

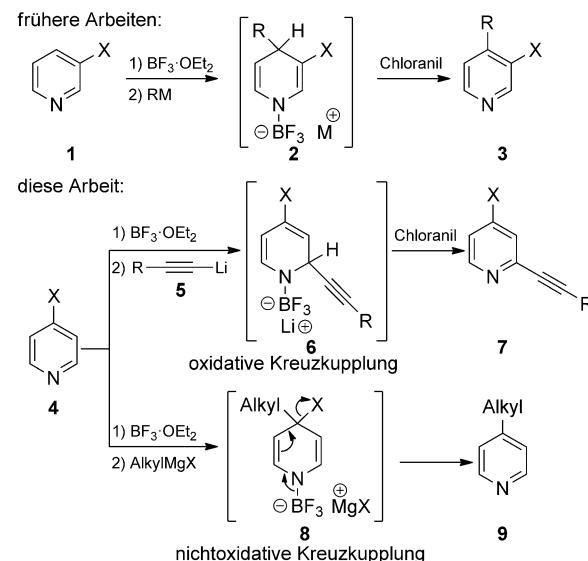
Übergangsmetallfreie BF_3 -vermittelte oxidative und nichtoxidative Kreuzkupplung von Pyridinen**

Quan Chen, Thierry León und Paul Knochel*

Dem MPI für Kohlenforschung anlässlich des 100-jährigen Bestehens gewidmet

Abstract: Wir berichten über eine BF_3 -vermittelte direkte Alkylierung von Pyridinen an C(2) mit verschiedenen Alkinyllithiumreagentien (oxidative Kreuzkupplung). Zudem entwickelten wir eine neuartige, übergangsmetallfreie Methode zur Kreuzkupplung von Alkylmagnesiumreagentien mit 4-substituierten Pyridinen, wie Isonicotinitril und 4-Chlorpyridin, mit $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ als Vermittlungsreagens. Die Kombination dieser beiden Methoden ermöglicht uns die effiziente Synthese einer Reihe von di-, tri- und tetrasubstituierten Pyridinen.

Die Funktionalisierung des Pyridingerüsts ist eine wichtige Aufgabe, da mehrfach funktionalisierte Pyridine in vielen pharmazeutischen und biologischen Anwendungen eingesetzt werden.^[1] Bisher wurden weitestgehend übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungsmethoden für die Funktionalisierung von Pyridinen angewendet.^[2,3] Der Einsatz von Pd- oder Ni-Katalyse hat jedoch auch Nachteile, wie die Toxizität oder der Preis des Metalls sowie die Notwendigkeit eines Liganden. Kürzlich berichteten wir, dass 3-substituierte Pyridine des Typs **1** eine BF_3 -vermittelte^[4] oxidative Kreuzkupplung^[5,6] in Position 4 mit verschiedenen Alkyl- und Arylmagnesium- oder Alkyl- und Arylzinkreagentien eingehen und über ein Intermediat des Typs **2** zu 3,4-disubstituierten Pyridinen des Typs **3** führen (Schema 1).^[7] Diese Reaktionen sind bemerkenswert regioselektiv und verlaufen beinahe nur in Position 4. Wir stellten uns die Frage, welcher Reaktionsweg beobachtet werden würde, wenn Position 4 des Pyridins bereits substituiert ist. Hiermit berichten wir über eine neue BF_3 -vermittelte oxidative Kreuzkupplung von Pyridinen des Typs **4** mit Alkinyllithiumderivaten **5** über ein Intermediat **6**, die zu 2,4-disubstituierten Pyridinen des Typs **7** führt. Als Anhaltspunkt zur Vorhersage der Regioselektivität sollte beachtet werden, dass die Komplexierung des Pyridinstickstoffatoms mit BF_3 die Positionen 2, 4 und 6 des Pyridinrings besonders elektrophil macht und somit die Bildung einer neuen C-C-Bindung dort bevorzugt wird.



Schema 1. BF_3 -vermittelte oxidative und nichtoxidative Kreuzkupplung von Pyridinen.

Das Gesamtergebnis kann ebenso durch sterische Effekte beeinflusst werden. Im Rahmen dieser Arbeit entdeckten wir eine noch günstigere Kreuzkupplungsmethode, die weder einen oxidativen Schritt noch einen Übergangsmetallkatalysator erfordert, sondern über einen $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ -vermittelten Additions-Eliminierungs-Schritt verläuft. Diese Methode ermöglicht eine direkte Substitution von X (X = CN, Cl) in Pyridinen des Typs **4** mit verschiedenen Alkylgruppen aus Grignard-Reagentien und führt über das Intermediat **8** zu Produkten des Typs **9**.^[8] Wir zeigen, dass diese neuen Reaktionen eine praktische Funktionalisierung des Pyridingerüsts ermöglichen und zu verschiedenen di-, tri- und tetrasubstituierten Pyridinen führen.^[9]

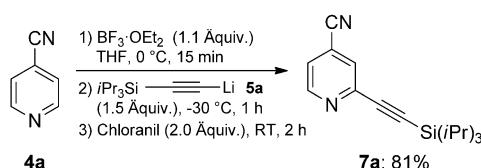
Als typisches Beispiel wurde ein 4-substituiertes Pyridin, Isonicotinitril (**4a**), mit $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (1.1 Äquiv., THF, 0 °C, 15 min) versetzt. Nach anschließender Zugabe von Triisopropylsilylethinyllithium (**5a**, 1.5 Äquiv., -30 °C, 1 h) und Rearomatisierung durch Chloranil (2.0 Äquiv., 25 °C, 2 h) wurde das 2,4-disubstituierte Pyridin **7a** in 81 % Ausbeute erhalten (Schema 2).

Unter diesen Bedingungen reagierte eine Vielzahl 4-substituierter Pyridine (**4**; X = CN, Cl, Br, Ar oder R) mit verschiedenen Alkinyllithiumverbindungen,^[10] die einen Alkyl- (**5b** und **5c**), Aryl- (**5e** und **5g**), Silyl- (**5d**) oder Alkenylsubstituenten (**5f**) tragen, und es wurden die erwarteten

[*] Dipl.-Chem. Q. Chen, Dr. T. León, 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 und dem Europäischen Forschungsrat (ERC-227763) sowie dem SFB-749 der Deutschen Forschungsgemeinschaft für finanzielle Unterstützung. Zudem bedanken wir uns bei der BASF SE (Ludwigshafen) und Rockwood Lithium (Frankfurt) für großzügige Chemikalienspenden.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201400750> zu finden.



Schema 2. BF_3 -vermittelte Addition der Alkinyllithiumverbindung **5a** zu Isonicotinonitril **4a**.

funktionalisierten Pyridine **7b–k** in 53–89 % Ausbeute erhalten (Tabelle 1, Nr. 1–10). In Abwesenheit von $\text{BF}_3\text{:OEt}_2$ wurde hingegen kein gekuppeltes Produkt **7b** festgestellt (Tabelle 1, Nr. 1). Insbesondere ist kein Vorhandensein eines elektronenziehenden Substituenten in Position 4 notwendig, und ein Aryl- oder *tert*-Butylsubstituent in Position 4 führte zu den erwarteten Produkten **7i–k** in 53–63 % Ausbeute (Tabelle 1, Nr. 8–10). Im Fall von **4e** fand die Addition wegen der sterischen Hinderung durch die CO_2Et -Gruppe in Position 6 anstelle von 2 statt. In Abwesenheit eines Substituenten in Position 4 beobachteten wir immer noch eine Reaktion in Position 2 oder 6. Folglich reagierte 2-Cyanpyridin (**10a**) mit der Alkinyllithiumverbindung **5h** in Position 6 und führte zum 2,6-disubstituierten Pyridin **11** in 66 % Ausbeute. Mit elektronenziehenden Substituenten in Position 3 fand problemlos eine Alkinylierung in Position 2 statt und führte zu den 2,3-disubstituierten Pyridinen **12a–c** in 69–82 % Ausbeute (Tabelle 1, Nr. 12–14).^[11] Wurde das elektronenreiche 3-Picolin (**1d**) als Substrat verwendet, verlief die Kupplung ebenso gut, jedoch fand sie an der stärker gehinderten C(2)-Position statt, und das 2,3-disubstituierte Produkt **12d** wurde erhalten (Tabelle 1, Nr. 15). Sogar Pyridin selbst (**13**) ging die Kupplungsreaktion mit dem Lithiumreagens **5f** ein, und es entstand das 2-substituierte Produkt **14** in 66 % Ausbeute (Tabelle 1, Nr. 16).

Ebenso konnte eine doppelte Funktionalisierung in den Positionen 2 und 6 erreicht werden: Isonicotinnitril (**4a**) wurde unter unseren Standardbedingungen in Position 2 alkyliert, und man erhielt **7l** und **7m** in 65 bzw. 76% Ausbeute. Die

Zugabe eines zweiten Alkinyllithiumreagens in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ und anschließende oxidative Rearomatisierung lieferten die 2,4,6-trisubstituierten Pyridine **15a–c** in 60–74% Ausbeute (Schema 3).

Zudem wurden hoch funktionalisierte tetrasubstituierte Pyridine über eine Abfolge oxidativer Kreuzkupplungen ausgehend von Nicotinnitril (**1e**) erhalten. Die erste C-C-Bindungsknüpfung fand wie erwartet in Position 4 statt^[7] und führte zum disubstituierten Pyridin **16** in 95 % Ausbeute. Die

Tabelle 1: Direkte Alkinylierung von Pyridinderivaten mit verschiedenen Alkinyllithiumverbindungen

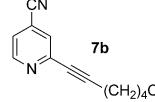
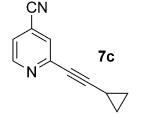
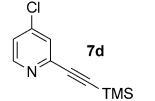
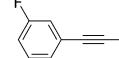
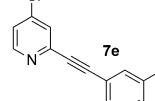
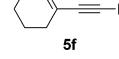
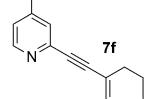
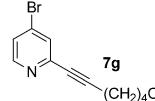
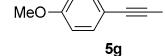
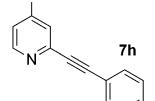
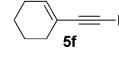
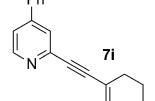
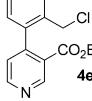
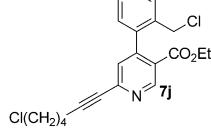
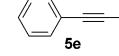
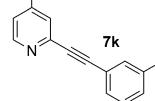
Nr.	Substrat	Alkinyllithium-reagens	Produkt	Ausb. [%] ^[a]
1	 4a	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_4\text{C}\equiv\text{Li}$ 5b	 7b	89(0) ^[b]
2	 4a	 5c	 7c	71
3	 4b	$\text{TMS}\text{C}\equiv\text{Li}$ ^[c] 5d	 7d	89
4	 4b	 5e	 7e	71
5	 4c	 5f	 7f	77
6	 4c	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_4\text{C}\equiv\text{Li}$ 5b	 7g	82
7	 4c	 5g	 7h	75
8	 4d	 5f	 7i	63
9	 4e	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_4\text{C}\equiv\text{Li}$ 5b	 7j	53
10	 4f	 5e	 7k	61

Tabelle 2: (Fortsetzung)

Nr.	Substrat	Alkinyllithium-reagens	Produkt	Ausb. [%] ^[a]
11	10a	5h	11	66
12	1a: X=Cl	5i	12a: X=Cl	74
13	1b: X=Br		12b: X=Br	82
14	1c: X=I		12c: X=I	69
15	1d	5h	12d	64
16	13	5f	14	66

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] Die Reaktion wurde in Abwesenheit von $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ durchgeführt.
 [c] TMS=Trimethylsilyl.

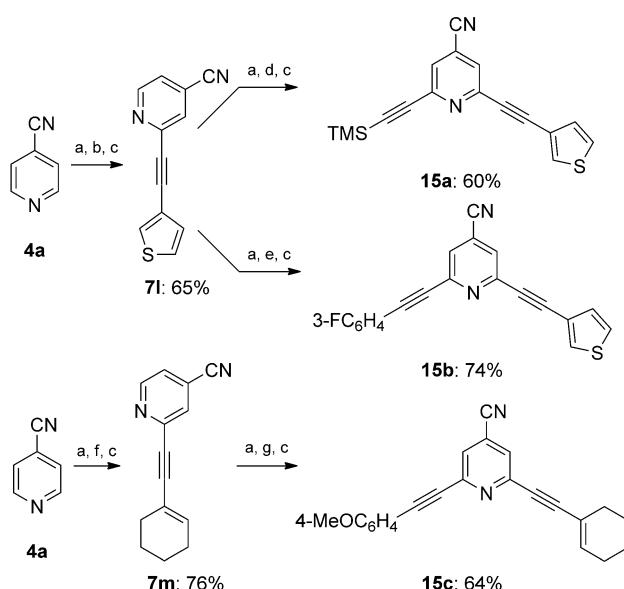
Positionen 2 und 6 von **16** können einfach unterschieden werden, da die Cyangruppe Position 2 stark aktiviert. Daher lieferte die Addition des Alkinyllithiumreagens **5j** in der Gegenwart von $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ nach Reaktion mit Chloranil ausschließlich das 2,3,4-trisubstituierte Pyridin **17** in 88 % Ausbeute. Schließlich reagierte eine Reihe metallorganischer

Reagentien wie die Alkinyllithiumverbindungen **5f** und **5h** oder das 2-Thienylmagnesiumhalogenid in einer oxidativen Kreuzkupplung in Position 6, und man erhielt die tetrasubstituierten Pyridine **18a–c** in 53–89 % Ausbeute (Schema 4).

Bei Versetzen von Isonicotinitril (**4a**) mit einem Lithiumchloridkomplexierten Alkylmagnesiumreagens anstelle einer Alkinyllithiumverbindung in Gegenwart von $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ beobachteten wir die Bildung eines unerwarteten 4-substituierten Produkts des Typs **9** (Schema 1). Die Zugabe von $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ zu **4a** bei 0 °C und anschließende Reaktion mit *c*-Hex-MgBr-LiCl (1.2 Äquiv.) bei –50 °C führten zu einer sehr schnellen Kreuzkupplungsreaktion (innerhalb von 30 min), und das 4-substituierte Pyridin **9a** wurde in 71 % Ausbeute erhalten (Schema 5).

Die BF_3 -vermittelte Kreuzkupplung konnte auf verschiedene

primäre und sekundäre Organomagnesiumreagentien erweitert werden und führte zu den 4-substituierten Pyridinen **9b–e** in 46–89 % Ausbeute (Tabelle 2). Ohne Zusatz von $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ fand keine Substitution statt (Tabelle 2, Nr. 1). 2-Chlor-4-cyanpyridin (**19**), das prinzipiell eine Kreuzkupplung in Position 2 eingehen könnte (der 2-Chlorsubstituent ist eine gute Abgangsgruppe),^[12] reagierte in Position 4 und führte nur zum Chlorpyridin **9e** in 46 % Ausbeute (Tabelle 2, Nr. 4). Mit dem Ziel, den Unterschied der Reaktivität zwischen einem Chlor- und einem Cyansubstituenten in solchen BF_3 -vermittelten Kreuzkupplungen zu ermitteln, wurde eine 1:1-

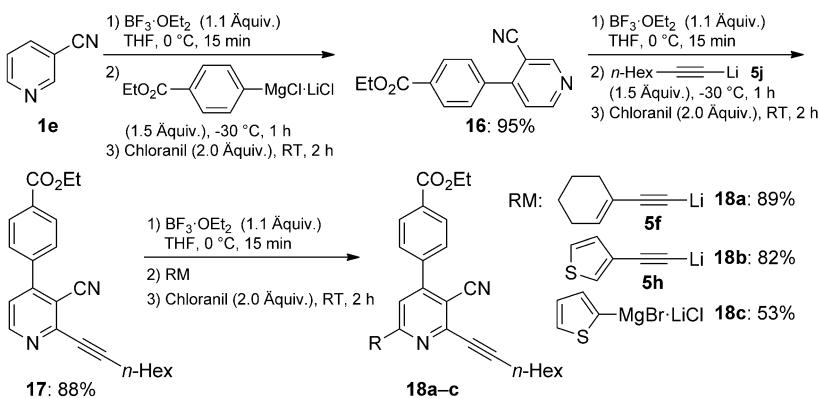


Schema 3. BF_3 -vermittelte direkte Alkinierung zur Synthese von 2,4,6-trisubstituierten Pyridinen. Reaktionsbedingungen: a) $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (1.1 Äquiv., THF, 0 °C, 15 min); b) **5h** (1.5 Äquiv., –30 °C, 1 h); c) Chloranil (2.0 Äquiv., 25 °C, 2 h); d) **5d** (1.5 Äquiv., –30 °C, 1 h); e) **5e** (1.5 Äquiv., –30 °C, 1 h); f) **5f** (1.5 Äquiv., –30 °C, 1 h); g) **5g** (1.5 Äquiv., –30 °C, 1 h).

Tabelle 2: Nichtoxidative Kreuzkupplung von Isonicotinitril (**4a**) oder 4-Chlorpyridin (**4b**) mit Grignard-Reagentien.

Nr.	Substrat	Grignard-Reagens	Produkt	Ausb. [%] ^[a]
1	4a	$\text{C}_6\text{H}_5\text{MgCl-LiCl}$	9b	89(0) ^[b]
2	4a	<i>c</i> -PentMgCl-LiCl	9c	63
3	4a	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{MgBr-LiCl}$	9d	72(76) ^[c]
4	19	<i>iPrMgCl-LiCl</i>	9e	46

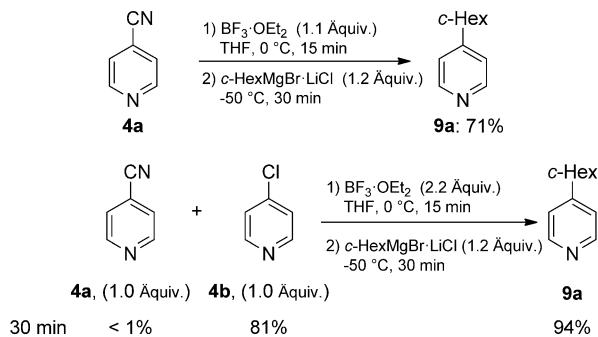
[a] Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] Die Reaktion wurde in Abwesenheit von $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ durchgeführt. [c] 4-Chlorpyridin (**4b**) wurde als Substrat verwendet.



Schema 4. BF_3 -vermittelte Funktionalisierung von Nicotinnitril (**1e**) für die Synthese von 2,3,4,6-tetrasubstituierten Pyridinen.

disubstituierten Pyridinen **20a-c** in 66–88 % Ausbeute führte (Schema 6). Die 2,6-Dialkynylisonicotinonitrile **15a-c** (Schema 3) reagierten nicht in diesen Kreuzkupplungsreaktionen, und es wurde nur Startmaterial zurückgewonnen, was zeigt, dass die Komplexierung des Pyridinstickstoffatoms (und nicht des Cyanstickstoffatoms) mit BF_3 entscheidend für den Erfolg dieser Substitutionsreaktion ist.

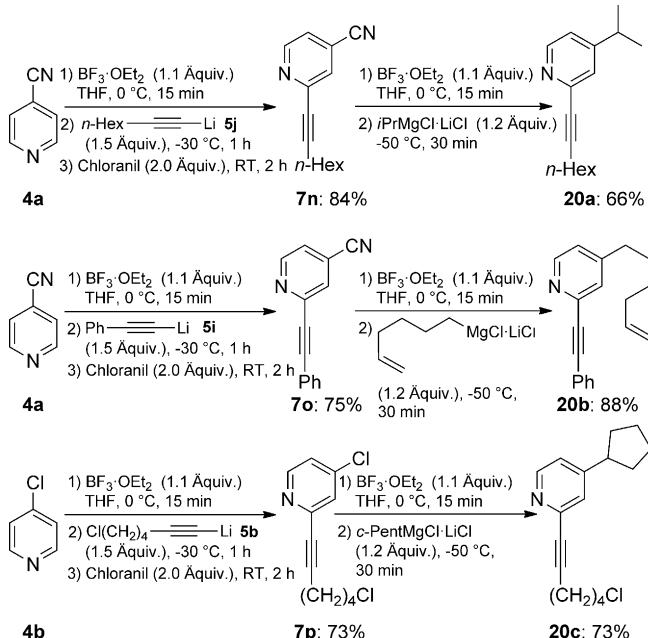
Zusammenfassend haben wir zwei neue Methoden zur Funktionalisierung von Pyridinen entwickelt. Die oxidative Kreuzkupplung verläuft mit Alkinyllithiumreagentien und liefert nach oxidativer Rearomatisierung 2- oder 6-substituierte Pyridine.



Schema 5. BF_3 -vermittelte Substitution von Isonicotinonitril (**4a**) und 4-Chlorpyridin (**4b**) mit $c\text{-HexMgBr-LiCl}$. Die Ausbeuten des Konkurrenzexperiments wurden durch GC-Analyse mit *n*-Undecan als internem Standard bestimmt.

Mischung von **4a** und **4b** einer BF_3 -vermittelten Kreuzkupplung mit $c\text{-HexMgBr-LiCl}$ unterzogen. Es stellte sich heraus, dass die Cyangruppe eine bessere Abgangsgruppe ist und dass innerhalb von 30 min bei vollem Umsatz von **4a** das gewünschte Produkt **9a** in 94 % Ausbeute erhalten wird. Das Chlorpyridin **4b** konnte in 81 % Ausbeute zurückgewonnen werden (Schema 5). Die höhere Reaktivität des Isonicotinonitrils (**4a**) könnte durch die mesomeren Akzeptoreigenschaften der Cyangruppe im Unterschied zu den mesomeren Donoreigenschaften des Chlorsubstituenten erklärt werden (Acylcyanide sind auch elektrophiler als Acylchloride).^[13]

Um die vielseitige Verwendbarkeit unserer Methode zu zeigen, haben wir die beiden neuen Vorgehensweisen zur Funktionalisierung von Pyridinen (oxidative und nichtoxidative Kreuzkupplungen) kombiniert, um verschiedene 2,4-disubstituierte Pyridine des Typs **20** zu synthetisieren. So wurden Isonicotinonitril (**4a**) und 4-Chlorpyridin (**4b**) in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ mit den Alkinyllithiumreagentien **5j,i,b** versetzt, wobei man nach oxidativer Aufarbeitung mit Chloranil die 2-alkynierten Pyridine **7n-p** in 73–84 % Ausbeute erhielt. Nach diesen oxidativen Kreuzkupplungen führten wir eine BF_3 -vermittelte Kreuzkupplung mit verschiedenen Alkylmagnesiumreagentien durch, die durch Substitution des Chlor- oder Cyanosubstituenten zu den 2,4-



Schema 6. Aufeinanderfolgende BF_3 -vermittelte Alkinierung und Substitution für die Synthese von 2,4-disubstituierten Pyridinen.

Auf der anderen Seite führt die Kreuzkupplungsmethode zur Substitution einer Chlor- oder Cyangruppe durch ein Alkylmagnesiumreagens in Position 4. Keine der beiden Methoden erfordert den Einsatz eines Übergangsmetallkatalysators. Erweiterungen der Methode auf andere N-Heterocyclen sowie die Anwendung auf die Synthese von Naturstoffen werden derzeit untersucht.

Eingegangen am 23. Januar 2014
Online veröffentlicht am 22. April 2014

Stichwörter: Alkinyllithiumverbindungen · BF_3 · Chloranil · Kreuzkupplungen · Stickstoffheterocyclen

- [1] a) F. Glorius, N. Spielkamp, S. Holle, R. Goddard, C. W. Lehmann, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2910; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2850; b) *Modern Heterocyclic Chemistry* (Hrsg.: J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, J. Barluenga), Wiley-VCH, Weinheim, **2011**; c) A. R. H. Narayan, R. Sarpong, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 70.
- [2] a) N. Miyaura, *Cross-Coupling Reactions, A Practical Guide*, Springer, Berlin, **2002**; b) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, A. de Meijere), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; c) *Organotransition Metal Chemistry* (Hrsg.: J. F. Hartwig), University Science Books, Sausalito, **2010**.
- [3] Übergangsmetall-katalysierte direkte Funktionalisierung von Pyridinen: a) L.-C. Campeau, S. Rousseaux, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18020; b) A. Larivée, J. J. Mousseau, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 52; c) Y. Nakao, K. S. Kanyiva, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2448; d) M. Tobisu, I. Hyodo, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12070; e) Y. Nakao, Y. Yamada, N. Kashihara, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13666; f) M. Wasa, B. T. Worrell, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1297; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1275; g) B. Xiao, Z.-J. Liu, L. Liu, Y. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 616.
- [4] a) K. Ishihara, N. Hanaki, M. Funahashi, M. Miyata, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 1721; b) K. B. Aubrecht, M. D. Winemiller, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11084; c) H. Yamamoto, K. Futatsugi, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1958; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1924; d) M. Jaric, B. A. Haag, A. Unsinn, K. Karaghiosoff, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5582; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5451; e) M. Jaric, B. A. Haag, S. M. Manolikakes, P. Knochel, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2306.
- [5] Aktueller Übersichtsartikel: J. A. Bull, J. J. Mousseau, G. Pelletier, A. B. Charette, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2642 zit. Lit. Siehe auch: J. L. Jeffrey, R. Sarpong, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5400.
- [6] Ein ähnlicher Reaktionstyp, der radikalisch verläuft: a) F. Minisci, C. Giordano, E. Vismara, S. Levi, V. Tortelli, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7146; b) F. Minisci, F. Fontana, E. Vismara, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 79; c) I. B. Seiple, S. Su, R. A. Rodriguez, R. Gianatassio, Y. Fujiwara, A. L. Sobel, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13194; d) G. A. Molander, V. Colombel, V. A. Braz, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1852; e) Y. Fujiwara, J. A. Dixon, F. O'Hara, E. D. Funder, D. D. Dixon, R. A. Rodriguez, R. D. Baxter, B. Herle, N. Sach, M. R. Collins, Y. Ishihara, P. S. Baran, *Nature* **2012**, *492*, 95; f) F. O'Hara, D. G. Blackmond, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12122.
- [7] Q. Chen, X. M. du Jourdin, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4958.
- [8] a) N. Picci, M. Poccia, A. Gugliuzza, F. Puoci, A. De Munno, F. Iemma, V. Bertini, *Heterocycles* **2001**, *55*, 2075; b) Y. Nakao, S. Oda, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13904; c) F. Zhang, S. Zhang, X.-F. Duan, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5618.
- [9] a) J. Barluenga, M. Ferrero, F. Palacios, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4521; b) J. Barluenga, M. A. Fernandez-Rodriguez, P. Garcia-Garcia, E. Aguilar, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2764; c) C. Lau, G. C. Tsui, M. Lautens, *Synthesis* **2011**, 3908; d) Z. Shi, D. C. Koester, M. Boultradakis-Arapinis, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12204.
- [10] Die Alkinyllithiumverbindungen wurden durch Reaktion des entsprechenden Alkins mit *n*BuLi hergestellt. Einzelheiten befinden sich in den Hintergrundinformationen.
- [11] Während, wie zuvor berichtet, 3-Halogenpyridine mit Alkyl- oder Aryl-Grignard-Reagentien in Position 4 reagieren, reagieren Alkinyllithiumverbindungen überwiegend in Position 2 und führen zu 2,4-disubstituierten Pyridinen. Allerdings beobachtet man in jedem Fall eine Verunreinigung des 2-substituierten Produkts mit 5% des Regioisomers.
- [12] a) O. M. Kuzmina, A. K. Steib, J. T. Markiewicz, D. Flubacher, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 5045; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4945; b) A. K. Steib, O. M. Kuzmina, S. Fernandez, D. Flubacher, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15346.
- [13] a) S. R. Crabtree, W. L. A. Chu, L. N. Mander, *Synlett* **1990**, 169; b) C. Duplais, F. Bures, I. Sapountzis, T. J. Korn, G. Cahiez, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3028; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2968.