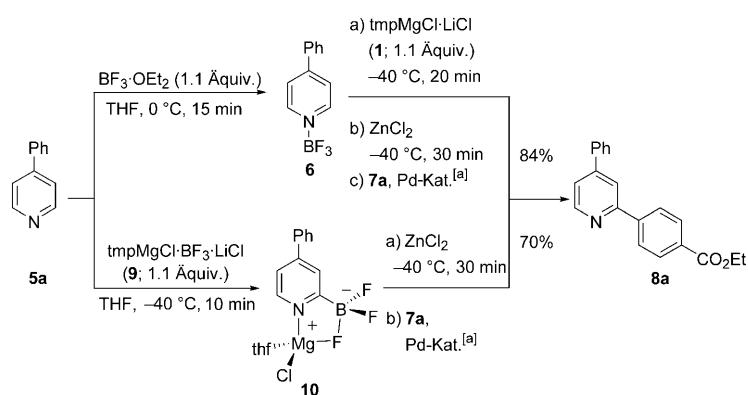
Professor Rolf Huisgen zum 90. Geburtstag gewidmet

Die Funktionalisierung von Pyridinen und Chinolinen ist ein bedeutendes Ziel der organischen Synthese, da viele dieser Heterocyclen wichtige biologische Eigenschaften^[1] aufweisen oder von großem Interesse für den Einsatz als neuartige Materialien sind.^[2] Eine regioselektive Funktionalisierung dieser Heterocyclen wurde bereits durch direkte Metallierung^[3] oder katalytische C-H-Aktivierung erreicht.^[4] Bedingt durch Tschitschibabin-Dimerisierungen ist die stöchiometrische Lithiierung desaktivierter Pyridine in vielen Fällen kompliziert.^[5] Kessar et al. beschrieben eine elegante Lösung dieses Problems: Die Komplexierung von Pyridin (und anderen Aminoderivaten) mit BF_3 ermöglicht die α -Lithiierung bei tiefen Temperaturen.^[6,7] Michl et al. entwickelten BF_3 -vermittelte Metallierungsreaktionen an 3-Alkylpyridinen mithilfe von $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ und Lithium-tmp-Zinkaten.^[8]

Vor kurzem berichteten wir über die Herstellung hoch chemoselektiver LiCl -komplexierter 2,2,6,6-Tetramethylpiperidyl(tmp)-Metallamidbasen, wie tmp $\text{MgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**1**),^[9] tmp $\text{ZnCl}\cdot\text{LiCl}$ (**2**),^[10] tmp $\text{Zn}\cdot\text{MgCl}_2\cdot\text{LiCl}$ (**3**)^[11] und tmp $\text{Al}\cdot\text{LiCl}$ (**4**),^[12] die die selektive Metallierung empfindlicher Arene und Heterocyclen ermöglichen. Versuche, desaktivierte Pyridine zu magnesieren, zinkieren oder aluminieren, verliefen jedoch nicht zufriedenstellend. Unter Verwendung von **1** (1.1 Äquiv., 25 °C) findet lediglich eine partielle Magnesierung (weniger als 40 %) statt. Diese Beobachtungen ermutigten uns jedoch, die tmp-Basen **1–4** in Gegenwart von $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ zu verwenden. Hier berichten wir über einfache, regioselektive C-H-Aktivierungen vielfältiger funktionalisierter Pyridine und verwandter Heterocyclen durch eine stufenweise Akti-

vierung, die die Präkomplexierung mit $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ und nachfolgende Zugabe geeigneter tmp-Basen als Metallierungsreagentien umfasst. Des Weiteren stellen wir unerwartete, alternative Metallierungsmethoden vor, die neue frustrierte Lewis-Paare,^[13,14] z. B. tmp $\text{MgCl}\cdot\text{BF}_3\cdot\text{LiCl}$ (**9**), nutzen, das sich von der starken tmp-Lewis-Base und der starken Lewis-Säure $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ ableitet.

Die Komplexbildung von 4-Phenylpyridin (**5a**) mit $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (1.1 Äquiv., 0 °C, 15 min) ergibt Verbindung **6**. Die anschließende Zugabe von tmp $\text{MgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**1**; 1.1 Äquiv., –40 °C, 20 min) erzeugt ein metalliertes Pyridinderivat, das nach Transmetallierung mit ZnCl_2 und nachfolgender Negishi-Kreuzkupplung^[15] mit 4-Iodbenzoësäureethylester (**7a**) das 2-Arylpyridin **8a** in 84 % Ausbeute liefert (Schema 1).



Schema 1. BF_3 -vermittelte, beschleunigte Metallierungen. [a] Pd-Kat.: $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ (5 Mol-%); $\text{P}(\text{2-furyl})_3$ (10 Mol-%), $–40 \rightarrow 25$ °C, 12 h.

Um die Art der generierten metallorganischen Spezies genauer zu klären, haben wir ein Alternativeperiment durchgeführt, in dem **5a** mit einer vorgemischten Lösung von $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (1.1 Äquiv.) und tmp $\text{MgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**1**; 1.1 Äquiv., –40 °C, 10 min) – vorläufig als tmp $\text{MgCl}\cdot\text{BF}_3\cdot\text{LiCl}$ (**9**) bezeichnet – umgesetzt wird (Schema 1). Innerhalb von 10 min findet bei –40 °C eine effiziente Metallierung mit dem Reagens **9** statt. Die Transmetallierung mit ZnCl_2 ,^[16] gefolgt von einer Negishi-Kreuzkupplung^[15] mit dem Aryliodid **7a**, bildet das Produkt **8a** in vergleichbarer Ausbeute (70 %). Dieses Resultat verweist auf eine unerwartete Reaktivität des neuen, frustrierten Lewis-Paars **9** bei der Metallierung von Pyridinen.^[13,14]

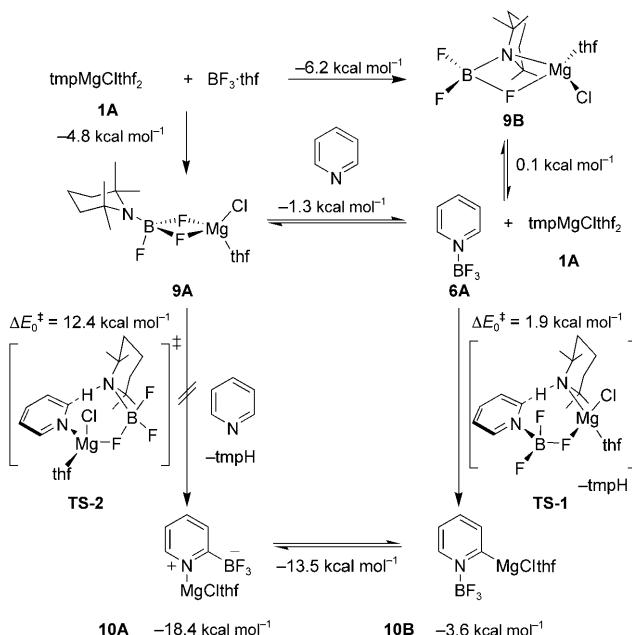
Den Mechanismus und den Anwendungsbereich dieser Reaktion haben wir detaillierter untersucht. $^{11}\text{B-NMR}$ -, $^{19}\text{F-NMR}$ -

[*] Dipl.-Chem. M. Jaric, Dipl.-Chem. B. A. Haag, Dipl.-Chem. A. Unsinn, Prof. Dr. K. Karaghiosoff, Prof. Dr. P. Knochel
Department Chemie, Ludwig-Maximilians-Universität München
Butenandtstraße 5–13, Haus F, 81377 München (Deutschland)
Fax: (+49) 89-2180-77680
E-Mail: paul.knochel@cup.uni-muenchen.de

[**] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, dem European Research Council, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem SFB 749 für finanzielle Unterstützung. Wir danken auch der BASF AG (Ludwigshafen), W. C. Heraeus (Hanau) und der Chemetall GmbH (Frankfurt) für großzügige Chemikalienspenden. tmp = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidyl.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201002031> zu finden.

NMR- und ^{13}C -NMR-spektroskopische Messungen zeigten eindeutig, dass die gebildete metallorganische Spezies **10**, wie in Schema 1 dargestellt, eine C-B-Bindung enthält.^[17,18] Diese Struktur wurde durch Dichtefunktional(DFT)-Rechnungen gestützt.^[19] Die thermodynamische Analyse mithilfe von DFT-Methoden quantifiziert die Stabilitätsunterschiede. Hierbei ist die Struktur **10A** mit einer C-B-Bindung um den Betrag von $13.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ thermodynamisch stabiler als die isomere Struktur **10B**, die eine C-Mg-Bindung enthält (Schema 2). Folglich werden Pyridyltrifluoroborate, die an-

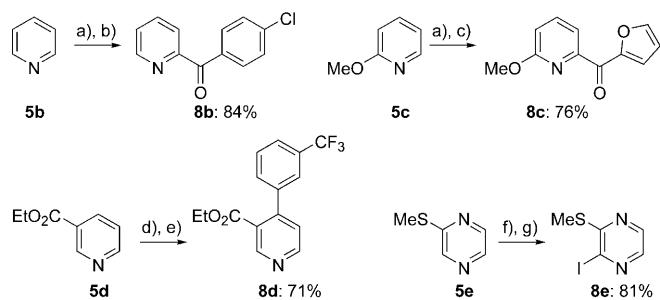


Schema 2. Struktur und Reaktivität des frustrierten Lewis-Paares **9**.

derzeitig schwierig herzustellen sind, mithilfe von Eintopfverfahren über hoch regioselektive C-H-Aktivierungen leicht zugänglich.^[16,20,21] Die genaue Struktur des Reagens **9** konnte allerdings trotz zahlreicher NMR-spektroskopischer Studien nicht eindeutig bestimmt werden. DFT-Rechnungen lieferten die vorläufigen Strukturen **9A** und **9B**, die beide energetisch bevorzugt zu sein scheinen.^[17] NMR-spektroskopische Untersuchungen bestätigten das Vorliegen mehrerer Spezies für **9** in Lösung. Die Reaktionspfade von **9A** und **9B** wurden mithilfe von DFT-Rechnungen modelliert, die ergaben, dass **9A** und **9B** in Gegenwart von Pyridin (Py) unter Bildung des Py·BF₃-Komplexes **6A** und Freisetzung von tmpMgClthf₂ (**1A**) dissoziieren können. Die Reaktion von **6A** mit **1A** verläuft demnach über den Übergangszustand **TS-1** unter Aufwendung einer äußerst geringen Aktivierungsenergie ($1.9 \text{ kcal mol}^{-1}$) und führt letztlich zum Komplex **10A**.^[22] Der alternative Reaktionspfad umfasst eine direkte Metallierung von Pyridin mit **9A** und **9B** ohne vorherige Dissoziation über **TS-2** mit einer viel höheren Aktivierungsenergie ($12.4 \text{ kcal mol}^{-1}$). Diese Rechnungen verdeutlichen den Charakter des frustrierten Lewis-Paares **9** in Form einer ungehinderten Reversibilität der Bildung in Gegenwart geeigneter Substrate (z. B. Pyridin); dies bewog uns, den präparativen Nutzen und

den Anwendungsbereich dieser neuen Klasse von Reagentien näher zu untersuchen.

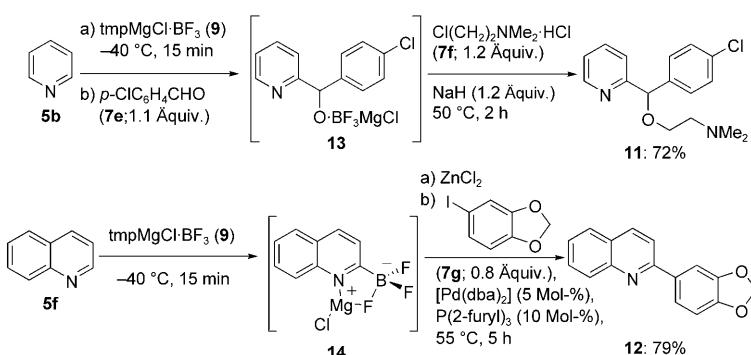
Pyridin (**5b**) reagiert mit tmpMgCl·BF₃·LiCl (**9**; 1.1 Äquiv., -40°C , 15 min) und liefert nach Transmetallierung mit CuCN·2LiCl^[23] und anschließender Acylierung mit 4-Chlorbenzoësäurechlorid (**7b**; 0.8 Äquiv., $-40\text{--}25^\circ\text{C}$, 12 h) das Pyridylketon **8b** in 84% Ausbeute (Schema 3). Die



Schema 3. Regioselektive Metallierung von N-Heterocyclen mit dem frustrierten Lewis-Paar **9**. a) **9** (1.1 Äquiv.), THF, -40°C , 15 min; b) CuCN·2LiCl (1.1 Äquiv.), -40°C , 30 min; **7b** (0.8 Äquiv.), $-40\text{--}25^\circ\text{C}$, 12 h; c) CuCN·2LiCl (1.1 Äquiv.), -40°C , 30 min; **7c** (0.8 Äquiv.), $-40\text{--}25^\circ\text{C}$, 12 h; d) **9** (1.1 Äquiv.), THF, -40°C , 30 min; e) ZnCl₂ (1.1 Äquiv.), -40°C , 30 min; **7d** (0.8 Äquiv.), [Pd(dba)₂] (5 Mol-%), P(2-furyl)₃ (10 Mol-%), $-40\text{--}25^\circ\text{C}$, 12 h; f) **9** (1.1 Äquiv.), THF, -40°C , 10 min; g) I₂, (1.5 Äquiv.), $-40\text{--}25^\circ\text{C}$, 10 min.

Lithiierung von 2-Methoxypyridin (**5c**) mit Lithium-Superbasen ergibt Produktmischungen, sofern kein großer Überschuss an Base zugesetzt wird.^[24] Unter Verwendung von **9** kann jedoch eine regioselektive Metallierung erreicht werden, die nach einer Acylierung mit 2-Furancarbonsäurechlorid (**7c**) das 2,6-disubstituierte Pyridin **8c** in 76% Ausbeute erzeugt. Die Metallierung von elektronenarmen Pyridinen, wie **5d**, ist mit herkömmlichen Lithiumbasen wegen Zersetzung nicht erfolgreich,^[25] gelingt jedoch mit **9**. So liefert die Behandlung von Nicotinsäureethylester (**5d**) mit **9** (1.5 Äquiv., -40°C , 30 min) ein metallorganisches Intermediat, das eine milde Negishi-Kreuzkupplung^[15] mit 1-Iod-3-(trifluormethyl)benzol (**7d**) eingeht und zum funktionalisierten Pyridin **8d** in 71% Ausbeute reagiert. Auch weitere verwandte, empfindliche Heterocyclen, wie 2-(Methylthio)pyrazin (**5e**), werden mit **9** (1.1 Äquiv., -40°C , 10 min) metalliert und – im Fall von **5e** – anschließend zu 2-Iod-3-(methylthio)-pyrazin (**8e**) in 81% Ausbeute umgesetzt (Schema 3).

Zur Demonstration des Synthesepotenzials von **9** stellten wir zwei biologisch aktive Moleküle in zwei Eintopfverfahren her (Schema 4): Carbinoxamin (**11**),^[26] ein anti-histaminischer Wirkstoff, und Dubamin (**12**),^[27] ein Haplophyllum-Alkaloid. Die Reaktion von **5b** mit **9** (1.1 Äquiv., -40°C , 15 min), gefolgt von der Zugabe von 4-Chlorbenzaldehyd (**7e**), führt zum Zwischenprodukt **13**, das in situ mit Cl(CH₂)₂NMe₂·HCl (**7f**; 1.2 Äquiv.) und NaH (1.2 Äquiv., 50°C , 2 h) in 72% Ausbeute zu Carbinoxamin (**11**) führt. In ähnlicher Weise liefert die Reaktion von Chinolin (**5f**) mit **9** (1.1 Äquiv., -40°C , 15 min) das Zwischenprodukt **14**. Die Transmetallierung mit ZnCl₂ und die nachfolgende Negishi-Kreuz-



Schema 4. Eintopfherstellung von Carboxinamin (**11**) und Dubamin (**12**).

kupplung^[15] mit Aryliodid **7g** liefern schließlich Dubamin (**12**) in 79 % Ausbeute (Schema 4). Während der Untersuchungen zu den Reaktionsmöglichkeiten von **9** erkannten wir, dass die Effizienz einer schrittweisen Metallierung mithilfe einer Präkomplexierung durch $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ und nachfolgenden Zugabe von $\text{tmpMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**1**), $\text{tmpZn}\cdot 2\text{MgCl}_2\cdot\text{LiCl}$ (**3**) oder $[(t\text{Bu})\text{NCH}(i\text{Pr})(t\text{Bu})]\text{Al}\cdot 3\text{LiCl}$ (**4a**) im zweiten Schritt flexibler ist und oft in höheren Ausbeuten resultiert.^[28] Diese zweistufige Metallierung ermöglicht in einer Reihe von Fällen eine komplettete Steuerung der Regioselektivität, entweder durch die Verwendung von tmp-abgeleiteten Basen **1–4** ohne $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (Variante A) oder durch Einsatz BF_3 -präkomplexierter N-Heterocyclen (Variante B; Tabelle 1).

2-Phenylpyridin (**5g**) wird durch **1** (2 Äquiv., 55°C , 30 h) zunächst selektiv in *ortho*-Position des Phenylsubstituenten magnesiert und nachfolgend zum Aryliodid **15a** umgesetzt (85 % Ausbeute). Dagegen führt die Präkomplexierung mit $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (1.1 Äquiv., 0°C , 15 min) mit anschließender Zugabe von **1** (1.5 Äquiv., 0°C , 30 h) zur selektiven Metallierung in Position 6. Das metallorganische Intermediat wird danach zum 2-Iodpyridinderivat **16a** umgesetzt (83 % Ausbeute). Eine Reihe substituierter Pyridine (**5h–l**; Tabelle 1, Nr. 2–6) weist dieselbe bemerkenswerte, schaltbare Regioselektivität auf: 3-Fluorpyridin (**5h**) wird mit **1** (1.1 Äquiv., -78°C , 30 min) in Position 2 magnesiert. Nach der Transmetallierung mit ZnCl_2 und einer Negishi-Kreuzkupplung^[15] mit 4-Iodbenzoësäureethylester (**7a**) wird das 2,3-disubstituierte Pyridin **15b** in 72 % Ausbeute erhalten (Tabelle 1, Nr. 2). Die Vorkomplexierung mit $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ und die Metallierung mit **1** (1.1 Äquiv., -78°C , 30 min) ergeben das in Position 4 metallierte Pyridin, das nach der Pd-katalysierten Kreuzkupplung mit dem Aryliodid **7h** das 3,4-disubstituierte Pyridin **16b** bildet (74 % Ausbeute; Tabelle 1, Nr. 2). Diese komplementäre Funktionalisierung wird für 3-Chlorpyridin (**5i**) und 3-Cyanpyridin (**5j**) ebenfalls beobachtet, die nach ähnlichen Reaktionssequenzen zu den 2,3-disubstituierten Produkten **15c** bzw. **15d** (72/75 %) sowie zu den 3,4-disubstituierten Pyridinen **16c** bzw. **16d** (78/79 %) reagieren (Tabelle 1, Nr. 3 bzw. 4). Die Metallierung des elektronenarmen Pyridins **5j** ist außergewöhnlich, weil solche empfindlichen Heterocyclen anfällig für Polymerisation während der Metallierung sind. Mit **3** wird **5j** hingegen selektiv in Position 2 metalliert und liefert nach einer Negishi-Kreuzkupplung^[15] das 2,3-disubstituierte Pyridin **15d** in 72 % Ausbeute. Die

Präkomplexierung mit $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ und die Zinkierung mit **3** (-30°C , 30 min), gefolgt von einer Kreuzkupplung, ergibt das 3,4-disubstituierte Produkt **16d** (79 % Ausbeute; Tabelle 1, Nr. 4). Disubstituierte Pyridin-Elektronenmangelverbindungen wie 3-Brom-4-cyanpyridin (**5k**) werden mit **1** (1.1 Äquiv., -78°C , 1 h) metalliert und anschließend kupfervermittelt mit 3-Bromcyclohexen (**7i**) zum 1,2,3-trisubstituierten Pyridin **15e** allyliert^[29] (65 % Ausbeute; Tabelle 1, Nr. 5). Nach vorheriger Präkomplexierung mit $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (1.1 Äquiv., 0°C , 15 min) führt die Verwendung von **3** zur selektiven Zinkierung in Position 4 und nachfolgenden Allylierung zum 3,4,5-trisubstituierten Pyridin **16e** (63 % Ausbeute; Tabelle 1, Nr. 5). Elektronenreiche Pyridine wie 2-Methoxypyridin (**5l**) können ebenfalls regioselektiv deprotoniert werden, in diesem Fall unter Verwendung der Aluminiumbase **4a**. In Abwesenheit von $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ führen die Metallierung und anschließende Acylierung zum 2,3-disubstituierten Pyridin **15f** (68 % Ausbeute; Tabelle 1, Nr. 6). Die Präkomplexierung mit $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ mit nachfolgender Metallierung mit **1** und Iodolyse ergibt 2-Iod-6-methoxypyridin (**16f**; 75 % Ausbeute; Tabelle 1, Nr. 6). Diese schaltbare Regioselektivität wurde auf funktionalisierte Chinolinderivate ausgeweitet: 6-Methoxychinolin (**5m**) wird mit **4a** in Position 5 aluminiert.^[30] Die Transmetallierung des metallorganischen Intermediates mit ZnCl_2 und nachfolgende Negishi-Kreuzkupplung^[15] liefern das 5,6-disubstituierte Chinolin **15g** in 68 % Ausbeute. Die Präkomplexierung mit $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ und die Metallierung mit **1**, gefolgt von einer kupfervermittelten Acylierung, führen hingegen zum 2,6-disubstituierten Chinolin **16g** (94 % Ausbeute; Tabelle 1, Nr. 7). Die Regioselektivität der Metallierung in Gegenwart von BF_3 kann am besten durch folgende Annahme erklärt werden: Im Fall der 3-substituierten Pyridine bewirkt die BF_3 -Komplexbildung am Pyridinstickstoffatom eine beträchtliche sterische Hinderung der Position 2, wodurch die Metallierung in Position 4 begünstigt wird.

Wir haben hier eine neue Klasse frustrierter Lewis-Paare auf Basis von $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ und LiCl-komplexierten tmpMg- oder tmpZn-Amiden vorgestellt, die eine effiziente, regioselektive Metallierung verschiedenartiger N-Heterocyclen ermöglicht. Dieser Ansatz legt den Grundstein für die zügige Herstellung vielfältiger Magnesiumchloridheteroaryltrifluoroborate, die die Arbeiten von Molander et al.^[16,18,21] erweitern. Die Metallierung von mannigfaltigen N-Heterocyclen mit oder ohne $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ unter Verwendung von Mg-, Zn- oder Al-Basen (**1**, **2** oder **4a**) ermöglicht eine komplementäre regioselektive Funktionalisierung, die zu einer Reihe von neuen funktionalisierten N-Heterocyclen führt. Die Erweiterung dieser Methode auf andere ungesättigte Substrate wird derzeit untersucht.

Experimentelles

Herstellung von **16c** (Tabelle 1, Nr. 3): In einem ausgeheizten, argon gefüllten Schlenk-Kolben wird $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (780 mg, 5.5 mmol) tropfenweise zu 3-Chlorpyridin (568 mg, 5.0 mmol) in absolutem THF (25 mL) bei 0°C gegeben. Die Reaktionsmischung wird 15 min

Tabelle 1: Schaltbare, regioselektive Metallierung von N-Heterocyclen mit tmp-Basen in An- oder Abwesenheit von $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$.

Nr.	Substrat	tmp-Basen-Metallierung (Variante A) ^[a]	BF ₃ -vermittelte Metallierung (Variante B) ^[a]
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			

Reaktionsbedingungen: [a] Ausbeute an analytisch reinem, isoliertem Produkt. [b] **1** (55 °C, 30 h). [c] **1** (0 °C, 30 h). [d] **1** (−78 °C, 30 min). [e] Erhalten durch Pd-katalysierte Kreuzkupplung mit $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ (5 Mol-%) und $\text{P}(2\text{-furyl})_3$ (10 Mol-%) bei 25 °C über 12 h. [f] **1** (−78 °C, 45 min). [g] Erhalten nach Transmetallierung mit $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (1.1 Åquiv.). [h] **3** (25 °C, 12 h). [i] **3** (−30 °C, 30 min). [j] **1** (−78 °C, 1 h). [k] **3** (−78 °C, 1 h). [l] **4a** (25 °C, 2 h). [m] **1** (0 °C, 60 h). [n] **4a** (−78 °C, 1 h). [o] **1** (0 °C, 1 h).

bei 0 °C gerührt. Anschließend wird tmpMgCl₂LiCl (**1**; 5.5 mmol, 4.6 mL, 1.2 M in THF) tropfenweise bei −78 °C zugegeben, und die Reaktionsmischung wird 45 min gerührt. 30 min nach der Zugabe von CuCN·2LiCl (5.5 mmol, 5.5 mL, 1 M in THF) bei −78 °C wird mit 2-Furancarbonsäurechlorid (**7c**; 522 mg, 4 mmol) versetzt, die Reaktionsmischung langsam auf 25 °C erwärmt und 12 h gerührt. Das Versetzen mit NH₄Cl-Lösung (ges., 20 mL) und NH₃ (konz.), die Ex-

traktion mit Diethylether (3 × 30 mL) und die säulenchromatographische Reinigung (Pentan/Ether 1:1) ergeben das Pyridinderivat **16c** als braunes Öl (648 mg, 78%).

Eingegangen am 6. April 2010
Online veröffentlicht am 7. Juli 2010

Stichwörter: Borane · Frustrierte Lewis-Paare · Metallierungen · Regioselektivität · Stickstoffheterocyclen

- [1] a) K. C. Nicolaou, R. Scarpelli, B. Bollbuck, B. Werschuk, M. M. A. Pereira, M. Wartmann, K.-H. Altmann, D. Zaharevitz, R. Gussio, P. Giannakakou, *Chem. Biol.* **2000**, *7*, 593; b) B. Oliva, K. Miller, N. Caggiano, A. J. O'Neill, G. D. Cuny, M. Z. Hemann, J. R. Hauske, I. Chopra, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, *47*, 458; c) A. Bouillon, A. S. Voisin, A. Robic, J.-C. Lancelot, V. Collot, S. Rault, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10178; d) E. M. Nolan, J. Jaworski, K.-I. Okamoto, Y. Hayashi, M. Sheng, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16812; e) A. Hayashi, M. Arai, M. Fujita, M. Kobayashi, *Biol. Pharm. Bull.* **2009**, *32*, 1261; f) J. Quiroga, J. Trilleras, B. Insuasty, R. Abonia, M. Nogueras, A. Marchal, J. Cobo, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1107.
- [2] a) A. Yokoyama, I. Nishiyama, A. Yoshizawa, *Ferroelectrics* **1993**, *148*, 139; b) Y. G. Skrypnik, T. F. Doroshenko, *Mater. Sci.* **1996**, *32*, 537; c) H. Tsutsumi, K. Okada, T. Oishi, *Electrochim. Acta* **1996**, *41*, 2657; d) C. G. Bangcuyo, M. E. Rampey-Vaughn, L. T. Quan, S. M. Angel, M. D. Smith, U. H. F. Bunz, *Makromolecules* **2002**, *35*, 1563; e) M. Vetricelvan, S. Valiyaveettil, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5889.
- [3] a) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879; b) A. Turck, N. Plé, F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4489; c) F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4059; d) R. Chinchilla, C. Nájera, M. Yus, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2667; e) M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2256; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206; f) M. Schlosser, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 380; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 376; g) R. E. Mulvey, F. Mongin, M. Uchiyama, Y. Kondo, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3876; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3802; h) F. Chevallier, F. Mongin, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 595; i) R. E. Mulvey, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 743; j) M. Schlosser, F. Mongin, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1161.
- [4] a) S. Murai in *Activation of Unreactive Bonds and Organic Synthesis*, Springer, Berlin, **1999**; b) A. R. Dick, M. S. Sanford, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439.
- [5] a) A. J. Clarke, S. McNamara, O. Meth-Cohn, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 2373; b) P. Gros, Y. Fort, P. Caubère, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 3597.
- [6] S. V. Kessar, P. Singh, K. N. Singh, M. Dutt, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 570.
- [7] a) S. V. Kessar, P. Singh, R. Vohra, N. Kaur, K. Singh, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 568; b) S. V. Kessar, P. Singh, K. N. Singh, P. Venugopalan, A. Kaur, P. Bharatam, A. Sharma, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4506; c) S. V. Kessar, P. Singh, K. N. Singh, P. V. Bharatam, A. K. Sharma, S. Lata, A. Kaur, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4781; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4703.
- [8] a) P. Schwab, F. Fleischer, J. Michl, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 443; b) Y. Kondo, M. Shilai, M. Uchiyama, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3539.
- [9] A. Krasovskiy, V. Krasovskaya, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3024; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2958.
- [10] a) M. Mosrin, P. Knochel, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1837; b) M. Mosrin, T. Bresser, P. Knochel, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3406; c) M. Mosrin, G. Monzon, T. Bresser, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2009**, 5615.

- [11] a) S. H. Wunderlich, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7829; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7685; b) S. H. Wunderlich, P. Knochel, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4705.
- [12] S. H. Wunderlich, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9897; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9717.
- [13] Aktueller Übersichtsartikel: D. W. Stephan, G. Erker, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 50; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 46.
- [14] a) S. Bontemps, H. Gornitzka, G. Bouhadir, K. Miqueu, D. Bourissou, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1641; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1611; b) G. C. Welch, L. Cabrera, P. A. Chase, E. Hollink, J. D. Masuda, P. Wei, D. W. Stephan, *Dalton Trans.* **2007**, 3407; c) J. S. J. McCahill, G. C. Welch, D. W. Stephan, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5056; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4968; d) T. A. Rokob, A. Hamza, A. Stirling, T. Soós, I. Pápai, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2469; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2435; e) D. W. Stephan, *Dalton Trans.* **2009**, 3129; f) S. Grimme, H. Kruse, L. Goerigk, G. Erker, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1444; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1402.
- [15] a) E. Negishi, L. F. Valente, M. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3298; b) E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340.
- [16] Diese Kreuzkupplung erfolgt in Abwesenheit von $ZnCl_2$ weniger effizient. Details zur Stabilität und Kreuzkupplungen mit α -Pyridyltrifluoroboraten: a) G. A. Molander, B. Biolatto, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4302; b) K. Billingsley, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4773; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4695.
- [17] Siehe Hintergrundinformationen für nähere Details.
- [18] R. A. Oliveira, R. O. Silva, G. A. Molander, P. H. Menezes, *Magn. Reson. Chem.* **2009**, *47*, 873.
- [19] DFT-Rechnungen erfolgten mit dem „Gaussian03 Rev. B.04“-Programmpaket mit den „nonlocal hybrid B3LYP exchange correlation“-Funktionalen und der „Møller-Plesset second-order correlation“-Energiekorrektur (MP2). Der Basissatz, bezeichnet als 631SVP, besteht aus dem „Ahlrich def2-SVP all-electron“-Basissatz für Mg-Atome und dem 6-31G(d,p)-Basissatz für andere Atome. Sofern nicht anderweitig angegeben, beziehen sich die Energien auf „relative zero-point“-korrigierte elektronische Energien (MP2/631SVP//B3LYP/631SVP). Die vollständigen Details der Computer-gestützten Untersuchungen und die vollständigen Literaturstellen finden sich in den Hintergrundinformationen.
- [20] Das Pyridyl-2-trifluoroborat **10** wurde auch auf alternativem Wege hergestellt: Ein I/Mg-Austausch ausgehend von 2-Iod-4-phenylpyridin, gefolgt von der Transmetallierung mit $BF_3\cdot OEt_2$ und $ZnCl_2$, liefert ebenfalls das Produkt **8a** in 65 % Ausbeute.
- [21] Aktueller Übersichtsartikel: G. A. Molander, B. Canturk, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9404; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9240.
- [22] Die Reaktion mit $tmpMgCl\cdot Cl\cdot HF_2$ wurde auch mithilfe von DFT-Methoden modelliert (siehe Hintergrundinformationen).
- [23] a) P. Knochel, M. Yeh, S. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390; b) P. Knochel, S. A. Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6146.
- [24] a) P. Gros, Y. Fort, G. Quéguiner, P. Caubère, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4791; b) P. Gros, Y. Fort, P. Caubère, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 3071.
- [25] G. Bentabed-Ababsa, S. Cheikh Sid Ely, S. Hesse, E. Nassar, F. Chevallier, T. Tai Nguyen, A. Derdour, F. Mongin, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 839.
- [26] a) B. Garat, C. Landa, O. Rossi Richeri, R. Tracchia, *J. Allergy* **1956**, *27*, 57; b) E. J. Corey, C. J. Helal, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5675.
- [27] C. M. Melendez Gomez, V. V. Kouznetsov, M. A. Sortino, S. L. Alvarez, S. A. Zacchino, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7908.
- [28] **9** lässt sich leicht in 5 min bei $-40^\circ C$ herstellen, eine Stabilitätsstudie zeigte jedoch, dass es sich bei $-20^\circ C$ in Abwesenheit eines Substrates binnen weniger Stunden zersetzt.
- [29] F. Dübner, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 391; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 379.
- [30] Die Verwendung von Aluminiumbasen ist essenziell. Bei Einsatz von $tmpMgCl\cdot LiCl$ wurde eine Mischung metallierter Regioisomere erhalten.