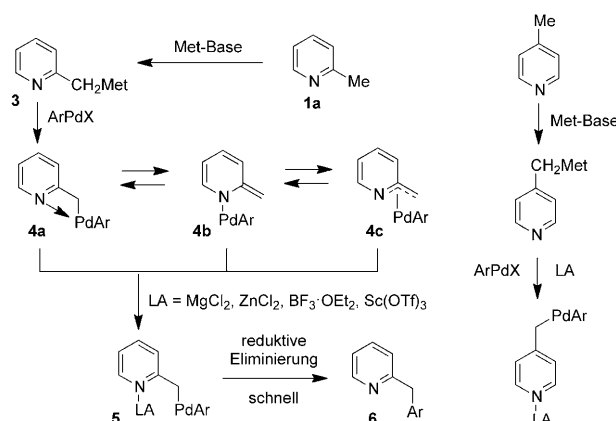


Lewis-Säure-vermittelte benzyliche Kreuzkupplungen von Pyridinen mit Arylbromiden**

Stéphanie Duez, Andreas K. Steib, Sophia M. Manolikakes und Paul Knochel*

Die Funktionalisierung von Pyridinen und verwandten Heterocyclen ist sehr wichtig aufgrund der biologischen Aktivität dieser Verbindungen und ihrer Bedeutung für die Materialwissenschaften.^[1] Besonders die benzyliche Arylierung von Pyridinen ist eine Herausforderung. Pd-katalysierte Arylierungen von 2-Picolin durch eine direkte C-H-Aktivierung^[2] sind nicht generell, und nur einige wenige Beispiele sind publiziert worden. So können N-Heterocyclen mit elektronenziehenden Gruppen bei 100 °C mit einem Pd-Katalysator aryliert werden.^[3] Verschiedene alternative Vorgehensweisen, die die Fragmentierung von 2-(2-Pyridyl)ethanol,^[4] die Arylierung von N-Oxiden^[5] oder N-Iminopyridiniumyliden^[6] umfassen, wurden beschrieben. Diese Methoden sind nun generell, gehen jedoch von modifizierten N-heterocyclischen Ausgangsverbindungen aus.^[4–6] Darüber hinaus kann zwar 2-Picolin (**1a**) funktionalisiert werden, wohingegen für 4-Picolin (**2a**) keine Arylierung bekannt ist. Die Schwierigkeit, eine neue Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung mit metalliertem 2-Picolin (**3**) (oder 4-Picolin) zu knüpfen, kann in der Natur des Palladiumkomplexes^[7] (**4a–c**) liegen, welcher aus der Reaktion mit ArPdX hervorgeht (Schema 1). Wir gehen davon aus, dass all diese möglichen Strukturen – aufgrund der Komplexierung des Stickstoffatoms des Heterocyclen an das Pd-Zentrum – nur widerwillig eine reduktive Eliminierung eingehen. Hartwig und Mitarbeiter haben bereits gezeigt, dass Pd-katalysierte Aminierungen von Lewis-Säuren (BEt₃) beschleunigt werden.^[8] Auch Nolans Gruppe konnte beweisen, dass reduktive Eliminierungen von Pd-Komplexen durch AlCl₃ beschleunigt werden.^[9]

Der Zusatz einer geeigneten Lewis-Säure (LA), die das Stickstoffatom des Heterocyclen komplexiert, könnte zu einem Pd-Intermediat wie **5** führen, das nun eine schnelle reduktive Eliminierung eingeht, die zu dem Kreuzkuppelungsprodukt **6** führt. Ein ähnliches Verhalten sollte für 4-Picolin erwartet werden (Schema 1). Der positive Effekt von Lewis-Säuren auf die Addition von 2-Picolin an Imine und Enone wurde bereits demonstriert.^[10,11] Daher haben wir unsere Aufmerksamkeit auf die Verwendung von Basen



Schema 1. Lewis-Säure (LA)-vermittelte benzyliche Kreuzkupplung.

(Met-Base) gerichtet, die ein Lewis-saures Metallzentrum enthalten, um eine Metallierung durchzuführen. Kürzlich haben wir über eine kinetisch hoch aktive LiCl-komplexierte TMP-Base (TMP = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin) berichtet: TMPZnCl·LiCl (**7**) zeigt eine hohe Chemospezifität in verschiedenen direkten Zinkierungen von Arenen und Heterocyclen.^[12,13] Darüber hinaus hat sich **7** als exzellente Base zur Herstellung von Cyan- und Esterenolaten bewährt.^[13,14] Wir haben auch demonstriert, dass **7** kompatibel mit starken Lewis-Säuren (MgCl₂, BF₃·OEt₂) ist, mit denen es frustrierte Lewis-Paare bildet.^[15] Hier zeigen wir, dass Lewis-Säuren wie ZnCl₂, MgCl₂, BF₃·OEt₂ oder Sc(OTf)₃ in Kombination mit **7** effektiv die Negishi-Kreuzkupplungen^[16] von verschiedenen methylsubstituierten N-Heterocyclen vermitteln.

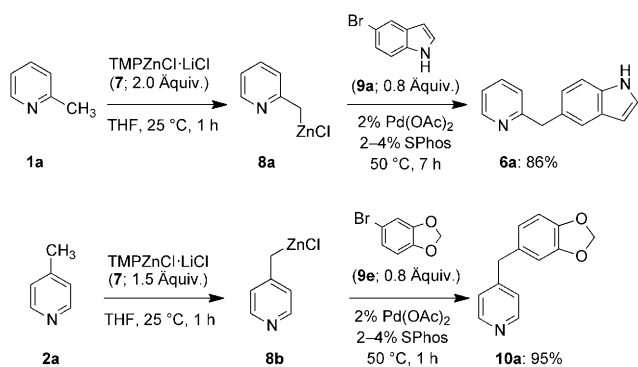
Die Metallierung von 2-Picolin (**1a**) mit **7** (2.0 Äquiv.)^[17] ergibt das zinkierte Picolin **8a**. Dessen Kreuzkupplung mit 5-Bromindol (**9a**; 0.8 Äquiv.) unter Verwendung von 2 Mol-% Pd(OAc)₂ und 2–4 Mol-% SPhos^[18] ergibt das gewünschte Pyridin **6a** in 86% Ausbeute (Schema 2).

Diese Kreuzkupplung kann erweitert werden auf die unterschiedlich substituierten Arylbromide **9b–d**, was zu den Produkten **6b–d** in 66 bis 95% Ausbeute führt (Tabelle 1, Nr. 1–3). 2-substituierte Pyridine wie **1b,c** werden mit **7** unter denselben Bedingungen metalliert und ergeben mit 4-Bromanisol (**9b**) die gewünschten Produkte **6e,f** in sehr hohen Ausbeuten (99 bzw. 92%, Nr. 4 und 5). Nach unserer Kenntnis ist keine Arylierung von 4-Picolin (**2a**) in der Literatur beschrieben. Dennoch gelingt eine glatte Zinkierung von **2a** mit **7** (1.5 Äquiv.), und die Pd-katalysierte Kreuzkupplung von **8b** mit verschiedenen Arylbromiden (**9b, 9e–i**) liefert die 4-substituierten Pyridine **10a–f** in 70 bis 98% Ausbeute (Schema 2 und Nr. 6–10). Auch 2-Chlor-4-methylpyridin (**2b**) reagiert ähnlich und bringt die arylierten Pro-

[*] Dr. S. Duez, M. Sc. A. K. Steib, M. Sc. S. M. Manolikakes, 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 dem Fonds der Chemischen Industrie, dem European Research Council (ERC) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für finanzielle Unterstützung. Wir danken auch BASF AG (Ludwigshafen), Chemetall GmbH (Frankfurt) und Heraeus (Hanau) für großzügige Chemikalienspenden.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201103074> zu finden.



Scheme 2. Pd-katalysierte direkte Kreuzkupplung von **1a** und **2a**.

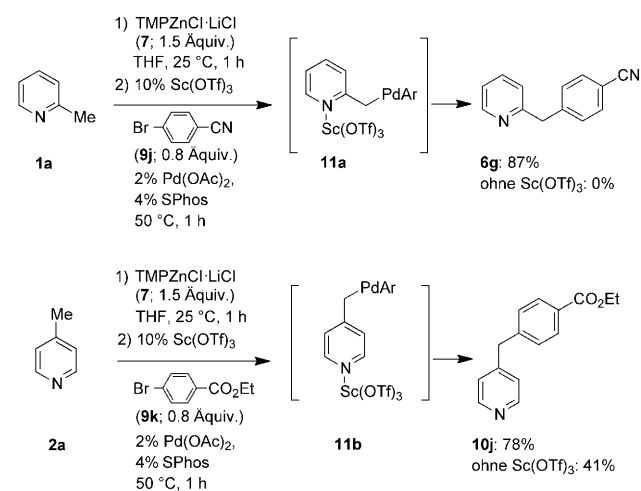
Tabelle 1: Direkte benzyliche Kreuzkupplung von 2- und 4-Picolin-Derivaten.

Nr.	Picolin ^[a]	Aryl-Br	Produkt	Ausb. [%] ^[b]
1	1a (3)	9b : R = 4-OMe	6b : R = 4-OMe	95
2	1a (6)	9c : R = 4-F	6c : R = 4-F	78
3	1a (6)	9d : R = 3-Cl	6d : R = 3-Cl	66
4	1b (20)	9b	6e	99
5 ^[e]	1c (11)	9b	6f	92
6	2a (1)	9b	10b : R = 4-OMe	98 ^[c]
7	2a (1)	9f : R = 3-Me	10c : R = 3-Me	82
8	2a (1)	9g : R = 4-NMe ₂	10d : R = 4-NMe ₂	70
9	2a (1)	9h : R = 4-OH	10e : R = 4-OH	84 ^[c]
10	2a (1)	9i : R = 4-OPiv	10f : R = 4-OPiv	81 ^[c]
11	2b (1)	9f	10g	69 ^[d]
12	2b (1)	9a	10h	69
13	10b (3)	9b	10i	93

[a] Reaktionszeit (h) für die Arylierung in Klammern. [b] Ausbeute an isoliertem analytisch reinem Produkt. [c] Pd(OCOCF₃)₂ wurde als Pd-Quelle verwendet. [d] 2 Mol-% Pd(OAc)₂ und 4 Mol-% PCy₃ wurden verwendet. [e] TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

dukte **10g** und **10h** in 69 % Ausbeute hervor (Nr. 11 und 12). Die Kreuzkupplung des 4-substituierten Pyridins **10b** mit 4-Bromanisol (**9b**) führt zu dem gewünschten Produkt **10i** in hoher Ausbeute (Nr. 13).

Diese neuen Kreuzkupplungen können erklärt werden durch die Rolle, die ZnCl₂ als Lewis-Säure spielt. Interessanterweise führt die Verwendung von TMP-MgCl₂·2LiCl (hergestellt aus TMPMgCl·LiCl^[19] und ZnCl₂) zu mindestens sechsfach schnelleren Kreuzkupplungen. Allerdings kommt es dabei in verstärktem Maß zur Diarylierung,^[20] was einer generellen Verwendung dieser Lewis-Säure entgegensteht. Ein weiterer Hinweis, der die Relevanz von Lewis-Säuren für ein Pd-Intermediat des Typs **5** (Schema 1) verdeutlicht, zeigt sich in der Kreuzkupplung von Picolinen (**1a** oder **2a**) mit elektronarmen Arylbromiden. Solche Substrate, wie 4-Brombenzonitril (**9j**) oder Ethyl-4-brombenzoat (**9k**), ergaben enttäuschende Ergebnisse in Gegenwart von ZnCl₂ oder MgCl₂ als Lewis-Säure. Daher haben wir andere leistungsfähige Lewis-Säuren^[21,22] wie ScCl₃, Sc(OTf)₃,^[23] Yb(OTf)₃^[24] oder Y(OTf)₃^[22a] getestet. Die direkte Kreuzkupplung von zinkiertem 2-Picolin (**8a**) mit 4-Brombenzonitril (**9j**) ergab kein Produkt (selbst nach einem zusätzlichen Ligandenscreening für den Palladiumkatalysator).^[25] Dennoch findet nach Zusatz von 10 Mol-% Sc(OTf)₃ eine effektive Pd-katalysierte Kreuzkupplung statt, die das Produkt **6g** in 87 % Ausbeute liefert (Schema 3). In derselben



Scheme 3. Sc(OTf)₃ katalysierte Kreuzkupplung von 2-Picolin (**1a**) und 4-Picolin (**2a**) mit den elektronenarmen Arylbromiden **9j** bzw. **9k**.

Weise ergibt 4-Picolin (**2a**) das Kreuzkupplungsprodukt **10j** in nur 41 % Ausbeute ohne Sc(OTf)₃, wohingegen der Zusatz von 10 Mol-% Sc(OTf)₃ die Ausbeute auf 78 % steigert (Schema 3). Der Effekt von Sc(OTf)₃ kann am besten durch eine Beschleunigung der reduktiven Eliminierung aufgrund der Komplexierung des Stickstoffatoms des Heterocyclus an Sc(OTf)₃ erklärt werden (siehe **11a,b**, Schema 3). Wir vermuten, dass elektronenziehende Substituenten zu Pd-Intermediaten vom Typ **4** (Schema 1) führen, die besonders zögerlich eine reduktive Eliminierung unternehmen. Wir nehmen an, dass der Effekt von Lewis-Säuren in diesen Fällen entscheidend ist. Demnach werden die Kreuzkupp-

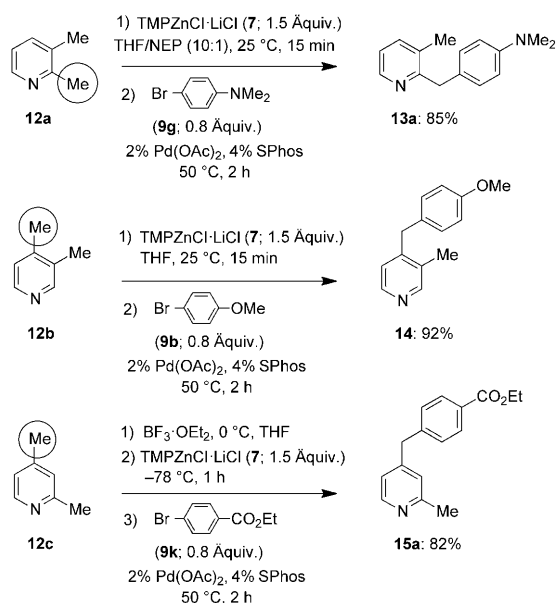
lungen von Picolinen **1a** und **2a** mit verschiedenen elektronenarmen Arylbromiden (**9j–l**) durch den Zusatz von 10 Mol-% $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ drastisch verbessert. Die Produkte **6h** und **10k,l** werden in 75–85 % Ausbeute erhalten, wohingegen die Ausbeuten ohne $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ zwischen 0–51 % liegen (Tabelle 2, Nr. 1–3).

Tabelle 2: Effekt von $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ auf die benzyliche Kreuzkupplung von 2- und 4-Picolin mit elektronenarmen Elektrophilen.

Nr.	Picolin ^[a]	Aryl-Br	Produkt ^[b]
1			 6h : 85 % (31) ^[c]
2			 10k : 75 % (0) ^[c]
3			 10l : 78 % (51) ^[c]

[a] Kreuzkuppelungsbedingungen: 50 °C, 1 h. [b] Ausbeute an isoliertem analytisch reinem Produkt. [c] Ausbeute an isoliertem Produkt ohne $\text{Sc}(\text{OTf})_3$.

Die milde Zinkierung von Picolinen und deren leistungsfähige Kreuzkupplungen ermöglichen es uns nun, Regioselektivitätsprobleme bei der Arylierung von Dimethylpyridinen zu bewältigen. Daher untersuchten wir die Arylierung von 2,3-, 3,4- und 2,4-Lutidin. Mit 2,3-Lutidin (**12a**) findet die Zinkierung durch **7** ausschließlich in Position 2 statt, was nach Pd-katalysierter Arylierung mit 4-Brom-*N,N*-dimethylanilin (**9g**) zu dem disubstituierten Pyridin **13a** in 85 % Ausbeute führt (Schema 4). Weitere Arylierungen sind in Tabelle 3 (Nr. 1–3) zusammengefasst. Im Fall des 3,4-Lutidins (**12b**) wird eine vollständig regioselective Metallierung



Schema 4. Selektive Kreuzkupplungen der Lutidine **12a–c**.^[28]

Tabelle 3: Selektive benzyliche Kreuzkupplungen von Lutidinen mit verschiedenen Arylbromiden, -chloriden und einem -triflat.

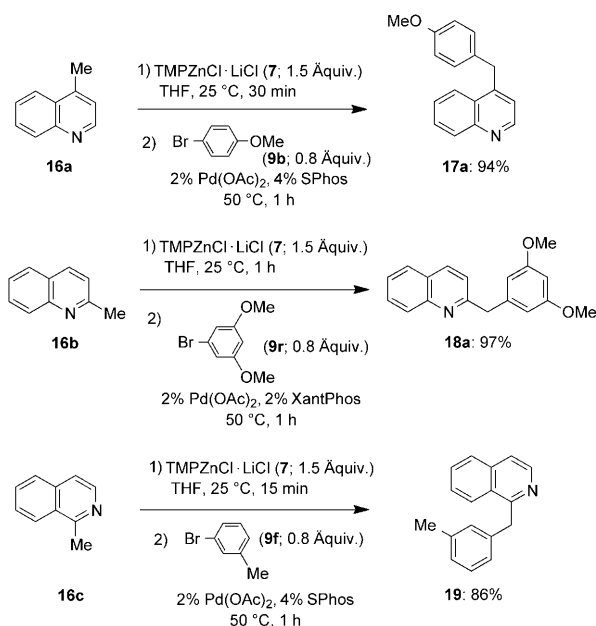
Nr.	Lutidin	Aryl-X	Produkt	Ausb. [%] ^[a]
1	12a			13b : R = 4-OMe 90
2	12a			13c : R = 3-Me 91
3	12a			13d : R = 4-CF ₃ 88
4	12c			15b : R = 4-OMe 92 ^[b]
5	12c			15c : R = 4-OPiv 82 ^[b]
6	12c			15d : R = 4-CN 77 ^[b]
7	12c			15e : R = 4-OMe 98 ^[b]
8	12c			15f : R = 2-OMe 92 ^[b]
9	12c			15g : R = 3-OMe 86 ^[b]
10	12c			15h : R = 4-CF ₃ 88 ^[b]

[a] Ausbeute an isoliertem analytisch reinem Produkt. [b] $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ wurde vor TMPZnCl-LiCl zugegeben.

in Position 4 beobachtet, welche nach Kreuzkupplung mit 4-Bromanisol (**9b**) das disubstituierte Pyridin **14** in 92 % Ausbeute hervorbringt (Schema 4). Die regioselective Arylierung von 2,4-Lutidin (**12c**) stellt eine größere Herausforderung dar, da die direkte Zinkierung mit **7** ein 2:1-Gemisch von Regioisomeren liefert. Hier dirigiert der Zusatz von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ^[15a,26] vor der Zugabe von **7** die Zinkierung ausschließlich in Position 4, da die Komplexbildung des Stickstoffatoms von **12c** mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ die Metallierung durch **7** in Position 2 aus sterischen Gründen unterdrückt. Daher erfolgt die Zinkierung in Position 4, was nach Kreuzkupplung mit Ethyl-4-brombenzoat (**9k**) zu dem Produkt **15a** in 82 % Ausbeute führt. Dieses Verhalten ist generell: Verschiedene typische Arylbromide, -chloride und ein -triflat (**9b,i,j,n–q**) gehen regioselective Arylierungen in Position 4 zu den Produkten **15b–g** ein (77–98 % Ausbeute, Nr. 4–10).^[27]

Darüber hinaus wurde die Arylierung von methylsubstituierten Chinolinen (**16a,b**) und Isochinolinen (**16c**) untersucht. Mit **7** gelingt eine schnelle Zinkierung, und die darauf folgende Pd-katalysierte Arylierung verläuft gut mit verschiedenen Arylbromiden (Schema 5 und Tabelle 4, Nr. 1–8). Bei Negishi-Kreuzkupplungen mit Arylbromiden, die azide Protonen enthalten, erwies sich die Verwendung von $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$, eingeführt von Oshima und Yorimitsu,^[4] als vorteilhaft für schnelle Umsetzungen und hohe Ausbeuten (Nr. 4 und 5). Die Arylierung von 2-Methylchinolin (**16b**) funktioniert am besten mit Xantphos^[29] als Ligand, der die Bildung von Diarylierungsprodukten unterdrückt (Nr. 6–8).

Zusammenfassend haben wir über eine direkte Pd-katalysierte Arylierung von methylsubstituierten N-Heterocyclen (Pyridine, Chinoline und Isochinoline) berichtet, die von ZnCl_2 , $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ oder $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ vermittelt wird. Wir vermuten, dass diese Lewis-Säuren das Stickstoffatom der Heterocyclen komplexieren, was die reduktive Eliminierung der Pd-Intermediate erleichtert (ZnCl_2 , $\text{Sc}(\text{OTf})_3$). Der Zusatz der Lewis-Säure $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ermöglicht im Fall des 2,4-Lutidins eine regioselective Metallierung in Position 4. Die Möglich-



Schema 5. Kreuzkupplungen der Chinoline **16a–c** mit Arylbromiden.

Tabelle 4: Kreuzkupplungen von Chinolinen mit verschiedenen Arylbromiden.

Nr.	Chinolin ^[a]	Aryl-X	Produkt	Ausb. [%] ^[b]
1	16a (1)	9g	17b : R = 4-NMe ₂	93
2	16a (1)	9j	17c : R = 4-CN	66
3	16a (1)	9l	17d : R = 3-CF ₃	72
4	16a (2)	9h	17e : R = 4-OH	76 ^[c]
5	16a (2)	9s : R = 4-NH ₂	17f : R = 4-NH ₂	74 ^[c]
6	16b (1)	9f	18b : R = 3-Me	96
7	16b (1)	9m	18c : R = 4-CF ₃	86
8	16b (1)	9t : R = 3-F	18d : R = 3-F	95

[a] Reaktionszeit (h) für die Arylierung in Klammern. [b] Ausbeute an isoliertem analytisch reinem Produkt. [c] 2 Äquiv. TMPZnCl-LiCl, 2 Mol-% Pd(OCOCF₃)₂ und 4 Mol-% SPhos wurden verwendet.

keit, ähnliche Pd-katalysierte Kreuzkupplungen durch die Zugabe von Lewis-Säuren zu verbessern, wird derzeit von uns untersucht.

Eingegangen am 4. Mai 2011

Online veröffentlicht am 30. Juni 2011

Stichwörter: Kreuzkupplungen · Metallierungen · Pyridine · Zink

- 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; g) T. Laird, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, 10, 851; h) M. A. Yurovskaya, A. V. Karchava, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1994**, 30, 1331; i) P. N. W. Baxter, J.-M. Lehn, J. Fischer, M.-T. Youinou, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2432; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2284; j) J.-M. Lehn, *Science* **2002**, 295, 2400; k) X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J. Q. Yu, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 5196; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5094.
- [2] a) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 174; b) *Chem. Rev.* **2010**, 110, 575; c) D. Kalyani, N. R. Deprez, L. V. Desai, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7330; d) S. Murai, *Activation of Unreactive Bonds and Organic Synthesis*, Springer, Berlin, **1999**; e) A. R. Dick, M. S. Sanford, *Tetrahedron* **2006**, 62, 2439; f) M. Schlosser, F. Mongin, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1161; g) T. Niwa, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2373.
- [3] P. M. Burton, J. A. Morris, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5359.
- [4] T. Niwa, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 2697; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2643.
- [5] a) L.-C. Campeau, D. J. Schipper, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 3266; b) D. J. Schipper, L.-C. Campeau, K. Fagnou, *Tetrahedron* **2009**, 65, 3155.
- [6] J. J. Mousseau, A. Larivée, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1641.
- [7] Strukturen von Palladium-Picolyl-Derivaten: a) M. Onishi, K. Hiraki, K. Maeda, T. Itoh, *J. Organomet. Chem.* **1980**, 188, 245; b) K. Isobe, Y. Nakamura, S. Kawaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, 62, 1802; c) B. Qian, S. Guo, J. Shao, Q. Zhu, L. Yang, C. Xia, H. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3650.
- [8] Q. Shen, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7734.
- [9] J. Huang, C. M. Haar, S. P. Nolan, *Organometallics* **1999**, 18, 297.
- [10] Additionen an Imine: a) B. Qian, S. Guo, C. Xia, H. Huang, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3195; b) M. Rueping, N. Tolstoluzhsky, *Org. Lett.* **2011**, 13, 1095.
- [11] Additionen an Enone: H. Komai, T. Yoshino, S. Matsunaga, M. Kanai, *Org. Lett.* **2011**, 13, 1706.
- [12] a) S. Wunderlich, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 7829; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7685; b) S. Wunderlich, P. Knochel, *Org. Lett.* **2008**, 10, 4705; c) S. Wunderlich, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2008**, 6387; d) M. Mosrin, P. Knochel, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1837; e) M. Mosrin, G. Monzon, T. Bresser, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2009**, 5615; f) C. J. Rohbogner, S. Wirth, P. Knochel, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1984; g) T. Bresser, M. Mosrin, G. Monzon, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4686.
- [13] a) M. L. Hlavinka, J. R. Hagadorn, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5049; b) M. L. Hlavinka, J. R. Hagadorn, *Organometallics* **2007**, 26, 4105.
- [14] S. Duez, S. Bernhardt, J. Heppekausen, F. F. Fleming, P. Knochel, *Org. Lett.* **2011**, 13, 1690.
- [15] a) M. Jaric, B. A. Haag, A. Unsinn, K. Karaghiosoff, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 5582; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 5451; b) ein exzellenten Überblick: D. W. Stephan, G. Erker, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 50; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 46.
- [16] a) E.-i. Negishi in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley, New York, **1998**, Kap. 1; b) E. Erdik, *Tetrahedron* **1992**, 48, 9577 c) E.-i. Negishi, L. F. Valente, M. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3298; d) E.-i. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 340.
- [17] Normalerweise wurden 1.5 Äquiv. der Base **7** verwendet. In diesem Fall wurden wegen der Indol-NH-Gruppe 2.0 Äquiv. eingesetzt.

- [18] a) S. D. Walker, T. E. Barder, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1907; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871; b) T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685; c) R. A. Altman, S. L. Buchwald, *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 3115; d) R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461.
- [19] a) A. Krasovskiy, V. Krasovskaya, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3024; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2958; b) R. Mulvey, F. Mongin, M. Uchiyama, Y. Kondo, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3876; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3802.
- [20] Die Pd-katalysierte Arylierung von 2-Picolin (**1a**) mit 3-Chlorbrombenzol (**9d**) dauert 1 h unter Verwendung von $\text{TMPZnCl} \cdot \text{MgCl}_2 \cdot \text{LiCl}$ und 6 h unter Verwendung von $\text{TMPZnCl} \cdot \text{LiCl}$ (**7**). Aufgrund der Bildung von 17 % des diarylierten Produkts wird allerdings weniger **6d** (61 %) erhalten.
- [21] Details in den Hintergrundinformationen.
- [22] a) H. Yamamoto, *Lewis Acid Reagents: A Practical Approach*, Oxford University Press, New York, **1999**; b) D. Schinzer, *Selectivities in Lewis Acid Promoted Reactions*, Kluwer Academic, Dordrecht, **1989**; c) S. Kobayashi, *Lanthanides: Chemistry and Use in Organic Synthesis*, Springer, Berlin, **1999**; d) M. Shibasaki, S. Matsunaga, N. Kumagai, *Acid Catalysis in Modern Organic Synthesis*, Vol. 2, Wiley: Weinheim, **2008**, S. 635.
- [23] a) C. Ogawa, Y. Gu, M. Boudou, S. Kobayashi, *Acid Catalysis in Modern Organic Synthesis*, Vol. 2, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, S. 589; b) S. Kobayashi, *Lewis Acids in Organic Synthesis*, Vol. 2, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 883; c) S. Kobayashi, I. Hachiya, M. Araki, H. Ishitani, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3755.
- [24] a) S. Kobayashi, *Transition Metals for Organic Synthesis*, Vol. 1, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 285; b) S. Kobayashi, M. Sugiyama, H. Kitagawa, W. L. Lam, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2227.
- [25] Untersuchungen mit verschiedenen Pd-Quellen wie $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$, $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$ in Kombination mit Liganden wie SPhos, Xantphos, Davephos, Binap, tfp ,^[30] PCy_3 oder PtBu_3 sowie mit PEPPSI,^[31] $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ und $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$ ergaben keine zufriedenstellenden Ergebnisse.
- [26] M. Jaric, B. A. Haag, S. M. Manolikakes, P. Knochel, *Org. Lett.* **2011**, DOI: 10.1021/ol200563j.
- [27] Interessanterweise ist die weniger sterisch gehinderte Base $i\text{Pr}_2\text{NZnCl} \cdot \text{LiCl}$ nicht kompatibel mit der Lewis-Säure $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, da sich der stabile Komplex $i\text{Pr}_2\text{NBF}_3\text{ZnCl}$ bildet. Anders als das frustrierte Lewis-Säure-Paar $\text{TMPBF}_3\text{ZnCl}$ dissoziiert dieser nicht mehr reversibel unter den Reaktionsbedingungen.^[15b]
- [28] Die Zugabe von *N*-Ethylpyrrolidinon (NEP) verkürzt die Reaktionszeiten auf ein Drittel.
- [29] P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, J. N. H. Reek, P. Dierkes, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741.
- [30] N. G. Andersen, B. A. Keay, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 997.
- [31] a) C. J. O'Brien, E. A. B. Kantchev, C. Valente, N. Hadei, G. A. Chass, A. Lough, A. C. Hopkinson, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4743; b) 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.