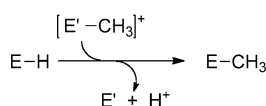


# Methyltransferase-Aktivität eines Iridiumzentrums mit Methylpyridinium als Methylenquelle\*\*

Ralte Lalrempuia, Helge Müller-Bunz und Martin Albrecht\*

Der selektive Transfer einer Methyl- oder Alkylgruppe auf ein unaktiviertes Kohlenstoffzentrum ist von grundlegendem präparativem und biochemischem Interesse.<sup>[1]</sup> In biologischen Systemen beinhaltet die Methylierung typischerweise die Übertragung einer CH<sub>3</sub>-Gruppe von einem Sulfidträger wie S-Adenosylmethionin (AdoMet) als mildem Methylierungsagens,<sup>[2]</sup> wobei ein Cobalamin-Cofaktor als CH<sub>3</sub>-Donor genutzt wird.<sup>[3]</sup> Während die meisten AdoMet-artigen Transferasen eine Methylgruppe liefern, haben jüngste Arbeiten gezeigt, dass bestimmte Enzyme stattdessen eine Methylen-einheit (CH<sub>2</sub>) für die Substratalkylierung nutzen.<sup>[4]</sup>

Für die Übertragung einer Methylgruppe von Sulfonium- oder Iminiumsalzen zu einem Heteroatomakzeptor wurden synthetische Nachbildungen der Methyltransferasen entwickelt (E = N, O, P, S; Schema 1).<sup>[5]</sup> Die nichtenzymatische

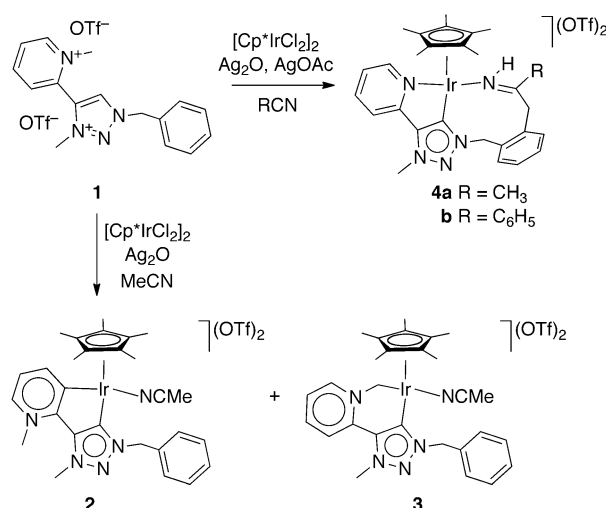


**Schema 1.** Allgemeine Methylierung, E' = S, N für reaktionsträge, E' = O, Halogenid für hochreaktive Methylenquellen.

Nachahmung einer Alkylgruppenübertragung von Schwefel oder Stickstoff zu Kohlenstoff unter Bildung einer neuen C-C-Bindung, wie es beispielsweise bei der DNA-Methylierung beobachtet wird,<sup>[6]</sup> ist äußerst selten.<sup>[7]</sup> Eine zentrale Herausforderung ist die Spaltung der E'-C<sub>Me</sub>-Bindung durch das Trägersystem (E' = S, N), die erforderlich ist, um die zu übertragende Gruppe zu aktivieren.<sup>[8]</sup> Bemerkenswerterweise wurde die selektive C-N-Bindungsspaltung bei Verwendung einer Imidazolium-Quelle für die Alkylgruppenfreisetzung unter milden Bedingungen in NHC-Rutheniumkomplexen (NHC = N-heterocyclisches Carben) beobachtet,<sup>[9]</sup> wobei allerdings keine kontrollierte Übertragung zu einem Substrat festgestellt wurde. Hier berichten wir über einen Iridiumkomplex, der die selektive Übertragung einer Methylen-

gruppe von einem Pyridiniumfragment zu einer Aryleinheit mit gleichzeitiger Aktivierung eines Nitrillösungsmittelmoleküls ermöglicht. Dieser Prozess umfasst eine C-N-Bindungsspaltung und zweifache C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>3</sup>)-Bindungsbildung innerhalb der Koordinationssphäre des Iridiums. Der Komplex stellt daher ein einzigartiges funktionelles Analogon der Methyltransferasen dar und ermöglicht neue präparative Umsetzungen.

Vorangegangene Untersuchungen in unseren Laboratorien haben gezeigt, dass [[Ir(Cp\*)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>] (Cp\* = C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>) in Gegenwart von Ag<sub>2</sub>O mit dem Pyridiniumtriazoliumsalz **1** entweder über Aktivierung der C(sp<sup>2</sup>)-H-Bindung des Pyridiniums oder über exocyclische C-H-Bindungsaktivierung zu **2** bzw. **3** reagiert (Schema 2).<sup>[10]</sup> Wird dem Reaktionsgemisch



**Schema 2.** Synthese von Komplex **4** durch Methylenübertragung und RCN-Aktivierung.

Acetat als AgOAc oder als NaOAc hinzugefügt, durchläuft **1** stattdessen einen N<sub>py</sub>-CH<sub>3</sub>-Aktivierungsprozess und liefert Komplex **4a**, der einen dreizähligen Triazolydenliganden mit einem chelatisierenden Pyridin und einer Imin-Donorgruppe enthält.<sup>[11]</sup> Formal ist Komplex **4a** das Produkt einer Methylenverschiebung vom Pyridiniumfragment zur Benzylgruppe, gefolgt von einer Insertion eines MeCN-Moleküls. Die Lösungsmittelaktivierung konnte durch die Durchführung der Reaktion in Benzonitril (PhCN) anstelle von MeCN und der Isolierung von Komplex **4b** bestätigt werden.<sup>[12]</sup>

In Lösung weisen die Komplexe **4a** und **4b** zwei charakteristische AB-Resonanzmuster für die beiden Paare der benzyli-schen Protonen auf (<sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.1 bzw. 12.9 Hz für **4a**),

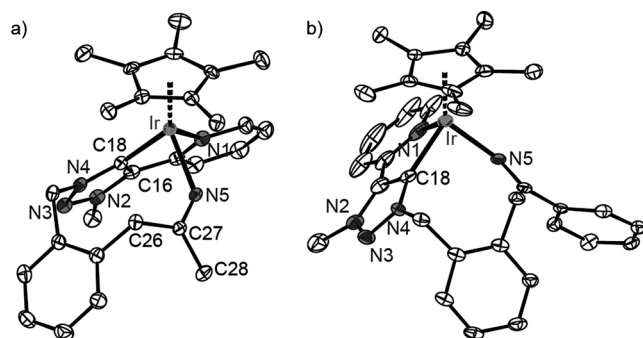
[\*] Dr. R. Lalrempuia, Dr. H. Müller-Bunz, Prof. Dr. M. Albrecht  
School of Chemistry & Chemical Biology  
University College Dublin  
Belfield, Dublin 4 (Irland)  
E-Mail: martin.albrecht@ucd.ie

[\*\*] Wir danken J. Muldoon und Y. Ortin für NMR-Messungen. Diese Arbeit wurde vom European Research Council (ERC-StG 208561) und der Science Foundation Ireland finanziell unterstützt.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201104073> zu finden.

die sich aufgrund der dreizähligen Bindung des Liganden in einer starren Geometrie befinden. Das imingebundene Proton erscheint in **4a** ( $\delta_{\text{H}} = 10.58$  ppm) bei geringfügig tieferem Feld als in **4b** ( $\delta_{\text{H}} = 9.85$  ppm). Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum wird der imingebundene Kohlenstoff bei  $\delta = 190$  ppm beobachtet. IR-spektroskopische Untersuchungen weisen eine diagnostische Streckschwingung bei  $\nu_{\text{C}=\text{N}} = 1635(\pm 1) \text{ cm}^{-1}$  auf.

Das Bindungsmuster wurde durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse von **4a** und **4b** bestätigt (Abbildung 1). Der dreizählige NCN-Ligand kann als facial koordinierender



**Abbildung 1.** ORTEP-Darstellungen der Komplexe **4a** (a; 50% Wahrscheinlichkeit) und **4b** (b; 30% Wahrscheinlichkeit); Lösungsmittelmoleküle, OTf-Ionen und Wasserstoffatome wurden der Übersicht halber ausgelassen. Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°] für die Komplexe **4a/4b**: Ir–C18 2.044(2)/2.01(7), Ir–N1 2.151(2)/2.159(7), Ir–N5 2.085(2)/2.067(6); C18–Ir–N1 76.34(9)/75.5(3), C18–Ir–N5 84.82(9)/89.6(2), N1–Ir–N5 84.05(8)/85.5(2).

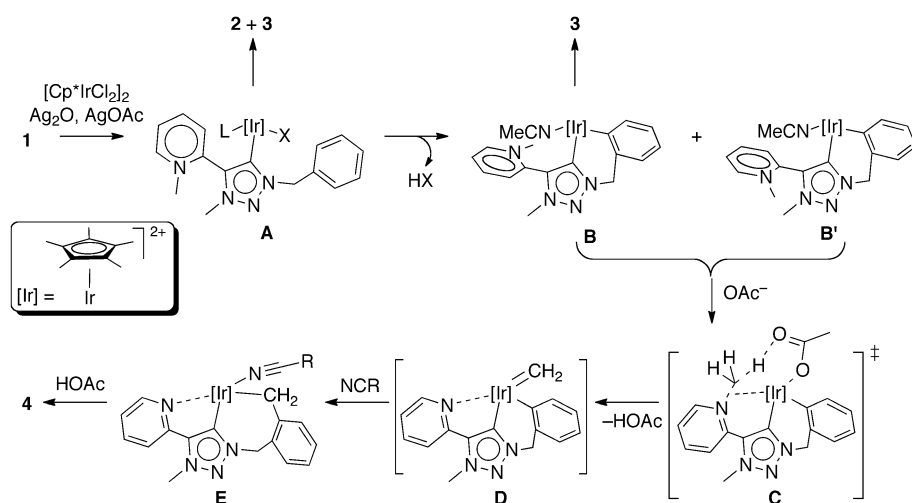
Pinzettenligand betrachtet werden.<sup>[13]</sup> Der Bindungswinkel des fünfgliedrigen Metallacyclus, bestehend aus Pyridin und der Triazolylideneinheit, ist spitz und deutet auf etwas Spannung hin ( $\text{C}_{\text{trz}}\text{-Ir-}N_{\text{py}}$  75°), während der neungliedrige Metallacyclus deutlich flexibler ist und einen Koordinationsmodus mit nahezu idealem Bindungswinkel für pseudo-oktaedrische Iridium(III)-Komplexe annimmt ( $\text{C}_{\text{trz}}\text{-Ir-}N_{\text{imin}}$  85–90°). Die höhere Spannung spiegelt sich auch in der verglichen mit der Ir– $N_{\text{imin}}$ -Bindung um 0.07–0.09 Å längeren Ir– $N_{\text{py}}$ -Bindung in beiden Komplexen wider.

Mechanistische Details dieses Prozesses des C–N-Bindungsbruchs und der mehrfachen C–C-Bindungsbildung wurden mithilfe von Isotopenmarkierungsexperimenten untersucht. Bei der Verwendung von Verbindung **1** mit einer  $^{13}\text{C}$ -markierten Methylgruppe an  $N_{\text{py}}$  (**1\***)<sup>[11]</sup> entstand unter Standardreaktionsbedingungen Komplex **4a\***, der den  $^{13}\text{C}$ -Kern ausschließlich in der benzyliischen Position zwischen der Aryl- und der Imineinheit enthält. Die selektive  $^{13}\text{C}$ -Markierung von **4a\*** wurde durch die Aufspaltung der Resonanz der beiden benzyliischen Protonen in zwei Dubletts von Dubletts ( $\delta_{\text{H}} = 4.27$  ppm;  $^1J_{\text{CH}} = 128$  Hz,  $^2J_{\text{HH}} = 12.9$  Hz) und die doppelte Resonanz des NH-Protons ( $^3J_{\text{CH}} = 9$  Hz) bestätigt. Gleichmaßen erscheinen alle  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signale der Phenylgruppe und des Imin-Kohlenstoffatoms als Dubletts als Folge ihrer Kopplung mit dem benzyliischen  $^{13}\text{C}$ -Kern (z. B.  $\delta_{\text{C}=\text{N}} = 192.05$  ppm mit  $^1J_{\text{CC}} = 43.1$  Hz). Spuren von unmarkiertem benzyliischem Kohlenstoff wurden nicht detektiert, was auf eine selektive Übertragung des  $N_{\text{py}}$ -gebundenen

Kohlenstoffatoms auf den Phenylring des Benzylsubstituenten hindeutet.

Deuteriummarkierung von **1** sowohl an  $N_{\text{py}}$  als auch an  $N_{\text{trz}}$  durch Verwendung von  $\text{CD}_3\text{OTf}$  als Methylierungsmittel führte zu **1-D<sub>6</sub>**. Die Reaktion dieses partiell deuterierten Vorläufers mit  $[\text{Ir}(\text{Cp}^*)\text{Cl}_2]_2$  unter Standardbedingungen lieferte **4a** mit nur geringem D-Gehalt. Das  $^2\text{H}$ -NMR-Spektrum ergab 17% Deuterium in der benzyliischen Position verglichen mit der triazolgebundenen  $N_{\text{trz}}\text{-CD}_3$ -Gruppe, jedoch keinen Einbau von Deuterium in der terminalen  $\text{CH}_3$ -Gruppe am Imin. Das entsprechende  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum bestätigt diese Messungen: Es deutet nicht auf  $N_{\text{trz}}\text{-CH}_3$ -Rückstände hin und zeigt ein Integral des benzyliischen Protons von etwa 80%. Wurde die Reaktion dagegen mit dem protonierten Ligandvorläufer **1** in  $\text{CD}_3\text{CN}$  durchgeführt, wurde Komplex **4a-D<sub>5</sub>** erhalten, mit praktisch vollständiger Deuterierung der terminalen, imingebundenen Methylgruppe und etwa  $(60 \pm 10)\%$  Deuteriumeinbau an der benzyliischen Position. Obwohl diese Ergebnisse keinen Aufschluss geben, ob eine Methyl- oder eine Methylengruppe übertragen wird, weisen sie doch eindeutig auf einen lösungsmittelvermittelten Isotopenaustausch während des Übertragungsprozesses hin. Ein solcher Austausch wurde weder an der Methylengruppe, die die Arylgruppe und den Triazolheterocyclus verbindet, noch an der  $N_{\text{trz}}$ -gebundenen Methylgruppe beobachtet.<sup>[14]</sup> Demzufolge erscheint ein Isotopenaustausch im Edukt unwahrscheinlich. Gleichmaßen sind Austauschprozesse nach der Bildung von **4** an nur einer der beiden verfügbaren benzyliischen Positionen nicht wahrscheinlich.

Wird die Reaktion vor der Vervollständigung gestoppt, kann eine Vielzahl von Zwischenprodukten detektiert werden. Zum Beispiel wurde auf diese Weise nach 2 h ein Hydrid enthaltendes Intermediat beobachtet ( $\delta_{\text{H}} = -14.28$  ppm, Cp\*-Protonen erscheinen als Dublett mit  $J_{\text{HH}} = 0.8$  Hz). Eine Auftrennung des Produktgemischs in diesem Stadium führte nicht zur Isolierung der Hydridspezies in reiner Form. Stattdessen wurden zwei Spezies **B** und **B'** zusammen mit geringen Mengen von **4a** abgetrennt (Schema 3). Die Produkte **B** und **B'** liegen unabhängig von der Reaktionszeit (2–16 h) oder der Reaktionstemperatur (25–85°C) in einem Verhältnis von 1:0.7 vor, was auf eine thermodynamisch kontrollierte Verteilung hinweist. Die beiden Spezies sind einander gemäß  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie sehr ähnlich: Beide enthalten vier Pyridylsignale und zwei Methylgruppen (für  $N_{\text{py}}\text{-CH}_3$  und  $N_{\text{trz}}\text{-CH}_3$ ), und die benzyliischen Protonen spalten in ein AB-Signal auf.<sup>[15]</sup> Bemerkenswerterweise enthalten beide Verbindungen nur vier Phenylprotonen, die als zwei Dubletts und zwei Dubletts von Dubletts erscheinen, was auf eine Orthometallierung und eine  $\text{C}_{\text{Phenyl}}\text{-H}$ -Bindungsaktivierung der Benzylgruppe hindeutet. Der Hauptunterschied zwischen den beiden Spezies besteht in der chemischen Verschiebung der  $N_{\text{py}}\text{-CH}_3$ -Gruppe ( $\delta_{\text{H}} = 4.37$  vs. 3.92 ppm) und des Pyridiniumprotons in *meta*-Position ( $\delta_{\text{H}} = 8.08$  vs. 8.33 ppm). Diese Unterschiede deuten auf die Bildung zweier Rotamere hin, in denen die  $N_{\text{py}}\text{-CH}_3$ -Gruppe entweder zum einzähligen NCMe-Liganden am Iridium hin orientiert ist (**B**) oder weg davon (**B'**). Kern-Overhauser-Experimente weisen auf eine *anti*-Konformation der beiden  $\text{N-CH}_3$ -Gruppen für das Hauptisomer hin.<sup>[16]</sup> Diese cyclometallierten



**Scheme 3.** Vorgeschlagener Mechanismus für die iridiumvermittelte Methylenübertragung (X wahrscheinlich OTf, NCMc mit nichtkoordinierendem OTf oder Cl).

Produkte werden auch aus **1** und  $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$  nur mit  $\text{AgOAc}$  erhalten, d. h. in Abwesenheit von  $\text{Ag}_2\text{O}$ . In  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  oder im festen Zustand wandeln sich diese Rotamere **B** und **B'** reibungslos und spontan bei Raumtemperatur ausschließlich in das Ylid **3** um. In MeCN ist die Stabilität der Zwischenprodukte **B** und **B'** deutlich erhöht, und die C-H-Bindungsaktivierung und die Ylidbildung wurden erst über mehrere Tage bei Rückflusstemperatur induziert. Diese Reaktivitätsunterschiede deuten darauf hin, dass die NCMc-Dissoziation von **B** und **B'** für die Bildung von Komplex **3** essentiell ist. Der Ylidkomplex **3** ist bei Erhitzen in MeCN in Gegenwart von  $\text{OAc}^-$  stabil. Demgegenüber durchlaufen das Carbenintermediat **B** und der Komplex **2** unter diesen Bedingungen Methylentransfer und erzeugen allmählich **4a**.

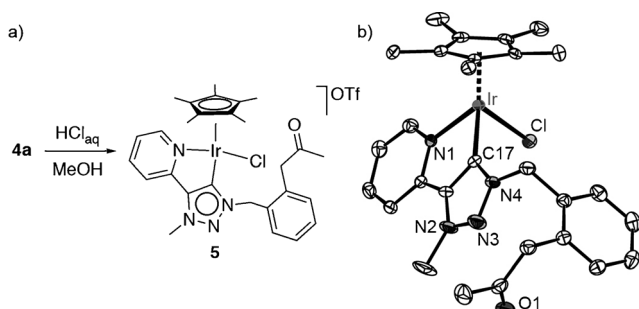
Ein möglicher Mechanismus, der mit den oben ausgeführten Beobachtungen übereinstimmt, ist in Schema 3 abgebildet. Intermediat **A** wurde früher schon beobachtet<sup>[10]</sup> und könnte über eine In-situ-Transmetallierung oder eine iridiumvermittelte C-H-Aktivierung gebildet werden, was die beobachteten Spuren der Iridium-Hydrid-Spezies erklären würde. Anschließende Cyclometallierung, wahrscheinlich  $\text{OAc}^-$ -unterstützt<sup>[17]</sup> oder über oxidative Oxidation,<sup>[18]</sup> bringt eine Mischung der zweizähligen C,C-Komplexe **B** und **B'** hervor. Auf den Austausch des MeCN-Liganden in **B** durch Acetat folgt eine konzertierte und vermutlich geschwindigkeitsbestimmende Aktivierung der C-H-Bindung und Spaltung der  $\text{N}_{\text{py}}\text{-C}$ -Bindung (**C**),<sup>[9]</sup> wodurch wahrscheinlich eine Carbenspezies entsteht (spekulativ dargestellt als **D**), die empfindlich gegenüber Protonierung und lösungsmittelvermitteltem H/D-Austausch sein könnte.<sup>[19]</sup> Das Zusammenspiel von Acetat und Iridium bei der Vermittlung der Protonenabstraktion und  $\text{N}_{\text{py}}\text{-C}$ -Bindungsaktivierung scheint sehr entscheidend für diesen Methyltransferprozess zu sein. Methyleninsertion in die  $\text{Ir-C}_{\text{Aryl}}$ -Bindung, gefolgt von der Aktivierung eines koordinierten Lösungsmittelmoleküls über nukleophile Addition der anionischen Benzylgruppe generiert dann gemäß unserem mechanistischen Vorschlag den neungliedrigen Metallacyclus in **4**. Obgleich in Teilen speku-

lativ, zieht dieser Mechanismus die essentielle Rolle von Acetat in Betracht, und er liefert auch eine Erklärung für die Bildung des Ylids **3** aus den Intermediaten **B** und **B'** in Abwesenheit von Acetat. Die Übertragung des Kohlenstoffrests ist selektiv, während H/D-Austausch mit dem Lösungsmittel entweder am Carbenintermediat **D** oder vor der Protonierung des Imidliganden bei der Umsetzung von **E** zu **4** stattfinden könnte. Aufgrund des schnellen Protonenaustauschs am Acetat bietet der Mechanismus ebenfalls eine Begründung für die Tatsache, dass keines der Deuteriummarkierungsexperimente zu einem Einbau von D an der Iminposition führte.

In Übereinstimmung mit dem vorgeschlagenen Modell wird die Methylenübertragung unterdrückt, wenn der Vorläufer **1** eine fluoridierte statt einer protonierten Benzylgruppe ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{F}_5$ ) enthält. Keine zu **4** ähnlichen Produkte wurden beobachtet, stattdessen fand nur C-H-Bindungsaktivierung am Pyridiniumring statt, was zu  $\text{C}_6\text{F}_5$  enthaltenden Analoga von **2** und **3** führte. Desgleichen unterdrückt Substitution der benzyliischen Gruppe in **1** mit einer Phenylgruppe den Methylentransfer und liefert ein zweizähliges cyclometalliertes Produkt, das aus einer  $\text{C}_{\text{Phenyl}}\text{-H}$ -Bindungsaktivierung resultiert und analog zu **B** ist.<sup>[20]</sup> Offensichtlich begünstigt die sterische Flexibilität der Benzylgruppe die Kohlenstoffübertragung, während die Phenylkoordination ausreichend starr ist, um die Annäherung des Pyridiniumrings an das Iridiumzentrum zu verhindern. Versuche, die Reaktion auf die Übertragung anderer Alkylgruppen auszuweiten, waren nicht erfolgreich. Wurde das Ethylpyridinium-Analogon von **1** verwendet, entstand eine komplizierte Mischung von Produkten, die in unseren Händen unaufftrennbar war. Keines der Produkte im Rohgemisch wies Signale auf, die auf die Migration der Ethylgruppe vom Pyridiniumfragment hinweisen könnte.

Komplex **4a** ist unter neutralen Bedingungen stabil und durchläuft selbst nach mehreren Tagen nur unvollständigen N-H- zu N-D-Austausch in Gegenwart von  $\text{D}_2\text{O}$ . In sauren Medien (methanolische HCl) wurde rasche Dissoziation der Imidonorggruppe und Schiff-Base-Reaktivität beobachtet, die in der Bildung von Komplex **5** mit einem nichtkoordinierten Keton resultiert (Abbildung 2). Keine  $\text{H}_2$ -Bildung wurde beobachtet. Komplex **5** ist durch eine diagnostische IR-Absorption bei  $\nu_{\text{C=O}} = 1715\text{ cm}^{-1}$  für die nichtkoordinierende Carbonylgruppe charakterisiert. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erscheint die benzyliische Gruppe, die an den Triazolylidenligand angrenzt, zufällig als Singulett, während die  $\text{CH}_2$ -Protonen  $\alpha$  zur Carbonyleinheit in ein AB-Muster aufgespalten sind ( $^2J_{\text{HH}} = 17.5\text{ Hz}$ ).<sup>[21]</sup>

Zusammenfassend wurde eine iridiumvermittelte, selektive Methylenübertragung von einer Pyridiniumeinheit zu



**Abbildung 2.** a) Synthese und b) ORTEP-Darstellung von **5** (50% Wahrscheinlichkeit, OTf-Ion und Wasserstoffatome wurden der Übersicht halber ausgelassen). Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°]: Ir–C17 2.021(3), Ir–N1 2.130(2), Ir–Cl 2.4089(7); C17–Ir–N1 76.45(11).

einem unfunktionalisierten Arylkohlenstoffatom beschrieben. Pyridiniumdemethylierung ist von großer Bedeutung, beispielsweise in der Regeneration von mutierter, karzinogener DNA. Die meisten der grundlegenden Schritte der beobachteten Übertragungsreaktion haben Präzedenz: die N–C-Bindungsaktivierung in N-heterocyclischen Carben-Ruthenium-Komplexen,<sup>[9]</sup> die C<sub>Aryl</sub>-H-Bindungsaktivierung und anschließende C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>3</sup>)-Bindungsbildung in der metallkatalysierten Kreuzkupplung unfunktionalisierter Arene<sup>[1e,f]</sup> und die Nitrilaktivierung in neueren metallvermittelten Reaktionen.<sup>[12]</sup> Die Kombination dieser Prozesse in einer einzigen Umsetzung bietet ein erstes funktionelles Modell der Methyltransferase und eröffnet neue Zugänge für organische Funktionalisierungen.

Eingegangen am 14. Juni 2011

Online veröffentlicht am 6. September 2011

**Stichwörter:** Funktionelle Analoga · Iridium · Methylentransfer · Methyltransferase · Pyridinium

- [1] a) G. Dyker, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1808; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1698; b) F. Kakiuchi, S. Murai, *Top. Organomet. Chem.* **1999**, *3*, 47; c) R. H. Crabtree, *Dalton Trans* **2001**, 2437; d) J. E. Bercaw, J. A. Labinger, *Nature* **2002**, *417*, 507; e) L.-C. Campeau, K. Fagnou, *Chem. Commun.* **2006**, 1253; f) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174; g) R. G. Bergman, *Nature* **2007**, *446*, 391; h) J. C. Lewis, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1013; i) A. Razin, A. D. Riggs, *Science* **1980**, *210*, 604; j) A. C. Mercer, M. D. Burkart, *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 8; k) S. Bheemanaik, Y. V. R. Reddy, D. N. Rao, *Biochem. J.* **2006**, *399*, 177.
- [2] a) G. L. Cantoni, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 2942; b) D. Brown, J. Axelrod, R. Tomchick, *Nature* **1959**, *183*, 680; c) R. J. Roberts, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1285; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1222; d) W. A. M. Loenen, *Biochem. Soc. Trans.* **2006**, *34*, 330; e) Y. Zhang, X. Zhu, A. T. Torelli, M. Lee, B. Dzikovski, R. M. Koralewski, E. Wang, J. Freed, C. Krebs, S. E. Ealick, H. Lin, *Nature* **2010**, *465*, 891.
- [3] a) Y.-T. Fanchiang, G. T. Bratt, H. P. C. Hogenkamp, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1984**, *81*, 2698; b) J. C. Evans, D. P. Huddler, M. T. Hilgers, G. Romanchuk, R. G. Matthews, M. L. Ludwig, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 3729.
- [4] a) T. L. Grove, J. S. Benner, M. I. Radle, J. H. Ahlum, B. J. Landgraf, C. Krebs, S. J. Booker, *Science* **2011**, *332*, 604; b) F. Yan, D. G. Fujimori, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 3930.
- [5] Für ausgewählte Beispiele siehe: a) E. S. Lewis, S. Kukes, C. D. Slater, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1619; b) J. Rodgers, D. A. Femec, R. L. Schowen, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3263; c) B. L. Iverson, P. B. Dervan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1988**, *85*, 4615; d) B. A. McCortney, B. M. Jacobson, M. Vreeke, E. S. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3554; e) R. J. Boyd, C. K. Kim, Z. Shi, N. Weinberg, S. Wolfe, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10147.
- [6] a) M. Ehrlich, R. J.-H. Wang, *Science* **1981**, *212*, 1350; b) S. Kumar, X. Cheng, S. Klimasauskas, S. Mi, J. Posfai, R. J. Roberts, G. G. Wilson, *Nucleic Acids Res.* **1994**, *22*, 1.
- [7] Für eine verwandte palladiumvermittelte Methylübertragung von einem Silan zu einem olefinischen Kohlenstoff siehe: W. Rauf, J. M. Brown, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4296; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4228.
- [8] Für einen Ansatz mit MeOH als CH<sub>3</sub>-Quelle siehe: A. Schnyder, T. Darbre, R. Keese, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1301; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1283.
- [9] a) S. Burling, M. F. Mahon, R. E. Powell, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13702; b) L. J. L. Hüller, M. J. Page, S. Erhardt, S. A. Macgregor, M. F. Mahon, M. A. Naser, A. Velez, M. K. Whittlesey, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 18408; c) für ein besonderes, Ni-basiertes System siehe: S. Caddick, F. G. N. Cloke, P. B. Hitchcock, A. K. de K. Lewis, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5948; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5824.
- [10] R. Lalrempuia, N. D. McDaniel, H. Müller-Bunz, S. Bernhard, M. Albrecht, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9959; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9765.
- [11] Für Details siehe die Hintergrundinformationen.
- [12] MeCN-Aktivierung wurde in anderem Zusammenhang schon früher beobachtet, siehe z. B.: a) S. D. Ittel, C. A. Tolman, A. D. English, J. P. Jesson, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7577; b) D. Churchill, J. H. Shin, T. Hascall, J. M. Hahn, B. M. Bridgewater, G. Parkin, *Organometallics* **1999**, *18*, 2403; c) F. L. Taw, P. S. White, R. G. Bergman, M. Brookhart, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4192; d) N. A. Foley, T. B. Gunnoe, T. R. Cundari, P. D. Boyle, J. L. Petersen, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 738; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 726; e) K. Niedermann, N. Früh, E. Vinogradova, M. Wiehn, A. Moreno, A. Togni, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1091; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1059.
- [13] M. Albrecht, G. van Koten, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3866; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3750.
- [14] Die Abwesenheit jeglichen D-Einbaus an Cp\* deutet nicht darauf hin, dass dieses Fragment am Alkylübertragungsmechanismus beteiligt ist.
- [15] Die AB-Aufspaltungen befinden sich bei  $\delta = 5.66$  und 5.09 ppm für **B** ( $^2J_{HH} = 17.8$  Hz) und bei  $\delta = 5.66$  und 5.13 ppm für **B'** ( $^2J_{HH} = 14.6$  Hz).
- [16] Die Sättigung der N<sub>py</sub>-CH<sub>3</sub>-Resonanz des Hauptisomers ( $\delta_H = 3.92$  ppm) offenbarte eine Wechselwirkung nur mit dem ortho-Proton des Pyridins. Die Nebenkomponente **B'** wies nach Sättigung bei der N<sub>py</sub>-CH<sub>3</sub>-Frequenz ( $\delta_H = 4.37$  ppm) einen positiven Kern-Overhauser-Effekt (NOE) mit der N<sub>tr</sub>-CH<sub>3</sub>-Gruppe ( $\delta_H = 4.04$  ppm) und mit dem ortho-C<sub>py</sub>-H ( $\delta_H = 9.13$  ppm) auf, was auf eine pseudo-syn-Anordnung der beiden N-CH<sub>3</sub>-Gruppen hinweist. NMR-Spektroskopie bei Temperaturen zwischen –30 und +70 °C ergab keinerlei Nachweis für eine Umwandlung der beiden Spezies.
- [17] a) D. L. Davies, S. M. A. Donald, O. Al-Duaij, S. A. Macgregor, M. Pölleth, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4210; b) Y. Boutadla, D. L. Davies, S. A. Macgregor, A. I. Poblador-Bahamonde, *Dalton Trans.* **2009**, 5820; c) D. Balcells, E. Clot, O. Eisenstein, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 749.



- [18] S. R. Klei, T. D. Tilley, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1816.
- [19] Aufgrund des mesoionischen Charakters des Triazolytidenliganden muss das Proton nicht durch Essigsäure-Bildung freigesetzt werden und könnte stattdessen kurzzeitig auf die Triazolytidenposition C5 übertragen werden, siehe auch: a) L. Bernet, R. Lalrempuia, W. Ghattas, H. Müller-Bunz, L. Vigara, A. Llobet, M. Albrecht, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8058; b) A. Krüger, M. Albrecht, *Aust. J. Chem.* **2011**, *64*, 1113; c) F. E. Hahn, A. R. Naziruddin, A. Hepp, T. Pape, *Organometallics* **2010**, *29*, 5283; d) T. Kösterke, T. Pape, F. E. Hahn, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2112.
- [20] a) K. Hiraki, K. Sugino, *J. Organomet. Chem.* **1980**, *201*, 469; b) G. D. Frey, J. Schütz, E. Herdtweck, W. A. Herrmann, *Organometallics* **2005**, *24*, 4416; c) S. H. Hong, A. Chlenov, M. W. Day, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5240; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5148; d) N. Stylianides, A. A. Danopoulos, D. Pugh, F. Hancock, A. Zanoliti-Gerosa, *Organometallics* **2007**, *26*, 5627; e) Z. Liu, T. Zhang, M. Shi, *Organometallics* **2008**, *27*, 2668; f) G. L. Petretto, M. Wang, A. Zucca, J. P. Rourke, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 7822; g) A. Poulain, D. Canseco-Gonzalez, R. Hynes-Roche, H. Müller-Bunz, O. Schuster, H. Stoeckli-Evans, A. Neels, M. Albrecht, *Organometallics* **2011**, *30*, 1021.
- [21] Y. Boutadla, D. L. Davies, R. C. Jones, K. Singh, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3438.