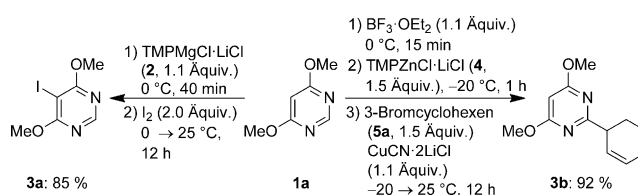


Regioselektive Metallierungen von Pyrimidinen und Pyrazinen mit frustrierten Lewis-Paaren aus $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ und sterisch gehinderten Mg- und Zn-Amidbasen**

Klaus Groll, Sophia M. Manolikakes, Xavier Mollat du Jourdin, Milica Jaric, Aleksei Bredihhin, Konstantin Karaghiosoff, Thomas Carell und Paul Knochel*

Die Funktionalisierung von Diazinen ist von großer Bedeutung, da diese N-Heterocyclen in zahlreichen Naturstoffen sowie pharmazeutischen und agrochemischen Wirkstoffen vorkommen.^[1] Außerdem finden sie interessante Anwendungen in der Materialwissenschaft und der Polymerchemie.^[2] Die dirigierte Metallierung und weitere Funktionalisierung dieser elektronenarmen N-Heterocyclen kann mittels „at“-Basen^[3] und in einigen Fällen auch mit Lithiumbasen^[4] erreicht werden. Jedoch sind wegen der geringen Stabilität der entstehenden lithiierten N-Heterocyclen tiefe Temperaturen sowie sorgfältig geplante Reaktionsbedingungen nötig. Kürzlich wurde auch über C-H-Aktivierungen von verschiedenen N-Heteroarenen berichtet.^[5] Ebenso sind eine Reihe von LiCl-solubilisierten TMP-Metallbasen (TMP = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidyl) bekannt.^[6] Diese zeigen eine hohe kinetische Basizität und ermöglichen somit die Metallierung zahlreicher Diazine^[7] und Purine.^[8] Des Weiteren wurde gezeigt, dass diese Metallamid-Basen kompatibel mit einer starken Lewis-Säure wie $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ sind.^[9] Dabei wird die Reaktivität der sterisch gehinderten TMP-Base durch $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ nicht aufgehoben, sondern kann im Gegenteil ein synergetischer Effekt beobachtet werden (doppelte Aktivierung). Eine regioselektive Metallierung von zahlreichen Pyridinen und Pyridinderivaten ist demnach durchführbar,^[10] die ohne die Verwendung dieser Lewis-Paar-Kombination nicht möglich wäre. Diese Vereinbarkeit einer starken Lewis-Säure mit einer Lewis-Base durch sterische Hinderung entspricht dem Konzept der frustrierten Lewis-Paare.^[11] Hier berichten wir über eine neuartige BF_3 -unterstützte, regioselektive Metallierung von biologisch relevanten Pyrimidin-derivaten und Purinen. Als eine Anwendung haben wir eine neue Strategie für die BF_3 -vermittelte, regioselektive Vollfunktionalisierung von Pyrazinen entwickelt.

So haben wir festgestellt, dass die Verwendung von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ eine orthogonale Metallierung des Pyrimidin-gerüsts ermöglicht. Die Reaktion von 4,6-Dimethoxypyrimidin (**1a**) mit $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**2**, 1.1 Äquiv., THF, 0 °C, 40 min) führt zu einer regioselektiven Magnesierung in Position 5 (Schema 1). Nach Iodolyse wird das zu erwartende



Schema 1. Schaltbare, regioselektive Metallierung von Pyrimidin **1a**.

Iodid **3a** in einer isolierten Ausbeute von 85 % erhalten. Im Gegensatz dazu führt die Reaktion von Pyrimidin **1a** mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.1 Äquiv., 0 °C, 15 min) gefolgt von $\text{TMPZnCl} \cdot \text{LiCl}$ (**4**, 1.5 Äquiv., THF, -20 °C, 1 h) zu einer quantitativen Metallierung in Position 2. Nach einer Cu-vermittelten Allylierung mit 3-Bromcyclohexen (**5a**) wurde das gewünschte 2-funktionalisierte Pyrimidin **3b** in einer Ausbeute von 92 % isoliert (Schema 1). Dieses Verhalten kann durch eine erhöhte Acidität in Position 2 erklärt werden, die aus der Komplexbildung von BF_3 durch den Pyrimidinring (im Gegensatz zur sterisch gehinderten Lewis-Base $\text{TMPZnCl} \cdot \text{LiCl}$) resultiert, und somit ein totales Umschalten der Regioselektivität erlaubt.^[12]

Ebenso geht das zinkierte Intermediat von **1a** eine Negishi-Kreuzkupplung^[13] mit 4-Iodanisol (**5b**) unter Verwendung von 2 % $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ (dba = Dibenzylidenacetone) und 4 % tfp (tfp = Tri(2-furyl)phosphan) ein^[14] und ergibt das 2-arylierte Pyrimidin **3c** in 89 % Ausbeute (Tabelle 1, Nr. 1). Diese regioselektive Metallierung ist ziemlich generell, da auch die Pyrimidine **1b–d** unabhängig von ihrem Substitutionsmuster selektiv in Position 2 zinkiert werden. Nach Allylierung, Iodolyse oder Kreuzkupplung werden die erwarteten 2-funktionalisierten Pyrimidine **3d–i** in Ausbeuten von 66–71 % erhalten (Nr. 2–7).

Komplexere Pyrimidinderivate wie die Thienopyrimidine^[15] **6a** und **6b** zeigen eine ähnliche schaltbare Regioselektivität (Schema 2). Demnach führt die Reaktion von **6a** ($\text{R} = \text{NMe}_2$) mit $\text{TMPZnCl} \cdot \text{LiCl}$ (**4**) zu einer Deprotonierung des acidesten Protons von **6a** (d. h. Position 6) und ergibt nach Kreuzkupplung das 6-arylierte Produkt **7a** in einer Ausbeute

[*] K. Groll, S. M. Manolikakes, Dr. X. M. du Jourdin, Dr. M. Jaric, Dr. A. Bredihhin, Prof. Dr. K. Karaghiosoff, Prof. Dr. T. Carell, 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

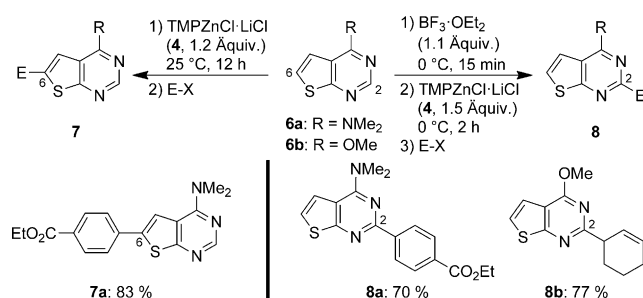
[**] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, dem SFB 749 und der Alexander von Humboldt-Stiftung für finanzielle Unterstützung. Wir danken außerdem der BASF SE (Ludwigshafen), W. C. Heraeus GmbH (Hanau) und Rockwood Lithium GmbH (Frankfurt) für großzügige Chemikalienspenden.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201301694> zu finden.

Tabelle 1: Regioselektive Zinkierung von Pyrimidinderivaten **1** in Position 2.

$ \begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \\ \text{R}^2 \text{---} \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}^1 \\ \\ \text{1} \end{array} \xrightarrow[0^\circ\text{C, 15 min}]{1) \text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2 \text{ (1.1 \u00c5quiv.)}} \left[\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \\ \text{R}^2 \text{---} \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}^1 \\ \\ \text{ZnCl} \cdot \text{LiCl} \end{array} \right] \xrightarrow{\text{E-X}} \begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \\ \text{R}^2 \text{---} \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}^1 \\ \\ \text{E} \end{array} \text{3} $			
Nr.	Substrat	Elektrophil E-X	Produkt, Ausbeute ^[a]
1	1a	5b	3c : 89% ^[b]
2	1b	5b	3d : 70% ^[b]
3	1b	5c	3e : 69% ^[b]
4	1b	5a	3f : 71% ^[c]
5	1c	5d	3g : 66% ^[b]
6	1d	I ₂	3h : 66%
7	1d	5c	3i : 67% ^[b]

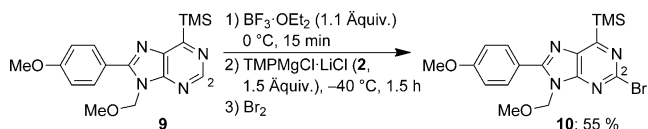
[a] Ausbeute an isoliertem, analytisch reinem Produkt. [b] Erhalten durch Pd-katalysierte Kreuzkupplung. [c] Erhalten durch Cu-vermittelte Allylierung.



Scheme 2. Schaltbare, regioselektive Metallierung der Thienopyrimidine **6a** und **6b**.

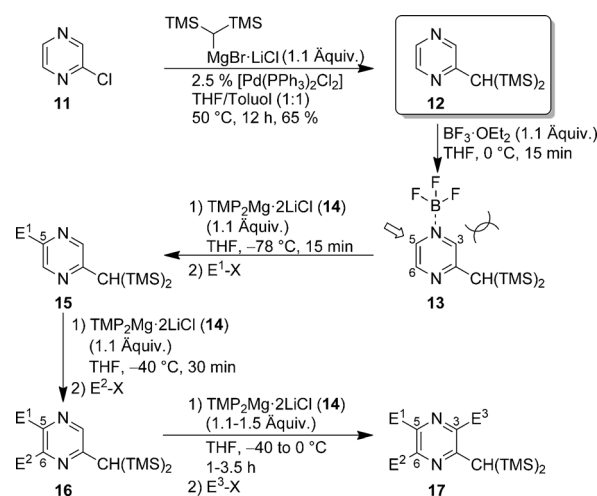
von 83 %. Alternativ resultiert die Zugabe von BF₃·OEt₂ zu **6a,b** gefolgt von TMPZnCl·LiCl (**4**) in einer regioselektiven Zinkierung in Position 2 (> 10:1) des Pyrimidinrings. Pd-katalysierte Kreuzkupplung oder Cu-vermittelte Allylierung ergeben die 2-funktionalisierten Thienopyrimidine **8a** und **8b** in Ausbeuten von 70–77 % (Schema 2).

Da eine Metallierung von Purinen in Position 2 bisher nur durch eine Stannyl-Übertragung nach vorheriger Lithiierung bekannt ist,^[16] haben wir die Magnesierung von funktionalisierten Purinderivaten in dieser Position untersucht. Während Purin **9** in Abwesenheit einer Lewis-Säure keine Metallierung mit zahlreichen TMP-Basen eingeht, haben wir entdeckt, dass die vorherige Zugabe von BF₃·OEt₂ (1.1 \u00c5quiv.) eine Magnesierung in Position 2 mit TMPMgCl·LiCl (**2**, 1.5 \u00c5quiv.) ermöglicht und nach Bromierung das 2-Brompurinderivat **10** in 55 % Ausbeute ergibt (Schema 3).



Scheme 3. BF₃-vermittelte Metallierung von Purin **9** in Position 2.

Zusätzlich haben wir das frustrierte Lewis-Paar [TMP₂Mg·2LiCl und BF₃·OEt₂] für eine regioselektive Vollfunktionalisierung des Pyrazingerüsts verwendet. Dafür haben wir den sterischen (TMS)₂CH-Substituent am Pyrazinring eingeführt, der bereits von Snieckus et al. für selektive Lithierungen von Arenen entdeckt wurde.^[17] Vor kurzem fand die Bis(trimethylsilyl)methyl-Gruppe^[18] auch Anwendung für Wittig-Umlagerungen und Prins-Cyclisierungen.^[19] Am Pyrazinkern erlaubt dieser silylierte Substituent, zusammen mit BF₃·OEt₂ als Metallierungsaktivator, eine komplette Differenzierung der drei übrigen C-H-Bindungen durch hauptsächlich sterische Effekte.^[20] Nach Kumada-Corriu-Kreuzkupplung^[21] des käuflichen 2-Chlorpyrazins (**11**) mit (TMS)₂CHMgBr·LiCl^[22] erhält man 2-(Bis(trimethylsilyl)methyl)pyrazine (**12**) in 65 % Ausbeute (Schema 4).



Scheme 4. Neue Strategie für eine regioselektive Vollfunktionalisierung von Pyrazinen.

Der sterische $(\text{TMS})_2\text{CH}$ -Substituent verursacht nach Zugabe von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.1 Äquiv.) eine selektive Komplexierung des am wenigsten gehinderten heterocyclischen N-Atoms und ergibt das Lewis-Addukt **13** (Schema 4).^[23] Die Verwendung von $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$ (**14**, 1.1 Äquiv.) bei -78°C erlaubt eine selektive Magnesierung in Position 5, da dieses das am besten zugängliche, aktivierte Proton ist. Durch die sterische Hinderung der sperrigen $(\text{TMS})_2\text{CH}$ -Gruppe ist

eine Metallierung in Position 3 keine Option.^[24] Ebenso erfolgt keine Metallierung in Position 6, da diese Position weniger durch die Lewis-Säure aktiviert ist (induktiver Effekt). Das entstehende metallierte Pyrazin reagiert mit zahlreichen Elektrophilen $\text{E}^1\text{-X}$, wie $(\text{BrCl}_2\text{C})_2$, PhSO_2Cl ,^[25] I_2 oder Ar-I , und ergibt die 5-funktionalisierten Pyrazine **15a–e** in Ausbeuten von 61–89 % (Tabelle 2, Nr. 1–5).^[26]

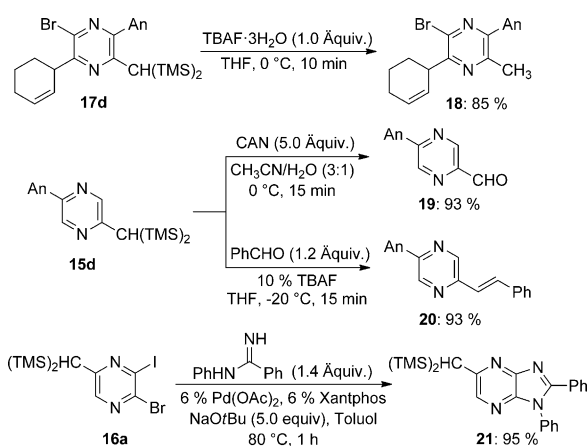
Tabelle 2: Regioselektive Vollfunktionalisierung von 2-(Bis(trimethylsilyl)methyl)pyrazin (**12**) [$\text{An} = p\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$].

Nr.	Substrat	Elektrophil	Produkt, Ausbeute ^[a]	Nr.	Substrat	Elektrophil	Produkt, Ausbeute ^[a]
1		$(\text{BrCl}_2\text{C})_2$	 15a : 89%	9			 16d : 74 % ^[c]
2		PhSO_2Cl	 15b : 61%	10			 16e : 70 % ^[c]
3		I_2	 15c : 65%	11		$(\text{BrCl}_2\text{C})_2$	 16f : 93%
4			 15d : 81 % ^[c]	12		TMS-CN	 17a : 72%
5			 15e : 74 % ^[c]	13			 17b : 59 % ^[e]
6		I_2	 16a : 86%	14		I_2	 17c : 78%
7			 16b : 88 % ^[e]	15			 17d : 59 % ^[c]
8		$\text{PhSO}_2\text{S-An}$	 16c : 70%	16		I_2	 17e : 72%
				17		I_2	 17f : 83%

[a] Ausbeute an isoliertem, analytisch reinem Produkt. [b] 1) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.1 Äquiv.), 0°C , 15 min; 2) $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$ (**14**, 1.1 Äquiv.), -78°C , 15 min. [c] Erhalten durch Pd-katalysierte Kreuzkupplung nach Zn-Transmetallierung. [d] $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$ (**14**, 1.1 Äquiv.), -40°C , 30 min. [e] Erhalten durch Cu-vermittelte Allylierung nach Zn-Transmetallierung. [f] $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$ (**14**, 1.1 Äquiv.), -40°C , 3.5 h. [g] $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$ (**14**, 1.3 Äquiv.), 0°C , 1 h. [h] $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$ (**14**, 1.5 Äquiv.), -20°C , 3.5 h. [i] $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$ (**14**, 1.1 Äquiv.), -40°C , 2 h.

Eine zweite Metallierung der Pyrazine **15** mit $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$ (**14**, 1.1 Äquiv., -40°C , 30 min) ergibt eine regioselektive Magnesierung in der am wenigsten sterisch gehinderten Position 6 (Schema 4). Abfangen mit verschiedenen Elektrophilen ($\text{E}^2\text{-X} = \text{I}_2$, $(\text{BrCl}_2)_2$, Thiosulfonat, Allylbromide oder Aryliodide) führt zu den trisubstituierten Pyrazinen **16a–f** in 70–93 % Ausbeute (Tabelle 2, Nr. 6–11). Die verbliebene Position des Pyrazinkerns mit einem Proton kann schließlich mit $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$ (**14**, 1.1–1.5 Äquiv., -40 – 0°C , 1–3.5 h) metalliert werden und ergibt nach Abfangen mit Standardelektrophilen die Pyrazine **17a–f** in 59–83 % (Nr. 12–17).

Die $(\text{TMS})_2\text{CH}$ -Gruppe kann weitere Reaktionen eingehen und in nützliche Funktionen umgewandelt werden, wie bereits von Palomo et al. gezeigt wurde. Somit ergibt die Reaktion von Pyrazin **17d** mit 1.0 Äquiv. Tetra-*n*-butylammoniumfluorid ($\text{TBAF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$)^[27] das Methylpyrazinderivat **18** in 85 % Ausbeute (Schema 5). Oxidation der Bis(tri-



Schema 5. Umsetzungen der regioselektiv erhaltenen Pyrazinderivate [An = *p*-MeO- C_6H_4].

methylsilyl)methyl-Gruppe des Pyrazins **15d** mit Cerammoniumnitrat (CAN)^[28] ergibt den Aldehyd **19** in 93 % Ausbeute. Peterson-Olefinierung von **15d** mit Benzaldehyd in Gegenwart von 10 % TBAF^[29] führt zum Stilbenderivat **20** in 93 % Ausbeute. Des Weiteren ist die $(\text{TMS})_2\text{CH}$ -Gruppe auch kompatibel mit NaOtBu als Base in einer Pd-katalysierten Anellierung, die kürzlich von You et al. entdeckt wurde.^[30] Diese Diaminierung^[31] mit Xantphos^[32] als Ligand ergibt regioselektiv das Imidazo[4,5-*b*]pyrazinderivat **21**^[26] in 95 % Ausbeute, welches ein Kandidat für einen organischen Festkörper-Emitter^[33] oder die Fluoreszenzmarkierung von Zellen sein kann.^[30]

Wir haben gezeigt, dass die Kombination aus $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ mit TMP-Mg- oder TMP-Zn-Basen eine regioselektive Funktionalisierung von zahlreichen wichtigen Diazinen wie Pyrimidinen, Purinen und Pyrazinen erlaubt.^[34] Umso mehr ermöglicht die Verwendung von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ zusammen mit TMP-Mg- oder TMP-Zn-Basen eine Metallierung von Positionen, die in Abwesenheit der Lewis-Säure nicht zugänglich sind. Zusammen mit einer sterischen Gruppe wie Bis(trimethylsilyl)methyl, erlaubt diese Strategie eine regioselektive

Vollfunktionalisierung des Pyrazinkerns. Im Anschluss kann dieser Substituent in verschiedene nützliche Funktionen umgewandelt werden. Weitere Verwendungen von Lewis-Säuren zur Ermöglichung der Metallierung von N-Heterocyclen werden derzeit untersucht.

Eingegangen am 27. Februar 2013,
veränderte Fassung am 2. April 2013
Online veröffentlicht am 23. Mai 2013

Stichwörter: Frustrierte Lewis-Paare · Magnesium · Metallierung · N-Heterocyclen · Zink

- [1] T. Eicher, S. Hauptmann, A. Speicher, *The Chemistry of Heterocycles*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, Kap. 6.
- [2] a) K.-T. Wong, T. S. Hung, Y. Lin, C.-C. Wu, G.-H. Lee, S.-M. Peng, C. H. Chou, Y. O. Su, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 513; b) N. Hebbbar, C. Foil-Petit, Y. Ramondenc, G. Plé, N. Plé, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2287.
- [3] a) Y. Kondo, H. Shilai, M. Uchiyama, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3539; b) W. Clegg, S. H. Dale, A. M. Drummond, E. Hevia, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7434; c) W. Clegg, S. H. Dale, R. W. Harrington, E. Hevia, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2434; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2374; d) A. Seggio, F. Chevallier, M. Vaultier, F. Mongin, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6602; e) J.-M. L'Helgoual'ch, G. Bentabed-Ababsa, F. Chevallier, M. Yonehara, M. Uchiyama, A. Derdour, F. Mongin, *Chem. Commun.* **2008**, 5375.
- [4] a) N. Plé, A. Turck, K. Couture, G. Quéguiner, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3781; b) A. Turck, N. Plé, L. Mojovic, G. Quéguiner, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 1377; c) V. Gautheron-Chapoulaud, N. Plé, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5499; Übersichtsartikel: d) A. Turck, N. Plé, F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4489; e) F. Chevallier, F. Mongin, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 595.
- [5] a) T. Brückl, R. D. Baxter, Y. Ishihara, P. S. Baran, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 826; b) S. K. Guchhait, S. Kandekar, M. Kashyap, N. Taxak, P. V. Bharatam, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8321; c) X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5196; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094.
- [6] a) A. Krasovskiy, V. Krasovskaya, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3024; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2958; b) G. C. Clososki, C. J. Rohbogner, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7825; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7681; c) M. Mosrin, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1468; Übersichtsartikel: d) B. Haag, M. Mosrin, H. Ila, V. Malakhov, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9968; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9794.
- [7] a) M. Mosrin, P. Knochel, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2497; b) M. Mosrin, N. Boudet, P. Knochel, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3237; c) M. Mosrin, P. Knochel, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1837; d) A. Unsinn, M. J. Ford, P. Knochel, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1128.
- [8] S. Zimdars, X. M. du Jourdin, F. Crestey, T. Carrell, P. Knochel, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 792.
- [9] 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. V. Bharatam, A. K. Sharma, S. Lata, A. Kaur, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4781; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4703.
- [10] 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) M. Jaric, B. A. Haag, S. M. Manolikakes, P. Knochel, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2306; c) S. M. Manolikakes, M. Jaric, K. Karaghiosoff, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 2124.
- [11] a) D. W. Stephan, G. Erker, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 50; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 46; b) T. A. Rokob, A. Hamza, A.

- Stirling, T. S  os, I. P  apai, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2469; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2435; c) P. Knochel, K. Karaghiosoff, S. Manolikakes in *Topics in Current Chemistry* (Hrsg. D. W. Stephan, G. Erker), Springer, Berlin/Heidelberg, **2012**.
- [12] In Abwesenheit von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ konnte keine Zinkierung von **1a** bei -20°C beobachtet werden ($<5\%$ Umsatz). Die Verwendung von 2.0   quiv. $\text{TMPZnCl} \cdot \text{LiCl}$ (**4**) bei 25°C für 30 min ergab eine unselektive Metallierung (1:1) und einen Umsatz von 25%. Die Kombination aus $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ mit $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**2**, 2.0   quiv.) führte hauptsächlich zur Zersetzung von **1a** bei -78°C , und lediglich 20% des 2-metallierten Pyrimidinderivats wurden nachgewiesen.
- [13] a) E. Negishi, L. F. Valente, M. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3298; b) E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340.
- [14] V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585.
- [15] a) K. Sn  garoff, F. Lassagne, G. Bentabed-Ababsa, E. Nassar, S. C. S. Ely, S. Hesse, E. Perspicace, A. Derdour, F. Mongin, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4782; b) M.-Y. Jang, S. De Jonghe, K. Van Belle, T. Louat, M. Waer, P. Herdewijn, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 844.
- [16] a) K. Kato, H. Hayakawa, H. Tanaka, H. Kumamoto, S. Shindoh, S. Shuto, T. Miyasaka, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6833; für weitere Metall-basierte Funktionalisierungen von Purinen, siehe: b) P.   ilh  r, R. Pohl, I. Votruba, M. Hocek, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3225.
- [17] a) R. J. Mills, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1565; b) R. J. Mills, N. J. Taylor, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4372.
- [18] a) I. Fleming, C. D. Floyd, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 969; b) A. G. Brook, J. J. Chrusciel, *Organometallics* **1984**, *3*, 1317; c) M. Lautens, R. N. Ben, P. H. M. Delanghe, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2557; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2448; d) D. M. Hodgson, S. F. Barker, L. H. Mace, J. R. Moran, *Chem. Commun.* **2001**, 153; für die Anwendung in Metallierungen, siehe: e) D. P. M. Pleyne, J. L. Dutton, A. P. Johnson, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11903; f) C. Palomo, J. M. Aizpurua, I. Ganboa, A. Benito, L. Cuervo, R. M. Fratila, A. Jimenez, I. Loinaz, J. I. Miranda, K. R. Pytlewska, A. Micle, A. Linden, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4443.
- [19] a) X. Sun, J. Lei, C. Sun, Z. Song, L. Yan, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1094; b) J. Lu, Z. Song, Y. Zhang, Z. Gan, H. Li, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5463; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5367.
- [20] K. Hassall, C. H. Schiesser, J. M. White, *Organometallics* **2007**, *26*, 3094.
- [21] a) K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374; b) R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 144a.
- [22] a) H. J. Breunig, W. Kanig, A. Soltani-Neshan, *Polyhedron* **1983**, *2*, 291; b) D. R. Williams,   . I. Morales-Ramos, C. M. Williams, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4393.
- [23] Die regioselektive Bildung des Lewis-Addukts **13** wurde durch ^{13}C -NMR-Spektroskopie bestätigt, siehe Hintergrundinformationen. Jedoch scheiterten alle Versuche, das metallierte Intermediat nach Zugabe von $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$ (**14**) bei -78°C mittels NMR-Methoden nachzuweisen, an der Instabilität dieser Spezies.
- [24] Deuterolyse der magnesierten Spezies von **13** bei -78°C ergab ausschließlich das 5-deutериerte Derivat in einer isolierten Ausbeute von 48%. In der benzyllischen Position wurde keine Deuterium-Einfügung beobachtet. Für α -Lithierungen des $(\text{TMS})_2\text{CH}$ -Substituenten, siehe: a) R. I. Papasergio, C. L. Raston, A. H. White, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1987**, 3085; b) B. W. Skelton, V.-A. Tolhurst, A. H. White, A. M. Williams, A. J. Wilson, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *674*, 38; c) A. Molter, F. Mohr, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2009**, *635*, 134.
- [25] a) I. Creton, I. Marek, J. F. Normant, *Synthesis* **1996**, 1499; b) H. Rezaei, S. Yamanoi, F. Chemla, J. F. Normant, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 419.
- [26] Die Regiochemie der Produkte **15a** und **21** wurde durch Röntgenkristallographie bestätigt, siehe Hintergrundinformationen. Die entsprechenden Dateien CCDC 926466 (**15a**) und CCDC 926467 (**21**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [27] a) M. Reiffen, R. W. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1107.
- [28] a) J. Lasarte, C. Palomo, J. P. Picard, J. Dunogues, J. M. Aizpurua, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 72; b) C. Palomo, J. M. Aizpurua, M. Legido, A. Mielgo, R. Galarza, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1432.
- [29] a) C. Palomo, J. M. Aizpurua, J. M. Garc  a, I. Ganboa, F. P. Cossio, B. Lecea, C. L  pez, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2498; Übersichtsartikel zur Peterson-Olefinierung: b) L. F. van Staden, D. Gravestock, D. J. Ager, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 195.
- [30] D. Zhao, J. Hu, N. Wu, X. Huang, X. Qin, J. Lan, J. You, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6516.
- [31] a)   . Iglesias, E. G. Pérez, K. Mu  iz, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8109; b) C. R  ben, J. A. Souto, Y. Gonz  lez, A. Lishchynskyi, K. Mu  iz, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9650; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9478.
- [32] M. Kranenburg, Y. E. M. van der Burgt, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Organometallics* **1995**, *14*, 3081.
- [33] *Organic Light-Emitting Devices, Synthesis Properties and Applications* (Hrsg. K. Müllen, U. Scherf), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [34] Diese Metallierungsmethode konnte bis jetzt noch nicht auf Pyridazinderivate erweitert werden.