

In-situ-Abfangmethode zur Metallierung funktionalisierter Arene und Heteroarene mit TMPLi in Gegenwart von ZnCl_2 und anderen Metallsalzen**

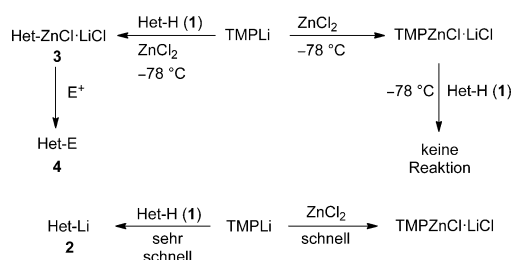
Annette Frischmuth, Maitane Fernández, Nadja M. Barl, Florian Achraimer, Hendrik Zipse, Guillaume Berionni, Herbert Mayr, Konstantin Karaghiosoff und Paul Knochel*

Abstract: Zugabe von TMPLi zu Mischungen einer aromatischen oder heteroaromatischen Verbindung und eines Metallsalzes, beispielsweise MgCl_2 , ZnCl_2 oder CuCN , bei -78°C führt zunächst zu einer Lithiierung des Arens gefolgt von einer Transmetallierung mit dem Metallsalz zu funktionalisierten Mg-, Zn- bzw. Cu-Organometallverbindungen. Diese In-situ-Abfangmethode ermöglicht die schnelle Metallierung einer Vielzahl an empfindlichen Pyridinen (mit Nitro-, Ester-, oder Cyangruppen) und gestattet die Herstellung kinetischer Regioisomere funktionalisierter Arene und Heterocyclen, die durch übliche Metallierungsreagentien wie $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ oder $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ nicht zugänglich sind.

Die Lithiierung von Arenen und Heteroarenen stellt eine leistungsstarke Methode dar,^[1] die für eine Vielzahl an Anwendungen sehr wichtig ist. TMPLi (TMP = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidyl)^[2] wurde für die selektive Lithiierung von Arenen verwendet. Nichtsdestotrotz ist die Bandbreite an Lithiierungen mit TMPLi bei komplexen Molekülen eingeschränkt; hoch reaktive Lithiumderivate haben häufig eine geringe Kompatibilität mit empfindlichen funktionellen Gruppen (Ester-, Cyan- oder Nitrogruppen), vor allem, wenn sie Teil elektronenarmer N-Heterocyclen sind. Eine Auswahl an weniger reaktiven Mg- und Zn-Basen wurde kürzlich entwickelt, um das Reaktionsspektrum zu verbessern.^[3] LiCl-komplexierte^[4] Metallamide, wie $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$,^[5] $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$,^[6] $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ ^[7] und $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$,^[8] erwiesen sich als besonders nützlich.^[9] Es konnte gezeigt werden, dass diese starken Basen mit mehreren Lewis-Säuren kompatibel sind, welche den Metallierungsspielraum weiter vergrößern.^[10] Da Lithiumbasen in Gegenwart von Elektrophilen wie Boronsäuren oder Me_3SiCl genutzt werden (In-situ-Abfangmethode),^[11] entwickelten wir Metallierungen funktionalisierter N-Heteroarene und akzeptorsubstituierter Benzole durch die gleichzeitige Nutzung

von TMPLi und verschiedenen Metallsalzen, beispielsweise MgCl_2 , ZnCl_2 oder CuCN . Diese neue Methode würde einen einfachen Zugang zu Mg-, Zn- bzw. Cu-Organometallverbindungen schaffen.

Die Lithiierung funktionalisierter Carbocyclen oder heterocyclischer Arene **1** mit TMPLi würde zur instabilen Lithiumspezies **2** führen. Die Durchführung dieser Lithiierung in Gegenwart von ZnCl_2 (oder MgCl_2 und CuCN) führt voraussichtlich zu einem In-situ-Abfang des lithiierten Arenes **2**, das das Zinkreagens **3** erzeugt, welches nun eine exzellente thermische Stabilität aufweist und mit Elektrophilen abgefangen werden kann, was zu verschiedenen Produkten **4** führt. Voraussetzung für den Erfolg dieser Methode ist, dass die Metallierung von **1** mit TMPLi schneller ist als die Transmetallierung von TMPLi zu $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$. Es sollte zudem erwähnt werden, dass bei -78°C eine Metallierung von **1** mittels $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ nicht möglich ist (Schema 1). Hier berichten wir über die Realisierung dieser In-situ-Ab-



Schema 1. Reaktion einer Mischung aus ZnCl_2 und einem aromatischen oder heterocyclischen Substrat **1** mit TMPLi bei -78°C , die über eine Lithiierungs-Transmetallierungs-Sequenz zu den Zinkreagentien **3** führt.

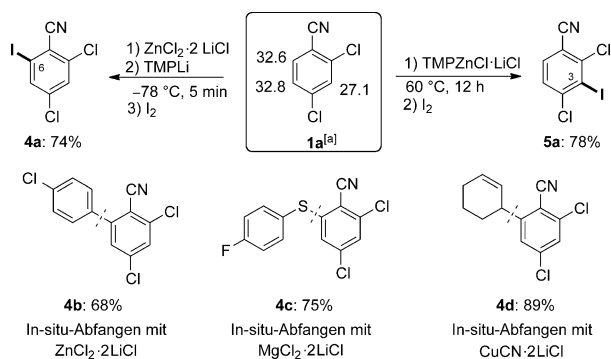
fangmethode und demonstrieren die Vorteile dieser Lithiierungs-Transmetallierungs-Sequenz zur Erzeugung hoch funktionalisierter Organozinkverbindungen, die auf andere Weise schwer herzustellen sind. Wir zeigen zudem, dass diese Lithiierung mit einer anderen Regioselektivität als mit $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$ oder $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{LiCl}$ verläuft. Diese Anwendung kann von ZnCl_2 auf MgCl_2 oder CuCN erweitert werden und nützliche Magnesium- oder Kupferintermediate für Synthesen zur Verfügung stellen.

Zunächst wurde die Metallierung von 2,4-Dichlorbenzonitril untersucht (**1a**; Schema 2). Eine Berechnung der relativen Aziditäten von H3, H5 und H6 zeigt, dass H3 ca. 10^6 mal azider als H5 und H6 ist.^[12] Daher ermöglicht die Reaktion von **1a** mit einer moderat starken Base wie $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$

[*] M. Sc. A. Frischmuth, Dr. M. Fernández, M. Sc. N. M. Barl, M. Sc. F. Achraimer, Prof. Dr. H. Zipse, Dr. G. Berionni, Prof. Dr. H. Mayr, Prof. Dr. K. Karaghiosoff, 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

[**] Diese Forschung wurde von der Deutschen Forschungsgesellschaft finanziert (SFB749, B2). Wir danken zudem der BASF AG (Ludwigshafen) und Rockwood Lithium GmbH (Frankfurt) für die großzügige Bereitstellung von Chemikalien.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201403688> zu finden.



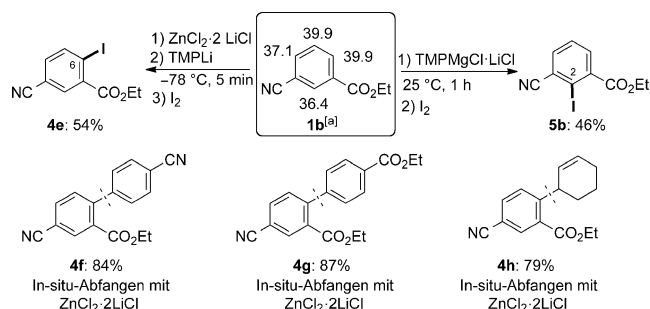
Scheme 2. Regioselectivitätswechsel der Metallierung von **1a** mit TMPLi in Gegenwart von Metallsalzen oder TMPZnCl·LiCl. [a] Berechnete pK_s -Werte von H3, H5 und H6.

eine gezielte Metallierung in Position 3, und nach Iodolyse wird ausschließlich das 3-Iodobenzonitril **5a** in 78 % Ausbeute isoliert.

Da die Cyangruppe eine gute *ortho*-dirigierende Gruppe ist,^[13] wird unter Verwendung einer sehr starken Lithiumbase eine kinetische Metallierung von **1a** in Position 6 erwartet. Eine Mischung aus **1a** und $ZnCl_2 \cdot 2LiCl$ (1.1 Äquiv.) wurde mit TMPLi (in THF) bei $-78^\circ C$ behandelt (1.5 Äquiv., ca. 0.6 M). Nach 5 min ist die Metallierung von **1a** vollständig, und eine Iodolyse führt zu dem 6-Iodobenzonitril **4a** (74 % Ausbeute). Die Komplexbildung von $ZnCl_2$ mit LiCl erhöht die Löslichkeit und des Öfteren die Reaktionsausbeuten um ca. 10–20 %. Die Regioselectivität der Metallierung ist ausgezeichnet (ca. 95:5) und komplementär zur Metallierung mit $TMPZnCl \cdot LiCl$, welche in Position 3 stattfindet. Unabhängig erzeugtes $TMP_2Zn \cdot 2LiCl$ oder „(TMP)₃ZnLi·2LiCl“^[14] metallieren entweder **1a** bei $-78^\circ C$ nicht oder mit geringer Regioselectivität ($C3/C6 = 4:1$) und nur mit 29 % Umsatz nach 10 min. Konkurrenzexperimente zeigen, dass die TMPLi mit **1a** mehr als sechsmal schneller reagiert als mit $ZnCl_2 \cdot 2LiCl$ (siehe die Hintergrundinformationen). Abgesehen von der Iodolyse ging die aus **1a** erzeugte Arylzinkverbindung auch eine Negishi-Kreuzkupplung mit 1-Chlor-4-iodbenzol (0.9 Äquiv.) zu dem Biphenyl **4b** ein (68 % Ausbeute). Alle In-situ-Abfangreaktionen bevorzugten eine Metallierung in Position 6.

Nachdem sich die neue In-situ-Abfangmethode unter Verwendung von $ZnCl_2 \cdot 2LiCl$ als zufriedenstellend erwiesen hatte, nutzten wir sie auch zur Herstellung weiterer nützlicher Organometallintermediate. Eine Mischung von **1a** mit $MgCl_2 \cdot 2LiCl$ (1.1 Äquiv.) ergab nach Zugabe von TMPLi (1.5 Äquiv., $-78^\circ C$, 5 min) das entsprechende Magnesiumreagens, das mit $ArSSO_2Ph$ ($Ar = p-FC_6H_4$) zu dem Thioether **4c** reagierte (75 % Ausbeute). Ein In-situ-Abfangen mit $CuCN \cdot 2LiCl$ ist auch möglich: So führt die Metallierung von **1a** mit TMPLi in Gegenwart von $CuCN \cdot 2LiCl$ (1.1 Äquiv.) zur entsprechenden Kupfer(I)-Verbindung, die mit 3-Bromcyclohexen (0.9 Äquiv.) zu **4d** reagiert (89 % Ausbeute).

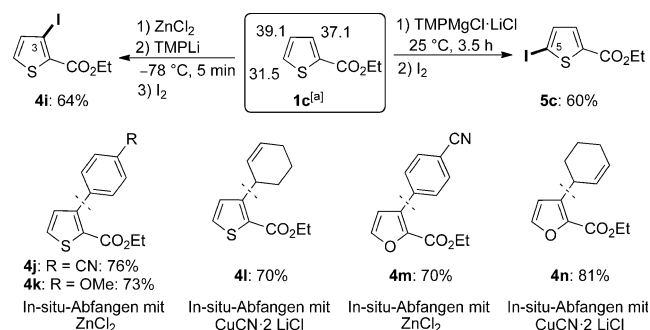
Analoge Regioselectivitätswechsel wurden auch für einige andere aromatische Systeme beobachtet. In diesem Zusammenhang zeigen die berechneten pK_s -Werte für die verschiedenen Positionen des Benzoessäureethylesters **1b**, dass H2 das azideste Proton darstellt (Schema 3). Deproto-



Scheme 3. Regioselectivitätswechsel der Metallierung von **1b** mit TMPLi in Anwesenheit von Metallsalzen oder $TMPMgCl \cdot LiCl$. [a] Berechnete pK_s -Werte für H2, H4, H5 und H6.

nierung mit $TMPMgCl \cdot LiCl$ führt, nach Iodolyse, zu dem 2-iodierten Ethylbenzoat **5b** (46 % Ausbeute). Behandlung von **1b** mit TMPLi in Anwesenheit von $ZnCl_2 \cdot 2LiCl$ resultiert in einer Lithiierung an der sterisch am wenigsten gehinderten Position, nämlich Position 6, die sich in Nachbarschaft zu der am stärksten dirigierenden Gruppe befindet (dem Ethylester). Nach 5 min bei $-78^\circ C$ ist die Metallierung von **1b** vollständig und liefert, nach Iodolyse, das Aryliodid **4e** zusammen mit ca. 20 % des Iodids **5b**. Diese Aryliodide sind leicht trennbar, und man erhält das reine Iodid **4e** mit 54 % Ausbeute. Durch Verwendung von $ZnCl_2 \cdot 2LiCl$ für das In-situ-Abfangen gelingt die Funktionalisierung von Position 6 mit anschließenden Negishi-Kreuzkupplungen, und nach chromatographischer Abtrennung kleiner Mengen an Regioisomeren werden die reinen 6-arylierten Produkte **4f** und **4g** in 84 bzw. 87 % Ausbeute isoliert. In gleicher Weise erhält man nach einer $CuCN \cdot 2LiCl$ -katalysierten Allylierung mit 3-Bromcyclohexen (0.7 Äquiv.) das 3-Cyanbenzoat **4h** in 79 % Ausbeute (Schema 3).^[15]

Die neue In-situ-Abfangmethode wurde auch zur Metallierung heterocyclischer Ringe verwendet, die bekanntermaßen schwierig zu metallieren sind. Wie erwartet geht das Thiophenderivat **1c** mit $TMPMgCl \cdot LiCl$ eine problemlose Magnesierung an Position 5 ein (Schema 4). Metallierungen an dieser Position sind thermodynamisch bevorzugt, da H5 das azideste Proton im Molekül darstellt. Diese starke Neigung, Position 5 zu metallieren, kann durch ein In-situ-Abfangen unter Verwendung von $ZnCl_2$ und TMPLi überwunden werden. Innerhalb von 5 min bei $-78^\circ C$ ist die Metal-



Scheme 4. Regioselectivitätswechsel der Metallierung von **1c** mit TMPLi in Anwesenheit von Metallsalzen oder $TMPMgCl \cdot LiCl$ und Metallierung von **1d** mit TMPLi in Anwesenheit von Metallsalzen. [a] Berechnete pK_s -Werte für H3, H4 und H5.

Tabelle 1: Synthese der Produkte **7** durch Metallierung mit TMPLi in Anwesenheit von MgCl_2 , ZnCl_2 oder CuCN und anschließendem Abfangen mit Elektrophilen.

| Nr. | Substrat | Elektrophil | Produkt ^[a] |
|-----|-----------|--------------------------|-------------------------------------|
| 1 | | | 7a: 90% ^[b,f] |
| 2 | 6a | $\text{R} = \text{CF}_3$ | 7b: 77% ^[b,f] |
| 3 | 6a | TMSCl | 7c: 96% ^[c] |
| 4 | 6a | | 7d: 96% ^[e] |
| 5 | | | 7e: 84% ^[b,f] |
| 6 | | | 7f: 79% ^[b,f] |
| 7 | | | 7g: 94% ^[d] |
| 8 | 6d | | 7h: 86% ^[b,f] |
| 9 | 6d | | 7i: 86% ^[e] |
| 10 | 6d | | 7j: 94% ^[e] |
| 11 | | | 7k: 80% ^[b,f] |
| 12 | 6e | $\text{R} = \text{CN}$ | 7l: 70% ^[b,f] |
| 13 | | I_2 | 7m: 87% ^[c] |

Tabelle 1: (Fortsetzung)

| Nr. | Substrat | Elektrophil | Produkt ^[a] |
|-----|-----------|-------------|-------------------------------------|
| 14 | 6f | | 7n: 80% ^[b,f] |

[a] Ausbeute an isoliertem analytisch reinem Produkt. [b] $\text{ZnCl}_2 \cdot 2 \text{LiCl}$ wurde zugefügt. [c] $\text{MgCl}_2 \cdot 2 \text{LiCl}$ wurde zugefügt. [d] MgCl_2 wurde zugefügt. [e] $\text{CuCN} \cdot 2 \text{LiCl}$ wurde zugefügt. [f] Erhalten nach einer Palladium-katalysierten Kreuzkupplung mit 2% $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ und 4% $\text{P}(2\text{-furyl})_3$.

lierung von **1c** vollständig und liefert das C3-zinkierte Thio-phen als Hauptregioisomer (C3/C5 = 75:25). Interessanterweise verringert die Komplexbildung von ZnCl_2 mit zusätzlichem LiCl die Regioselektivität. Nach Iodolyse erhält man das Thienyliodid **4i** in 64% Ausbeute. Mittels Zugabe von ZnCl_2 werden Negishi-Kreuzkupplungen mit elektronenarmen Iodiden wie 4-Iodobenzonitril oder auch elektronenreichen Iodiden wie 4-Iodanisol durchgeführt, die nach chromatographischer Trennung die 2,3-disubstituierten Thio-phen **4j** und **4k** in 76 bzw. 73% Ausbeute liefern. In-situ-Abfangen mit $\text{CuCN} \cdot 2 \text{LiCl}$ ermöglicht eine Allylierung mit 3-Bromcyclohexen (0.7 Äquiv.) und liefert **4l** in 70% Ausbeute.

Dagegen wird das entsprechende Furanderivat **1d** immer bevorzugt an Position 3 metalliert. Die Verwendung der In-situ-Abfangmethode jedoch liefert das 3-metallierte Furan mit verbesserter Regioselektivität und höherem Umsatz, und führt, nach Allylierung oder Kreuzkupplung, zu den 3-substituierten Furanen **4m** und **4n** in 70 bzw. 81% Ausbeute (Schema 4).

Durch diese In-situ-Abfangmethode gelingt eine problemlose Metallierung empfindlicher Heterocyclen. Die direkte Magnesierung oder Lithiierung von 2-Chlor-3-cyanopyridin (**6a**) ist schwierig. Deprotonierungsversuche mit TMPLi, $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2 \text{LiCl}$ oder $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ führten zur Zersetzung. Nur $\text{TMP}_2\text{Zn} \cdot 2 \text{MgCl}_2 \cdot 2 \text{LiCl}$ bewirkte die Zinkierung von **6a** bei 25°C innerhalb von 48 h mit einer guten Ausbeute. Dagegen führt die Metallierung mit TMPLi in Anwesenheit von $\text{ZnCl}_2 \cdot 2 \text{LiCl}$ zu derselben Zinkspezies in 5 min bei -78°C .^[16] Nach Negishi-Kreuzkupplung mit Methyl-4-iodbenzoat oder 1-Iod-4-(trifluormethyl)benzol wurden die 4-arylierten Pyridine **7a** und **7b** in 77–90% Ausbeute isoliert (Tabelle 1, Nr. 1 und 2). Die Verwendung von TMPLi in Anwesenheit von $\text{MgCl}_2 \cdot 2 \text{LiCl}$ resultiert in einer reibungslosen Silylierung von **6a** mit TMSCl und liefert das Pyridin **7c** in 96% Ausbeute (Nr. 3). In-situ-Abfangen mit $\text{CuCN} \cdot 2 \text{LiCl}$ liefert, nach Allylierung, das Pyridin **7d** mit 96% Ausbeute (Nr. 4). Für andere Cyan-, Ester-, Nitro- oder Thioether-substituierte Pyridine wie **6b**,^[17] **6c–f**, deren lithiierten Derivate zur Zersetzung neigen und bei tiefer Temperatur gehandhabt werden müssen, bietet das In-situ-Abfangen mit $\text{MgCl}_2 \cdot 2 \text{LiCl}$, $\text{ZnCl}_2 \cdot 2 \text{LiCl}$ oder $\text{CuCN} \cdot 2 \text{LiCl}$ und TMPLi eine einfache präparative Alternative, welche die entsprechenden metallorganischen Intermediate direkt innerhalb von 5 min liefert. Diese Organometallverbindungen

gehen Additionen mit Aldehyden, Kreuzkupplungen, Allylierungen und Acylierungen ein und ergeben die funktionalisierten in Ausbeuten von 70–94 % (Nr. 5–14).

Zusammengefasst ermöglichte uns die schnellere Deprotonierung von Arenen und Heteroarenen mit TMPLi im Vergleich zur entsprechenden Transmetallierung von TMPLi mit Mg-, Zn- oder Cu-Halogeniden die Entwicklung einer In-situ-Abfangmethode, bei der funktionalisierte aromatische oder heteroaromatische Substrate im Gemisch mit Mg-, Zn- oder Cu-Halogeniden mit TMPLi innerhalb von 5 min bei -78°C metalliert wurden, was nach Transmetallierung zu den funktionalisierten Mg-, Zn- oder Cu-Derivaten führte. Diese Methode ermöglichte es, eine Reihe von funktionalisierten Pyridinen und verwandten Heterocyclen effizienter und mit höheren Ausbeuten zu metallieren, als es mit herkömmlichen Metallierungsstrategien möglich war. In einigen Fällen wurde eine andere Regioselektivität festgestellt als bei gängigen Metallierungsverfahren. Dies führte zu bisher nicht zugänglichen Organometallreagentien. Experimente im großen Maßstab in kontinuierlichen Strömungsverfahren sowie zusätzliche Erweiterungen dieser In-situ-Abfangmethode werden derzeit in unseren Laboren untersucht.

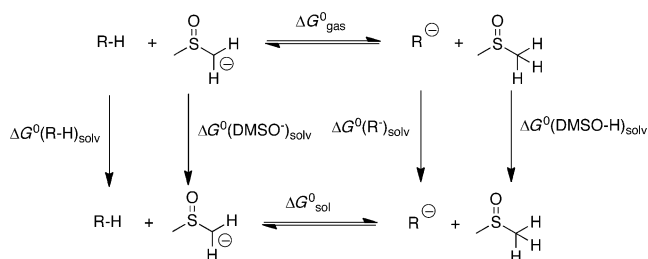
Eingegangen am 25. März 2014

Online veröffentlicht am 12. Juni 2014

Stichwörter: Amidbasen · Kreuzkupplungen · Metallierungen · Organometallverbindungen · Stickstoffheterocyclen

- [1] a) J. Clayden, *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, Elsevier, Oxford, **2002**; b) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879; c) P. Beak, V. Snieckus, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 306; d) M. Schlosser, *Organometallics in Synthesis*, 3. Aufl. (Hrsg.: M. Schlosser), Wiley, New York, **2013**, Kap. 1; e) T.-L. Ho in *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, Wiley, Hoboken, **2011** und frühere Bände; f) R. E. Mulvey, S. D. Robertson, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 11682; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11470; g) C. Unkelbach, D. F. O'Shea, C. Strohmman, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 563; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 553; h) A. Salomone, F. M. Perna, A. Falcicchio, S. O. N. Lill, A. Moliterni, R. Michel, S. Florio, D. Stalke, V. Capriati, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 528.
- [2] a) C. L. Kissel, B. Rickborn, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2060; b) M. W. Rathke, R. Kow, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6854.
- [3] a) R. E. Mulvey, F. Mongin, M. Uchiyama, Y. Kondo, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3876; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3802; b) A. Harrison-Marchand, F. Mongin, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7470; c) E. Crosbie, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, S. D. Robertson, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 1832; d) Y. Kondo, M. Shilai, M. Uchiyama, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3539; e) F. Mongin, A. Bucher, J. P. Bazureau, O. Bayh, H. Awad, F. Trécourt, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7989.
- [4] a) L. Gupta, A. C. Hoepker, K. J. Singh, D. B. Collum, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2231; b) Y. Ma, A. C. Hoepker, L. Gupta, M. F. Faggini, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15610; c) D. R. Armstrong, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, J. A. Parkinson, S. D. Robertson, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2700.
- [5] a) A. Krasovskiy, V. Krasovskaya, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3024; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2958; b) W. Lin, O. Baron, P. Knochel, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5673; c) M. Mosrin, P. Knochel, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2497; d) M. Mosrin, T. Bresser, P.

- Knochel, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3406; e) C. Despotopoulou, L. Klier, P. Knochel, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3326.
- [6] a) G. C. Clososki, C. J. Rohbognier, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7825; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7681; b) C. J. Rohbognier, G. C. Clososki, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1526; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1503; c) M. Mosrin, N. Boudet, P. Knochel, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3237; d) P. Knochel, M. Mosrin, M. Petrera, *Synthesis* **2008**, 3697.
 - [7] a) M. Mosrin, P. Knochel, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1837; b) T. Bresser, M. Mosrin, G. Monzon, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4686; c) G. Monzon, P. Knochel, *Synlett* **2010**, 304; d) T. Bresser, G. Monzon, M. Mosrin, P. Knochel, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 1299.
 - [8] a) S. H. Wunderlich, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7829; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7685; b) S. H. Wunderlich, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2008**, 6387; c) M. Mosrin, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1468.
 - [9] B. Haag, M. Mosrin, I. Hiriyakkanavar, V. Malakhov, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9968; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9794.
 - [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) S. M. Manolikakes, M. Jaric, K. Karaghiosoff, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2124; c) K. Groll, S. M. Manolikakes, X. M. du Jourdin, M. Jaric, A. Bredihhin, K. Karaghiosoff, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 6909; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6776; d) A. Unsinn, S. H. Wunderlich, A. Jana, K. Karaghiosoff, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14687; e) T. Klatt, D. Sustac, T. Leon, P. Knochel, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1232.
 - [11] a) T. D. Krizan, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6155; b) M. Lysen, J. Kristensen, M. Lysén, P. Vedsø, M. Begtrup, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1435; c) H. M. Hansen, M. Begtrup, J. L. Kristensen, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2518; d) P. E. Eaton, R. M. Martin, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2728.
 - [12] C-H-Aziditäten wurden gemäß des Protokolls von Guo und Mitarbeitern berechnet^[18] und beinhalten Gasphasen-Freie-Energie-Berechnungen mit dem B3LYP-Hybrid-Funktional in Kombination mit dem 6-311++G(2df,2p)-Basissatz. Lösungsmittelleffekte wurden dann durch Einzelpunktberechnungen mit dem SMD-Kontinuum-Solvationsmodell^[20] für DMSO in Kombination mit der B3LYP/6-31G(d)-Theorie bestimmt. Die Ausgleichswerte für einen Referenz-Datensatz mit bekannten pK_s -Werten und somit die verlässlichsten Ergebnisse wurden unter Verwendung von DMSO als Referenz mit $pK_s = +35.1$ ^[19] erhalten. Da fast alle metallorganischen Transformationen in THF durchgeführt werden, wurden die erhaltenen pK_s -Werte in DMSO auf THF mithilfe der Streitwieser-Linear-Korrelation korrigiert^[21] (siehe die Hintergrundinformationen). Der thermochemische Zyklus für die pK_s -Berechnung von Kohlenwasserstoff R-H unter Verwendung des DMSO-Anions als Referenzbase in DMSO-Lösungen ist hier gezeigt:



- [13] M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2256; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206.

- [14] a) A. Seggio, F. Chevallier, M. Vaultier, F. Mongin, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6602; b) J.-M. L'Helgoual'ch, A. Seggio, F. Chevallier, M. Yonehara, E. Jeanneau, M. Uchiyama, F. Mongin, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 177; c) K. Snégaroff, S. Komagawa, F. Chevallier, P. C. Gros, S. Golhen, T. Roisnel, M. Uchiyama, F. Mongin, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8191; d) F. Chevallier, Y. S. Halauko, C. Pecceu, I. F. Nassar, T. U. Dam, T. Roisnel, V. E. Matulis, O. A. Ivashkevich, F. Mongin, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4671; e) P. García-Álvarez, R. E. Mulvey, J. A. Parkinson, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9842; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9668.
- [15] Die Regioselektivität ist gewissermaßen abhängig vom Metallsalz und dem Elektrophil, das für die In-situ-Abfangmethode verwendet wurde. Siehe die Hintergrundinformationen.
- [16] ¹³C-NMR-Experimente zeigten die gleichen Zinkspezies für beide Experimente. Für Details, siehe die Hintergrundinformationen.
- [17] Unter Verwendung von TMPLi in Anwesenheit von MgCl₂ und anschließendem Abfangen mit Iod erhält man das 2-Cyan-3-iodpyridin mit 72 % Ausbeute; alternativ dazu ergeben die Metallierung mit TMPLi bei –78 °C und das Abfangen mit Iod eine Ausbeute von 53 %. T. Cailly, F. Fabis, S. Lemaître, A. Bouillon, S. Rault, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 135.
- [18] K. Shen, Y. Fu, J.-N. Li, L. Liu, Q.-X. Guo, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1568.
- [19] A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378.
- [20] W. S. Matthews, J. E. Bares, J. E. Bartmess, F. G. Bordwell, F. J. Cornforth, G. E. Drucker, Z. Margolin, R. J. McCallum, G. J. McCallum, N. R. Vanier, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7006.
- [21] A. Streitwieser, D. Z. Wang, M. Stratakis, A. Facchetti, R. Gareyev, A. Abboto, J. A. Krom, K. V. Kilway, *Can. J. Chem.* **1998**, *76*, 765.